

## BANDO AIFA UFFICI

### SINTESI FINALE

<b>ANNO del BANDO:</b>	2012
<b>CODICE:</b> FARM12TZ3N	EudraCT: 2016-009502-13
<b>RESPONSABILE SCIENTIFICO</b>	Giovanni Brandi
<b>ISTITUZIONE:</b>	Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna - UO Oncologia Medica
<b>TITOLO DELLO STUDIO</b>	A multicenter, randomized, open-label phase 3 study of two anti-angiogenic strategies in advanced hepatocellular carcinoma patients with cross-over at first-line failure: metronomic Capecitabine/Sorafenib (Arm A) vs Sorafenib/metronomic Capecitabine (Arm B)
<b>DATA DEL CONTRATTO</b>	13/09/2017
<b>ENTITÀ DEL FINANZIAMENTO</b>	Euro 1.143.000
<b>DATA APPROVAZIONE CE/AC</b>	12/12/2017
<b>DATA ARRUOLAMENTO PRIMO PAZIENTE (data firma consenso informato)</b>	6/08/2019
<b>DATA ULTIMA VISITA ULTIMO PAZIENTE</b>	NA
<b>TOTALE PAZIENTI PREVISTI NELLO STUDIO</b>	358
<b>TOTALE PAZIENTI RECLUTATI NELLO STUDIO</b>	13

#### SINTESI DEGLI EVENTUALI EMENDAMENTI APPORTATI AL PROTOCOLLO AMMESSO AL FINANZIAMENTO

**AIFA** (Si prega di specificare la data della richiesta all'AIFA delle eventuali modifiche e la data del parere del CE/AC all'emendamento al protocollo)

- 08/02/2021: Emendamento sostanziale notificato per inserimento nuova struttura per il controllo (Yghea), modifica lista dei centri, chiarimenti EudraCT errato, aggiornamento nuove versioni RCP (EudraCT di riferimento: 2016-003502-13)
- 07/04/2021: Emendamento sostanziale per aggiunta dei nuovi centri (EudraCT di riferimento 2016-003502-13)

#### MOTIVAZIONI PER GLI EMENDAMENTI APPORTATI

Inserimento nuova struttura per il controllo (Yghea), modifica lista dei centri e successiva aggiunta di nuovi centri, chiarimenti EudraCT errato, aggiornamento nuove versioni RCP.

**EVENTUALE PROROGA RICHIESTA PER IL COMPLETAMENTO DEL PROTOCOLLO** (specificare la durata della proroga e la data di fine protocollo in base alla proroga)

Richiesta in Agosto 2020 l'estensione del periodo di reclutamento di natura straordinaria per l'impatto del Covid-19 per un periodo fra 6 e 10 mesi. Con riscontro positivo da parte di AIFA ad Ottobre 2021.

## **MOTIVAZIONI ALLA RICHIESTA DI PROROGA**

Data l'emergenza sanitaria nazionale, l'arruolamento di nuovi pazienti è stato necessariamente ridotto/temporaneamente sospeso da Marzo 2020 ad Ottobre 2020 a causa del numero limitato di prime visite oncologiche effettuabili. Per questa motivazione si è richiesta l'estensione del periodo di reclutamento di natura straordinaria per l'impatto del Covid-19 per un periodo fra 6 e 10 mesi.

## **SINTESI DELLE MAGGIORI CRITICITÀ INCONTRATE NEL CORSO DELLO STUDIO ED EVENTUALI MODALITÀ ADOTTATE PER LA RISOLUZIONE**

Cronistoria Ca.So e criticità riscontrate:

- 18 marzo 2016 - AIFA pubblica la graduatoria finale del Bando 2012 per la Ricerca indipendente;
- 13/09/2017 - Finalizzazione del contratto tra AIFA e Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna;
- 24/11/2017 - Autorizzazione AIFA;
- Marzo 2018: attivate le procedure preliminari per l'apertura del nostro centro (con approvazione finale del nostro CE in dicembre 2017 ed approvazione definitiva dell'AIFA in gennaio 2018), identificata la ditta per la creazione della CRF elettronica (DATARIVER), con specifico ordine effettuato in marzo 2018. Tuttavia, successivamente è stato necessario richiedere agli uffici amministrativi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi l'attivazione del bando per l'identificazione della CRO, che ha richiesto molto più tempo di quanto pensassimo. L'avvio della procedura per l'individuazione della CRO è stato autorizzato dal Servizio Acquisti Metropolitano dell'Azienda con determina a contrarre n.2076 del 10.07.2018, a cui è seguita la lettera d'invito prot. n. 93137 del 24/07/2018 con cui è stata indetta, ai sensi dell'art. 36 del Codice degli appalti, la richiesta di offerta (RDO) sul Mercato Elettronico di Intercent-ER, per il servizio di monitoraggio e farmacovigilanza. Con Determina n. 2874 dell' 8/10/2018 è stato approvare l'esito della RDO con aggiudicazione del suddetto servizio alla ditta BIOIKOS AMBIENTE SRL, che è stata informata dell'esito della procedura con nota P.G n. 20381 del 15/10/2018.
- In seguito al conferimento dell'incarico, la ditta BIOIKOS ha organizzato e svolto i corsi di formazione specifici per tutto il nostro personale coinvolto nello studio, con successiva apertura effettiva del nostro centro (approvazione CE in gennaio 2019 e SIV di apertura organizzata in data 1 marzo 2019).
- Marzo 2020: Come riportato nella lettera di chiarimenti Il tempo intercorso fra disegno/sottomissione dello studio ad AIFA (2013) e la sua approvazione/attivazione ha modificato lo scenario del trattamento dell'HCC (da nessuna terapia approvata oltre al Sorafenib ad almeno cinque farmaci attuali, sia di prima che seconda linea). Il nuovo scenario terapeutico prevede infatti molti studi attivi e competitivi che, tra l'altro, prevedono compensi per singolo paziente importanti. Nonostante questi ritardi, lo studio Ca.So restava eticamente e clinicamente valido e lo si riteneva ancora fattibile ed è stato necessario modificare la lista dei centri partecipanti in seguito a:
  - Ritardo burocratico eccessivo nell'apertura dei centri arruatori
  - Arruolamento di pazienti in trials competitivi attivi
  - Dei 15 centri arruatori inizialmente coinvolti, alcuni (Di Costanzo – Azienda Ospedaliera "Cardarelli" di Napoli; Farinati – AOUPD di Padova; Beretta – Clinica HumanitasGavazzeni di Bergamo) hanno manifestato l'impossibilità di aderire al protocollo a causa del

- coinvolgimento in altri studi competitivi sponsorizzati attivi presso i loro centri.
- Il centro di IRCCS Meldola (Ospedali Infermi/ASL Romagna) non ha potuto prendere parte allo studio in quanto nonostante l'approvazione da parte di AIFA, lo studio è stato discusso in novembre 2019 dal Comitato Scientifico Medico dell'Istituto che ha espresso "parere sfavorevole alla realizzazione dello studio, soprattutto in prima linea alla luce degli standard terapeutici attuali".
- l'emergenza sanitaria nazionale dovuta alla pandemia da COVID-19 ha ridotto/sospeso l'arruolamento di nuovi pazienti da Marzo 2020 a Settembre 2020 a causa del numero limitato di prime visite oncologiche effettuabili;
- L'emergenza e la chiusura degli uffici ha causato, inoltre, un ritardo nelle procedure amministrative con conseguente ritardo nell'apertura dei centri arruatori.

**DOCUMENTO RIASSUNTIVO DELLO STUDIO CLINICO** (Strutturare sottoforma di ABSTRACT, come di seguito indicato)

#### **PREMESSE**

Il sorafenib è la terapia standard per i pazienti con hcc avanzato. Dallo studio registrativo tale farmaco determina, in i linea, un os di 10.7 mesi e un pfs di 5.5 mesi. Tuttavia, molti pazienti mostrano una significativa tossicità dovendo in 1/3 dei casi sospendere il trattamento.

Abbiamo recentemente riportato come l'utilizzo della capecitabina, somministrata secondo schedula metronomica, in pazienti con hcc avanzato (60 in i linea e 30 in ii linea dopo fallimento della terapia con sorafenib) mostri una efficacia almeno comparabile con quella del sorafenib sia in termini di sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - pfs) che di sopravvivenza complessiva (overall survival - os) con un'eccellente tollerabilità.

La somministrazione metronomica dei chemioterapici prevede la frequente assunzione del farmaco ad una dose inferiore alla dose massima tollerata, senza periodi d'interruzione tra i cicli di terapia. Su queste basi e per la significativa differenza di costo dei due trattamenti

(circa 1/100 per la capecitabina rispetto a sorafenib), abbiamo progettato uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3 per il confronto di efficacia e di costo-efficacia tra capecitabina metronomica/sorafenib verso sorafenib/capecitabina metronomica con crossover al fallimento della prima linea.

#### **MATERIALI E METODI**

Studio spontaneo, multicentrico, randomizzato (1:1), in aperto, di fase iii di due strategie anti-angiogeniche in pazienti con hcc avanzato, che non hanno ricevuto precedente trattamento sistemico.

Il trial clinico valuta l'efficacia e la sicurezza di capecitabina metronomica (prima linea), seguita da sorafenib (seconda linea) - (braccio a) rispetto a sorafenib (prima linea) seguito da capecitabina metronomica (seconda linea) - (braccio b), con cross-over dopo il fallimento della prima linea di terapia in ogni braccio.

Al basale, i pazienti devono avere un punteggio cp a, ecog 0-2, bcl-c o bcl-b non suscettibili o refrattari a terapia loco-regionale. Per essere considerati idonei per la terapia di seconda linea al momento del fallimento del trattamento di prima linea, i pazienti devono mantenere una funzione epatica preservata (punteggio cp  $\leq 7$ , ascite assente o minima g1 in accordo con i criteri nci-ctcae v 4.03, bilirubina  $< 3$  mg / dl) senza specifica controindicazione per il trattamento pianificato

## RISULTATI

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'incremento della Sopravvivenza Complessiva dei pazienti del 15% o di 1.34 volte (rischio relativo) ad 1 anno di trattamento con capecitabina in I linea (braccio A) rispetto al sorafenib in I linea (braccio B)

Obiettivi secondari:

- Aumento relativo della PFS ad 1 anno di trattamento pari ad almeno 1,2 volte con capecitabina rispetto a sorafenib;
- Riduzione dei costi diretti legati al farmaco a 1 anno del 50% nel braccio A;
- Miglioramento della qualità della vita durante il trattamento con capecitabina rispetto a sorafenib;
- Aumento del costo-efficacia correlata alla qualità della vita con capecitabina rispetto a sorafenib del 50% a 1 anno di trattamento;
- Analisi esplorative del tempo al fallimento della strategia (time to failure strategy - TFS) che è la somma della PFS della prima e seconda linea e del tempo trascorso tra il fallimento della prima linea e l'inizio del trattamento di seconda linea.
- Obiettivo ancillare: valutazione delle CECs e CEPs e marcatori di angiogenesi nella popolazione arruolata per identificare biomarkers putativi e l'efficacia del trattamento metronomico sia in prima che seconda linea di trattamento (Sotto studio)

## CONCLUSIONE

Sono in programma 3 analisi ad interim al 25%, 50% e 75% dell'arruolamento previsto. Sono possibili eventuali sospensioni dello studio per una tossicità rilevante dovuta a Capecitabina calcolata attraverso la funzione O'Brien- Fleming (se z-score 4.05, 2.86 e 2.34, rispettivamente) mentre nessuna risoluzione anticipata per la superiorità di Capecitabina verso Sorafenib è prevista in una delle analisi ad interim.

## DESCRIVERE IN SINTESI IL VALORE AGGIUNTO OTTENUTO CON LO STUDIO IN TERMINI DI NUOVE CONOSCENZE SCIENTIFICHE, DI TRASFERIBILITÀ NELLA PRATICA CLINICA E POTENZIALE IMPATTO SUL SSN

Lo studio, se si fosse portato a termine con beneficio, avrebbe consentito di introdurre un nuovo trattamento nei pazienti affetti da HCC, una nuova possibilità terapeutica con amplissima tolleranza e costi notevolmente minori per il Sistema Sanitario rispetto a quelli attuali.

Nonostante il valore aggiunto che lo studio avrebbe portato alla gestione di pazienti affetti da HCC, non è stato possibile proseguire la sperimentazione per l'arrivo nel panorama terapeutico di questi pazienti di almeno quattro nuovi farmaci, compreso l'immunoterapia.

Bologna, 26/09/2022

  
Prof. BRANDI GIOVANNI  
C.F. BRN GNN 55C20 L428U  
Azi. Ospedaliero-Universitaria di Bologna  
U.O. \_\_\_\_\_