

**Strategia terapeutica ottimale nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico K-ras wild type: cetuximab in associazione con FOLFIRI seguito dal FOLFOX +/- cetuximab.
Studio multicentrico del GOIM (Prot. 2906 – CAPRI)**

Responsabile dello Studio:	Prof. Giuseppe Colucci Istituto Tumori Giovanni Paolo II Via Hahnemann, 10 Bari - Italia colucci@goim.it Tel: +390805555264 Fax: +390805555232
Responsabile scientifico dello Studio	Fortunato Ciardiello Oncologia medica - Seconda Università di Napoli Via Pansini, 5 Napoli – Italia fortunato.ciardiello@unina2.it Tel: +390815666745 +390815666713 Fax: +390815666723

Pagine per le firme	
Centri Partecipanti	
Appendice	

1.	Sinossi	
2.	INTRODUZIONE	
2.1	Background	
2.2	Cetuximab	
2.3	Epidermal growth factor receptor	
2.4	Cetuximab: Informazioni generali di sicurezza	
2.5	Razionale	
3.	OBIETTIVI DELLO STUDIO	
3.1	Obiettivi primari	
3.2	Obiettivi secondari	
3.3	Disegno dello studio	
3.4	Definizione dei cicli e della durata del trattamento	
4.	CRITERI DI SELEZIONE	
4.1	Criteri di inclusione	
4.2	Criteri di esclusione	
5.	FARMACI DELLO STUDIO:PRIMA E SECONDA LINEA DI TRATTAMENTO	
5.1	Schema di trattamento	
5.2	Nome del farmaco formulazione e conservazione	
5.3	Via di somministrazione	
5.4	Premedicazione del cetuximab	
6.	PROCEDURE DELLO STUDIO	
6.1	Caratteristiche di base	
6.2	Scheda di valutazione	
7.	CRITERI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA	
7.1	Criteri Recist	
7.2	Determinazione della risposta globale	
7.3	RICERCA TRASLAZIONALE	
8.	EVENTI AVVERSI	
8.1	Eventi Avversi, Reazioni Avverse ai Farmaci e Eventi Avversi Seri	
8.2	Metodi di registrazione e valutazione degli Eventi Avversi	
8.3	Modalità per la registrazione degli Eventi Avversi	
9.	MODIFICHE DI DOSE PER LA TOSSICITÀ	
9.1	Modifiche di dose per il FOLFIRI ed il FOLFOX	

9.2	Criteria di reintroduzione del trattamento nel giorno programmato di terapia	
9.3	Modifiche di dosi del Cetuximab per la prima linea di trattamento	
9.4	Modifiche di dosi del Cetuximab per la seconda linea di trattamento	
10.	GESTIONE DI SPECIFICI EVENTI AVVERSI	
10.1	Gestione degli eventi avversi correlati all'Irinotecano	
10.2	Gestione degli eventi avversi correlati al 5-Fluoruracile	
10.3	Gestione degli eventi avversi correlati all'Oxaliplatino	
10.4	Eventi avversi da Cetuximab	
11.	CONSIDERAZIONI STATISTICHE	
12.	CONSIDERAZIONI ETICHE	
12.1	Interessi del paziente	
12.2	Consenso Informato	
13.	SPONSOR DELLO STUDIO E FINANZIAMENTI	
14.	BIBLIOGRAFIA	

APPENDICE

APPENDICE A	CONSENSO INFORMATO	
APPENDICE C	DECLARATION OF HELSINKY	
APPENDICE C	SUSPECTED SERIOUS ADVERSE EVENT FORM	
APPENDICE D	NCIC-CTC V 3.0 SKIN TOXICITIES	

Sinossi

TITOLO	Strategia terapeutica ottimale nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico K ras wild type: cetuximab in associazione con FOLFIRI seguito dal FOLFOX +/- cetuximab (Studio Multicentrico GOIM).
FASE CLINICA	II
SPONSOR	GOIM
CENTRO COORDINATORE	Prof. Fortunato Ciardiello Cattedra di Oncologia Medica Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia
AREA TERAPEUTICA	Oncologia Medica
OBIETTIVI	<p><u>Obiettivi Primari</u></p> <p>L'obiettivo primario per la I linea di terapia è:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'efficacia (in termini di PFS) del FOLFIRI in associazione al cetuximab come I linea di trattamento in pazienti con tumore del colon-retto metastatico k-ras wild type (WT). <p>L'obiettivo primario per la II linea di terapia è:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'efficacia (in termini di PFS) del cetuximab in combinazione al FOLFOX come II linea di trattamento dopo progressione al FOLFIRI + cetuximab in pazienti con tumore del colon-retto metastatico k-ras WT. <p><u>Obiettivi Secondari</u></p> <p>Gli obiettivi secondari della I di terapia sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efficacia del cetuximab in associazione al FOLFIRI valutando il tasso di risposta globale (ORR; risposta completa [RC] + risposta parziale [RP]) e la durata della risposta • Valutazione della correlazione tra la risposta clinica (RR, PFS, OS) ed i marcatori biologici ottenuti al basale e durante il trattamento. I marcatori biologici saranno ottenuti da biopsie tumorali e campioni di sangue. • Analisi dei campioni biologici per la valutazione dei meccanismi di resistenza acquisita al cetuximab. <p>Gli obiettivi secondari della II linea di terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efficacia del of FOLFOX +/- cetuximab valutando la sopravvivenza globale (OS), tasso di risposte globali (ORR; risposta completa [RC] + risposta parziale [RP]), ed il tempo alla progressione (TTP)

<p>TRATTAMENTO</p>	<p><u>Terapia di prima linea:</u></p> <p>FOLFIRI* + Cetuximab.</p> <p>Il trattamento verrà somministrato fino a progressione di malattia (PD) o tossicità inaccettabile. In caso di tossicità inaccettabile, il trattamento proseguirà come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tossicità inaccettabile correlate al CPT-11 : paziente continuerà De Gramont + cetuximab fino a PD - tossicità inaccettabile correlate al FOLFIRI: paziente continuerà cetuximab in monoterapia fino a PD - tossicità inaccettabile correlata al cetuximab: paziente continuerà FOLFIRI fino a PD <p><u>Terapia di seconda:</u></p> <p>FOLFOX + cetuximab (Braccio A) o FOLFOX (Braccio B). Il trattamento verrà somministrato fino a progressione di malattia (PD) o tossicità inaccettabile. In caso di tossicità inaccettabile, il trattamento proseguirà come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tossicità inaccettabile correlate all'Oxaliplatino: il paziente continuerà De Gramont con o senza cetuximab (in base al braccio di randomizzazione) fino a PD - tossicità inaccettabile correlate al FOLFOX: il paziente continuerà cetuximab in monoterapia se randomizzato nel braccio A e cambierà tipo di trattamento se randomizzato nel braccio B - tossicità inaccettabile correlate al cetuximab: il paziente continuerà FOLFOX fino a PD (solo per pazienti randomizzati ne braccio A) <p>* In caso di malattia inoperabile limitata al fegato che diventa operabile in corso di trattamento con il FOLFIRI+ cetuximab, il paziente potrà essere sottoposto ad intervento chirurgico e verranno somministrati un totale di 12 cicli di chemioterapia.</p> <p><u>Schema di trattamento:</u></p> <p>Cetuximab verrà somministrato in base alla seguente schedula di trattamento:</p> <p><i>Prima linea di trattamento:</i> Nome/Sostanza: Cetuximab Formulazione: soluzione per infusione (5 mg/ml) Dose: 400 mg/m² per la prima dose seguita da dosi settimanali di 250 mg/m² Via di somministrazione: i.v. Frequenza e modo di trattamento: Giorno 1 ogni settimana (7 giorni/ciclo) Durata: tossicità inaccettabile o PD</p>
---------------------------	---

Seconda linea di trattamento

Nome/Sostanza: Cetuximab

Formulazione: soluzione per infusione (5 mg/ml)

Dose: 500 mg/ m²

Via di somministrazione: i.v.

Frequenza e modo di trattamento : Giorno 1 ogni 2 settimane
(14giorni/ciclo)

Durata: tossicità inaccettabile o PD

FOLFIRI verrà somministrato, come I linea di terapia, in base al seguente schema di trattamento:

Nome/Sostanza: 5-FU

Formulazione:

Dose: 400 mg/ m² in bolo e 2400 mg/ m² in infusione continua di 46 ore

Via di somministrazione: i.v.

Frequenza e modo di trattamento: Giorno 1 ogni 2 settimane,
(14giorni/ciclo)

Durata: tossicità inaccettabile o PD

Nome/Sostanza: Acido folinico

Formulazione: forma levogira

Dose: 200 mg/m² prima dell'infusione del 5-FU

Via di somministrazione: i.v.

Frequenza e modo di trattamento: Giorno 1 ogni 2 settimane,
(14giorni/ciclo)

Durata: tossicità inaccettabile o PD

Nome/Sostanza: Irinotecano

Formulazione:

Dose: 180 mg/ m²

Via di somministrazione: i.v.

Frequenza e modo di trattamento: Giorno1 ogni 2 settimane,
(14giorni/ciclo)

Durata: tossicità inaccettabile o PD

FOLFOX verrà somministrato, come II linea di terapia, in base al seguente schema di trattamento:

Nome/Sostanza: 5-FU

Formulazione:

Dose: 400 mg/ m² in bolo e 2400 mg/ m² in infusione continua di 46 ore

Via di somministrazione: i.v.

Frequenza e modo di trattamento: Giorno1 ogni 2 settimane,
(14giorni/ciclo)

Durata: tossicità inaccettabile o PD

	<p>Nome/Sostanza: Acido folinico Formulazione: forma levogira Dose: 200 mg/m² prima dell'infusione del 5-FU Via di somministrazione: i.v. Frequenza e modo di trattamento: Giorno 1 ogni 2 settimane, (14giorni/ciclo) Durata: tossicità inaccettabile o PD</p> <p>Nome/Sostanza: Oxaliplatino Formulazione: Dose: 85 mg/ m² Via di somministrazione: i.v. Frequenza e modo di trattamento: Giorno1 ogni 2 settimane, (14giorni/ciclo) Durata: tossicità inaccettabile o PD</p>
<p>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI DA ARRUOLARE</p>	<p>I linea di trattamento: verranno selezionati per la mutazione di KRAS circa 600 pazienti al fine di identificarne almeno 320 eleggibili per il trattamento</p> <p>II linea di trattamento: circa 240 pazienti verranno arruolati e randomizzati con rapporto 1:1 per ricevere FOLFOX con (Braccio A) o senza (Braccio B) cetuximab</p>
<p>NUMERO DI CENTRI</p>	<p>40</p>
<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato • Uomini e donne, anni ≥ 18 • Diagnosi istologica di tumore del colon-retto metastatico K-Ras WT • I trattamenti chemioterapici e radioterapici sono consentiti solo come trattamenti adiuvanti. Tali trattamenti devono essere terminati almeno 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio. • Presenza almeno di una lesione misurabile (non inclusa nel campo di irradiazione) • Performance status, all'ingresso dello studio compreso tra 0-1 secondo il sistema ECOG • Recupero dal precedente trattamento chirurgico. Circa 21 giorni devono essere trascorsi da un intervento chirurgico per l'inserimento nello studio. • Aspettativa di vita di almeno 12 settimane. • Metodi contraccettivi efficaci adottati sia dagli uomini che dalle donne. • Numero dei globuli bianchi $> 3 \times 10^9/L$ con neutrofili $> 1.5 \times$

	<p>10⁹/L, numero di piastrine > 100 x 10⁹/L, emoglobina > 5.6 mmol/L (9 g/dL)</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilirubina totale < 1.5 volte il limite di riferimento• AST < 2.5 volte il limite di riferimento 0 < di 5 in caso di metastasi epatiche• Creatinina sierica < 1.5 volte il limite di riferimento
--	--

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Anamnesi medica di patologia seria o incontrollata per la quale il paziente non potrebbe ricevere il trattamento in studio.
- Storia medica rilevante di coronaropatia o infarto del miocardio negli ultimi 12 mesi oppure alto rischio di aritmia incontrollabile.
- Gravidanza (l'assenza deve essere confermata con il test della B-HCG test) o allattamento.
- Occlusione intestinale.
- Malattie infiammatorie dell'intestino
- Metastasi cerebrali note o sospette.
- Abuso di alcool o droghe
- Incapacità legale o limitata capacità legale
- Altre neoplasie concomitanti ad eccezione dei tumori della pelle (non melanoma) o carcinoma in situ della cervice. (i pazienti con precedente neoplasia ma senza evidenza di malattia a 5 anni possono partecipare allo studio
- Segni radiologici tramite TAC di pneumopatia interstiziale.

- Malattie del sistema nervoso centrale o neuropatie periferiche di grado >1 (CTCAE v. 3.0)
- Ipersensibilità o allergia a qualsiasi dei componenti dei trattamenti in studio.
- Solo per i pazienti in I linea di trattamento:
 - Precedente esposizione a terapia anti-EGFR
 - Precedente chemioterapia per tumore del colon retto metastatico

DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Questo è uno studio di fase II, multicentrico in pazienti con tumore del colon-retto metastatico con Kras WT. Questo studio consta di due parti. Nella prima parte i pazienti riceveranno FOLFIRI +cetuximab come prima linea di chemioterapia. Tale trattamento verrà somministrato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. In caso di progressione il paziente verrà randomizzato in uno due bracci di trattamento:</p> <p>Braccio A: FOLFOX +Cetuximab</p> <p>B: FOLFOX</p> <p>I pazienti riceveranno il trattamento fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.</p> <p>La randomizzazione sarà di 1:1 e la stratificazione avverrà in base al performance status (European Cooperative Oncology Group), and b-RAF status.</p> <p>Solo i pazienti con KRAS WT sono eleggibili. L'efficacia del trattamento verrà valutata alla 6° settimana per la prima rivalutazione e successivamente ogni 8 settimane. La sopravvivenza ogni 3 mesi.</p>
DURATA DEL TRATTAMENTO	<p>I pazienti arruolati nella prima linea di trattamento saranno trattati con FOLFIRI + cetuximab fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Il tempo medio a progressione stimato è di circa 9.9 mesi. I pazienti con progressione di malattia verranno randomizzati ad una seconda linea di terapia con FOLFOX più (Braccio A) o meno (Braccio B) cetuximab. Il trattamento di seconda linea verrà somministrato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. La sopravvivenza libera da progressione stimata è di 4 mesi nel Braccio A e di 5.88 mesi del Braccio B.</p>
PRINCIPALI PARAMETRI DI ATTIVITÀ	<p>Valutazione delle lesioni Target</p> <p><u>Risposta complete (RC)</u>: scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici (target e non target) devono ridursi nel proprio asse corto a < 10mm.</p> <p><u>Risposta parziale (RP)</u>:almeno una riduzione del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target come riportato al basale.</p> <p><u>Progressione di malattia (PD)</u>: almeno un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante tutto lo studio(incluso la somma basale se la più piccola registrata). In aggiunta all'incremento relativo del 20%, la somma deve dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm (la presenza di una o più lesioni target o non target va considerata progressioni di malattia).</p> <p><u>Stabilità di malattia (SD)</u>: una riduzione della massa tumorale che non può essere né considerata RP né qualificata come PD, prendendo come riferimento la più piccola somma dei diametri durante lo studio.</p>

Valutazione delle lesioni non target

Anche se qualche lesione non-target può essere misurabile, non dovrebbero essere misurate ma solo classificate qualitativamente.

Risposta completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni non target e normalizzazione dei marcatori tumorali. Tutti i linfonodi devono avere le dimensioni non patologiche (<10mm asse corto).

Non-RC/non-PD: persistenza di una o più lesioni non target e/o non normalizzazione dei marcatori tumorali.

Progression di malattia (PD): inequivocabile progressione delle lesioni non target (la comparsa di una o più lesioni nuove viene considerata progressione di malattia).

Durata della risposta

La durata della risposta è compresa dal momento in cui per la prima volta raggiunge i criteri di RC o RP e poi fino a progressione di malattia. (preso come riferimento la somma più piccola registrata nello studio) fino alla data in cui viene oggettivata una progressione di malattia.

Il tempo alla progressione

Il tempo alla progressione di malattia per ogni paziente si calcola dal primo giorno di terapia fino a progressione o morte per qualsiasi causa oppure fino alla data dell'ultimo contatto con il paziente nel quale era nota l'assenza di malattia o la sopravvivenza.

Sopravvivenza libera da malattia

Per il trattamento di I linea (prima parte del protocollo): è il tempo in mesi dall'inizio del trattamento fino al momento della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa entro 60 giorni dall'ultima valutazione dello stato di malattia o dal giorno 1 del ciclo 1.

Per il trattamento di II linea (seconda parte dello studio): è il tempo in mesi dalla randomizzazione fino al momento della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa entro 60 giorni dall'ultima valutazione dello stato di malattia oppure dalla randomizzazione.

Sopravvivenza globale

La sopravvivenza di un paziente è il tempo, espresso in mesi, dall'inizio del trattamento fino al giorno della morte. In caso di mancato decesso il tempo verrà definito in base all'ultima data nella quale il paziente era vivo.

PRINCIPALI PARAMETRI DI SICUREZZA	Eventi avversi, parametri di laboratorio. Tutte le tossicità verranno graduate utilizzando il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versione N°3
CONSIDERAZIONI STATISTICHE	Ipotizzando un periodo di arruolamento di 24 mesi, un follow up massimo di 36 mesi (dalla randomizzazione del primo paziente alla data dell'ultimo evento registrato) ed un tasso esponenziale di dropout di 0.01 per mese, arruolando 120 soggetti per ciascun gruppo di trattamento, con un numero complessivo di 211 eventi (progressioni o morti) richiesti, un test di probabilità massima esponenziale per uguaglianza delle curve di PFS con un errore alfa bilaterale 0.05, avrà una potenza dell'80% di identificare una differenza tra un parametro esponenziale $\lambda_1 = 0.1178$ per mese nel gruppo 1 e un parametro esponenziale $\lambda_2 = 0.1733$ per mese nel gruppo 2, e cioè una differenza equivalente ad un HR costante di 0.68. Assumendo una distribuzione esponenziale per le due curve di PFS, un HR di $\lambda_1 = 0.1178$ per mese equivale ad un PFS mediano di 5.88 mesi e un HR di $\lambda_2 = 0.1733$ equivale ad un PFS mediano di 4.0 mesi.
FARMACI	<p>Formulazione:</p> <p>Cetuximab (Erbix[®]) è disponibile in fiale da 5 mg/ml.</p> <p><i>Prima linea di trattamento</i></p> <p>Erbix[®] verrà somministrato alla dose di 400 mg/m² il giorno 1, successivamente 250 mg/m² settimanali. Erbix[®] verrà somministrato in 120 minuti di infusione per la prima dose, e successivamente in 60 minuti.</p> <p><i>Seconda linea di trattamento</i></p> <p>Erbix[®] verrà somministrato alla dose di 500 mg/m² in 120 minuti per la prima infusione seguito da 500 mg/m² in 90 minuti per la seconda infusione e 60 minuti per le successive infusioni.</p> <p>Via di somministrazione:</p> <p>Erbix[®] verrà somministrato in infusione endovena.</p> <p>Frequenza e modalità di trattamento</p> <p>Settimanale per la prima linea e bisettimanale per la seconda linea</p>
DURATA DELLO STUDIO	Da Giugno 2009 a Giugno 2011 Periodo di reclutamento: 24 mesi Periodo di Follow-up: 36 mesi

2 INTRODUZIONE

2.1 Background

Il tumore del colon-retto (CRC) costituisce la terza causa di cancro diagnosticata tra gli uomini e le donne negli Stati Uniti. Nel 2008, sono stati stimati circa 108,000 nuovi casi di cancro del colon e circa 40,700 nuovi casi di cancro del retto. Inoltre, durante tale anno è stato stimato che 49,900 persone moriranno per tale patologia.. Nonostante ciò la mortalità per tale neoplasia è diminuita sia per la diagnosi precoce che per il miglior trattamento terapeutico ¹⁻².

Fino a pochi anni orsono, il fluoruracile (5-FU) era l'unico farmaco approvato per tale neoplasia. Dal 1996 sei nuovi agenti (irinotecano, oxaliplatino, capecitabina, bevacizumab, cetuximab, panitumumab) sono stati approvati negli Stati Uniti ed in Europa per il trattamento del cancro del colon-retto metastatico.

I pazienti con CRC metastatico hanno una sopravvivenza mediana di 12 mesi con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni dell'8.1%.

Nello scenario del tumore del colon-retto metastatico, l'irinotecano e l'oxaliplatino hanno aumentato la sopravvivenza globale passando da 18 a 21 mesi. Generalmente questi farmaci sono usati in associazione con il 5-FU e l'acido folinico come trattamenti di prima linea. L'irinotecano inoltre conferisce un beneficio ai pazienti con CRC refrattario al trattamento con 5-FU, mentre l'oxaliplatino può essere efficace nei pazienti refrattari all'irinotecano.

Inoltre, è stato dimostrato che l'oxaliplatino in associazione al 5-FU (FOLFOX) e l'irinotecano in combinazione al 5-FU (FOLFIRI) possono essere usati in maniera sequenziale, indipendentemente dall'ordine, determinando una sopravvivenza mediana di 21 mesi ³⁻⁵.

L'introduzione nella pratica clinica di agenti biologici come il bevacizumab, cetuximab e panitumumab in associazione alla chemioterapia hanno determinato un miglioramento del tasso di risposte, della progressione libera da malattia e della sopravvivenza globale. In particolare, il cetuximab, un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 diretto contro l'EGFR, ha dimostrato di essere efficace sia come singolo agente che in combinazione alla chemioterapia ⁶⁻⁸.

Di recente è stato dimostrato che la sensibilità del tumore al cetuximab è correlata con lo stato di k-ras piuttosto che con il grado di iperespressione dell'EGFR, valutata tramite IHC, o con l'amplificazione del gene dell'EGFR, valutata tramite FISH. Tumori con mutazioni puntiformi nel codone 12 e 13 del gene K-ras codificano per una proteina costitutivamente attiva. Dal momento che il pathway intracellulare è costitutivamente attivo le cellule sono capaci di progredire anche se l'EGFR è bloccato attraverso l'utilizzo di anticorpi diretti contro il dominio extracellulare, quali cetuximab o panitumumab ⁹⁻¹¹. Queste mutazioni sono presenti, in circa il 30-40% dei tumori del CRC, mentre il 60-70% non posseggono tali mutazioni e sono sensibili al cetuximab ed al panitumumab.

L'efficacia del cetuximab nei tumori refrattari del CRC metastatico ha costituito il razionale per lo sviluppo del cetuximab in associazione alla chemioterapia come trattamento di prima linea. Lo studio Crystal è stato il primo studio disegnato per valutare l'efficacia della combinazione del FOLFIRI con il cetuximab come trattamento di prima linea nei pazienti con CRC metastatico. Tale studio ha dimostrato la superiorità del trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia in termini di progressione libera da malattia.

I primi risultati presentati all'ASCO 2008 hanno dimostrato un significativo aumento della PFS (8.9 mesi vs 8.0 mesi ; p=0.0479), della RR (47% vs 39%, p=0.0038) e un miglioramento della percentuale di chirurgia curativa quando cetuximab viene aggiunto al FOLFIRI. Inoltre, risultati più recenti, presentati all'ESMO 2008 ed al meeting dell'ASCO gastrointestinale, hanno dimostrato un miglioramento della PFS, dell'OS e della RR nei pazienti con K-ras WT rispetto a quelli con K-ras mutato.

In particolare la mPFS nei pazienti K-ras WT è di 9.9 mesi nel braccio FOLFIRI + cetuximab e di 8.7 nel braccio FOLFIRI ($p=0.017$) con un anno di PFS del 43% vs. il 25%. Viceversa, la mPFS nei pazienti K-ras mutato è di 7.6 mesi nel braccio FOLFIRI + cetuximab e di 8.1 nel braccio FOLFIRI ($p=0.75$). Inoltre il tasso di risposta nei pazienti K-ras WT è del 59% vs. il 43% ($p=0.0025$) mentre in quelli k-ras mutato 36% vs. 40% ($p=0.46$) rispettivamente.

Il tasso di RR nei pazienti K-ras WT con malattia limitata al fegato è significativamente più elevato con 77% vs. 50% ($p=0.025$) risultando in una elevata percentuale di reseccabilità e di resezioni R0. Ad un follow-up mediano di 30 mesi, la mOS per i pazienti con k-ras WT è di 24.9 mesi vs. 21 ($p=0.22$) mentre per i pazienti K-ras mutato è di 17.5 vs. 17.7 ($p=0.85$). Il trend a favore dei pazienti k-ras WT in termini di OS non è statisticamente significativo sia per il piccolo numero di pazienti analizzati che per l'effetto del cross-over.

2.2 Cetuximab

Un nuovo farmaco a bersaglio molecolare, cetuximab (ERBITUX®) è stato approvato ed è disponibile negli Stati Uniti, nell'Unione Europea in Svizzera e in circa 15 paesi del mondo. Cetuximab è un anticorpo chimerico monoclonale IgG1 che legandosi in maniera specifica, e con elevata affinità, al dominio extracellulare dell'EGFR determina una internalizzazione del recettore ed impedisce il legame con i rispettivi ligandi quali l'epidermal growth factor (EGF), ed il transforming growth factor alpha TGF- α prevenendone la fosforilazione¹⁴. In aggiunta, cetuximab potenzia l'attività antitumorale della chemioterapia e della radioterapia¹⁵⁻¹⁶. In diversi studi clinici è stato dimostrato che la dose del cetuximab (dose iniziale di 400 mg/m² e successivamente di 250 mg/m² ogni settimana) è generalmente sicura e ben tollerata. In tali studi, pazienti con tumori del colo-retto, del distretto cervico-facciale e del polmone sono stati trattati con cetuximab sia in monoterapia che in combinazione alla radioterapia o chemioterapia. I principali effetti collaterali del cetuximab in monoterapia sono reazioni di ipersensibilità e rash simile all'acne.

2.3 Epidermal growth factor receptor (EGFR)

L'EGFR è una glicoproteina di membrana, che è comunemente espressa in diversi tessuti umani. Tale proteina è stata una dei primi recettori dei fattori di crescita che si scoprì essere codificata da un proto-oncogene. Essa è iperespresso in diversi tumori umani. L'EGFR, quando situato a livello transmembrana, è costituito da un dominio extracellulare che consente il legame con i ligandi quali EGF e TGF- α . Il dominio intracellulare dell'EGFR viene attivato in seguito al legame con i ligandi che determinano la fosforilazione del recettore con conseguente attivazione di una cascata di eventi che controllano la proliferazione e la divisione cellulare¹⁷. Studi in vitro utilizzando linee cellulari che esprimono elevati livelli dell'EGFR hanno dimostrato una proliferazione cellulare, probabilmente dovuta ad una attivazione autocrina. In contrasto, antagonisti dell'EGFR che bloccano il sito di legame dei ligandi, sono stati sviluppati per impedire la proliferazione cellulare¹⁸⁻²⁰.

Tabella 2 Prevalenza dell'espressione dell' EGFR in diversi tumori umani

Tipi di tumori	Espressione dell' EGFR
Cervico-facciali	90 - 100%
Colon	75 – 89%
Prostata	> 100%
Pancreas	> 95%
Mammella	> 91%
Rene	> 90%
Cervice	> 82%
Tumore polmone non a piccole cellule	> 80%
Ovaio	> 77%
Vescica	> 72%
Glioblastoma	> 63%

2.4 Cetuximab: Informazioni generali di sicurezza

Sono disponibili dati sugli eventi avversi per 3339 pazienti trattati con il cetuximab in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia e/o radioterapia raccolti da diversi studi clinici condotti da ImClone, BMS, Merck KGaA, Investigator sponsored Trials (IST), Cooperative Groups and the National Cancer Institute (NCI).

Reazioni cutanee possono svilupparsi in più dell'80% dei pazienti e si presentano principalmente come rash simile all'acne e meno di frequente come prurito, pelle secca desquamazione, ipertricosi o alterazioni cutanee. La maggior parte delle reazioni cutanee si verificano entro le prime tre settimane di trattamento. Generalmente si risolvono senza sequele²¹. Approssimativamente il 15% delle reazioni cutanee sono reazioni severe, includendo pochissimi casi di necrosi cutanea. Nel caso di reazioni cutanee di grado 2-3 il paziente dovrebbe avere una consulenza dermatologica. Inoltre, in uno studio di fase 3, in pazienti con tumore squamoso del distretto cervico-facciale è stato dimostrato che l'incidenza di dermatiti da radioterapia di qualsiasi grado è sovrapponibile tra il gruppo di pazienti trattati con cetuximab in combinazione con la radioterapia (86%) rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia (90%)²². Altri effetti collaterali osservati nei pazienti che ricevono cetuximab come monoterapia sono: astenia, dispnea, mucosite, nausea, dolore, febbre e mal di testa. Lieve o moderate reazioni correlate all'infusione possono verificarsi in circa un caso su 10 che comprendono febbre, brividi, nausea, vomito, mal di testa e dispnea che si verificano in vicinanza alla prima infusione di cetuximab²¹. Questi effetti possono essere controllati rallentando la somministrazione del cetuximab e utilizzando la pre-medicazione per le successive dosi.

Reazioni severe correlate all'infusione possono verificarsi (>1/100, <1/10) e determinare, in casi rari, anche la morte. Di solito si verificano durante l'iniziale infusione di cetuximab e possono includere sintomi come ostruzioni delle vie aeree (broncospasmo, stridore, difficoltà nel parlare), orticaria, ipotensione, o perdita della coscienza; in casi rari, sono stati osservati anche i seguenti sintomi: angina pectoris, infarto del miocardio ed arresto cardiaco.

Reazioni infusionali severe (grado 3 o 4) richiedono sia l'immediata interruzione del cetuximab che la sospensione permanente del trattamento²¹. Lo studio MABEL, che valutava l'effetto del cetuximab in combinazione all'irinotecano in pazienti con tumore del colon-retto metastatico e resistenti all'irinotecano, ha esaminato anche se il tipo di premedicazione ha un ruolo sull'incidenza delle reazioni correlate all'infusione del farmaco includendo reazioni allergiche e di ipersensibilità. Tale

studio ha dimostrato che l'incidenza di queste reazioni era più bassa in pazienti che ricevevano antiistaminici e corticosteroidi come premedicazione profilattica (9.6%, n=700) rispetto ai pazienti che ricevono antiistaminici ma non corticosteroidi (25.6%, n=422). Un trend simile è stato osservato analizzando anche le reazioni di grado ≥ 3 . Questi dati suggeriscono che l'aggiunta dei corticosteroidi agli antiistaminici come pre-medicazione sembra ridurre l'incidenza delle reazioni avverse correlate all'infusione²³. Inoltre, in alcuni pazienti è stato osservato la riduzione dei livelli sierici di magnesio. Tale ipomagnesemia è reversibile in seguito alla sospensione del cetuximab. Inoltre sono stati osservati altri disturbi idroelettrolitici, quali ipocalcemia e ipocalemia. Pertanto la determinazione dei livelli sierici degli elettroliti è fondamentale²¹.

2.5 Razionale

- I pazienti con stadio IV del tumore metastatico del colon-retto hanno una sopravvivenza mediana di 12 mesi.
- L'irinotecano e l'oxaliplatino, in combinazione con il fluoruracile e il leucovorin, come prima linea di trattamento, aumentano la sopravvivenza globale da 18 a 21 mesi.
- FOLFOX e FOLFIRI possono essere usati in sequenza indipendentemente dall'ordine.
- Cetuximab, un anticorpo chimerico monoclonale diretto contro l'EGFR è capace di prolungare la PFS e aumentare il tasso di RR quando somministrato in combinazione con dei regimi chemioterapici a base di irinotecano in pazienti con CRC metastatico pretrattati.
- 30-40% dei pazienti con CRC metastatico presentano una mutazione puntiforme nel codone 12 o 13 del gene k-ras.
- I pazienti che presentano tali mutazioni non rispondono al cetuximab, indicando che la mutazione di k-ras costituisce un meccanismo di resistenza al cetuximab.
- K-ras è il primo marker molecolare che può essere utilizzato per selezionare pazienti candidati alla terapia biologica con anti-EGFR.
- La combinazione cetuximab-FOLFIRI rispetto al FOLFIRI in monoterapia, come trattamento di prima linea in pazienti con tumore del colon retto metastatico e k-ras WT, determina un miglioramento della PFS (9.9 mesi vs. 8.7 mesi; (p=0.017)), del RR (59% vs. 43% (p=0.0025)), OS (24.9 vs. 21 mesi (p=0.22)).
- Inoltre in pazienti con tumore del colon-retto metastatico k ras mutato, il trattamento di combinazione cetuximab+FOLFIRI rispetto al FOLFIRI in monoterapia come prima linea, non determina nessun vantaggio in termini di PFS (7.6 vs. 8.1 mesi (p=0.75)), di RR (36% vs. 40% (p=0.46)) e OS (17.5 vs. 17.7 mesi (p=0.85))
- Fino ad oggi non ci sono dimostrazioni di una resistenza acquisita al cetuximab.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

3.1 Obiettivi Primari

L'obiettivo primario per la I linea di terapia è:

- Valutazione dell'efficacia (in termini di PFS) del FOLFIRI in associazione al cetuximab come I linea di trattamento in pazienti con tumore del colon-retto metastatico k-ras wild type (WT).

L'obiettivo primario per la II linea di terapia è:

- Valutazione dell'efficacia (in termini di PFS) del cetuximab in combinazione al FOLFOX come II linea di trattamento dopo progressione al FOLFIRI + cetuximab in pazienti con tumore del colon-retto metastatico k-ras

3.2 Obiettivi Secondari

Obiettivi Secondari

Gli obiettivi secondari della I di terapia sono:

- L'efficacia del cetuximab in associazione al FOLFIRI valutando il tasso di risposta globale (ORR; risposta completa [RC] + risposta parziale [RP]) e la durata della risposta
- Valutazione della correlazione tra la risposta clinica (RR, PFS, OS) ed i marcatori biologici ottenuti al basale e durante il trattamento. I marcatori biologici saranno ottenuti da biopsie tumorali e campioni di sangue.
- Analisi dei campioni biologici per la valutazione dei meccanismi di resistenza acquisita al cetuximab.

Gli obiettivi secondari della II linea di terapia:

L'efficacia del of FOLFOX +/- cetuximab valutando la sopravvivenza globale (OS), tasso di risposte globali (ORR; risposta completa [RC] + risposta parziale [RP]), ed il tempo alla progressione (TTP).

3.3 Disegno dello studio

Questo è uno studio di fase II, multicentrico in pazienti con tumore del colon-retto metastatico K-ras WT.

Questo studio verrà condotto in circa 40 centri.

L'inizio dello studio è previsto per Giugno 2009 e si aspettano circa 24 mesi di arruolamento.

Verranno selezionati, per la mutazione di K-rAS, circa 600 pazienti al fine di identificarne almeno 320 eleggibili per il trattamento di prima linea. I pazienti verranno trattati con i regimi chemioterapici riportati di seguito fino a progressione o a tossicità inaccettabile:

:

Tabella 3.1 Cetuximab

Cetuximab ogni settimana	Prima infusione	Successive infusioni
Cetuximab	400 mg/m ² endovena in 120 min	250 mg/m ² endovena in 60 min

I pazienti riceveranno cetuximab ogni settimana. Cetuximab verrà somministrato prima della chemioterapia.

Tabella 3.2 FOLFIRI ogni 14 giorni

Ordine di somministrazione	Farmaco	Dose
Prima	Irinotecano 30-90 min di infusione Giorno 1	180 mg/m ²
Seconda	Acido Folinico 120 min di infusione Giorno 1	400 mg/m ² (racemico) o 200 mg/m ² (Forma-L) prima del bolo di 5-FU
Terza	5-Fluoruracile 120 min di infusione Giorno 1	400 mg/m ² bolo giorno 1 seguito da 46 ore di infusione continua di 2400 mg/m ²

In caso di malattia inoperabile limitata al fegato che diventa operabile in corso di trattamento con il FOLFIRI+ cetuximab, il paziente potrà essere sottoposto ad intervento chirurgico e verranno somministrati un totale di 12 cicli di chemioterapia

Il trattamento verrà continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. In caso di tossicità inaccettabile, il trattamento proseguirà come segue:

- tossicità inaccettabile correlate al CPT-11 : paziente continuerà De Gramont + cetuximab fino a PD
- tossicità inaccettabile correlate al FOLFIRI: paziente continuerà Cetuximab in monoterapia fino a PD
- tossicità inaccettabile correlata al Cetuximab: paziente continuerà FOLFIRI fino a PD.

I pazienti con tossicità inaccettabile che non rispondono alle modificazioni di dosi o che presentano progressione di malattia verranno randomizzati in rapporto 1:1 ad uno dei seguenti trattamenti:

Gruppo A: FOLFOX + cetuximab

Gruppo B: FOLFOX

I dosaggi dei trattamenti sono riportati nelle tabelle successive:

Tabella 3.3 Cetuximab per i pazienti nel Gruppo A

Cetuximab ogni due settimane	Prima Infusione	Seccessive infusioni
Cetuximab	500 mg/m ² endovena in 120 min	500 mg/m ² infusione endovena in 90 min per la seconda infusione e 60 min per le successive infusioni

Tabella 3.4 FOLFOX 4 ogni 14 giorni nel Gruppo A e B

Ordine di somministrazione	Farmaco	Dose
Prima	Oxaliplatino 90 min di infusione Giorno 1	85 mg/m ²
Seconda	Folinic Acid 120 min di infusione Giorno 1	400 mg/m ² (racemico) or 200 mg/m ² (forma-L) prima del bolo di 5-FU
Terza	5-Fluoruracil	400 mg/m ² in bolo giorno 1 bolus Day

120 min di infusione Giorno 1

seguita da 46 ore di infusione di 2400 mg/m² continua

I pazienti riceveranno il trattamento fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

La randomizzazione sarà di 1:1 e la stratificazione avverrà in base al performance status (European Cooperative Oncology Group), and b-RAF status.

I pazienti continueranno il trattamento fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. In caso di tossicità inaccettabile, il trattamento proseguirà come segue:

- tossicità inaccettabile correlate all'Oxaliplatino: il paziente continuerà De Gramont con o senza cetuximab (in base al braccio di randomizzazione) fino a PD
- tossicità inaccettabile correlate al FOLFOX: il paziente continuerà Cetuximab in monoterapia se randomizzate nel braccio A e cambierà tipo di trattamento se randomizzato nel braccio B
- tossicità inaccettabile correlate al cetuximab: il paziente continuerà FOLFOX fino a PD (solo per pazienti randomizzati nel braccio A)

3.4 Definizione dei cicli e della durata del trattamento

Il ciclo di trattamento standard in questo studio consta di 14 giorni :

I linea: il trattamento consiste nella somministrazione del cetuximab, irinotecano e del 5-FU/FA il giorno 1 del ciclo , e della somministrazione del solo cetuximab dopo otto giorni (giorno 8). La durata di ogni ciclo è di 14 giorni.

Rinvio del trattamento:

Il trattamento con la chemioterapia o con il cetuximab può essere rinviato in caso di tossicità.

Il trattamento con il cetuximab può essere rinviato per un massimo di 2 settimane. Dopo ciò il cetuximab deve essere sospeso definitivamente ed il paziente continuerà solo con il FOLFIRI.

II linea:

Gruppo A: il trattamento consiste nella somministrazione del cetuximab, oxaliplatino e del 5-FU/FA il giorno 1 del ciclo che verrà ripetuto ogni 2 settimane . La durata di ogni ciclo è di 14 giorni.

Group B: il trattamento consiste nella somministrazione dell' oxaliplatino e del 5-FU/FA il giorno 1 del ciclo che verrà ripetuto ogni 2 settimane . La durata di ogni ciclo è di 14 giorni.

Rinvio del trattamento:

Il trattamento con la chemioterapia o con il cetuximab può essere rinviato in caso di tossicità.

Se il trattamento con cetuximab è rinviato a causa della tossicità, la chemioterapia verrà continuata secondo lo scheda prestabilito ogni 14 giorni. Il cetuximab può essere rinviato per una sola infusione (non più di 14 giorni). Dopo ciò il cetuximab deve essere definitivamente interrotto ed il paziente continuerà con il solo FOLFOX.

Se il trattamento verrà interrotto a causa degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia allora il cetuximab verrà somministrato come segue:

- a) Prima linea di trattamento : ogni sette giorni
- b) Seconda linea di trattamento : ogni 14 giorni.

Inoltre la chemioterapia può essere rinviata per un massimo di 28 giorni dopo di che deve essere definitivamente interrotta ed il paziente può continuare con il cetuximab in monoterapia se appartiene al gruppo A e se riceve ancora un beneficio. Così in casi estremi un ciclo può durare 42 giorni.

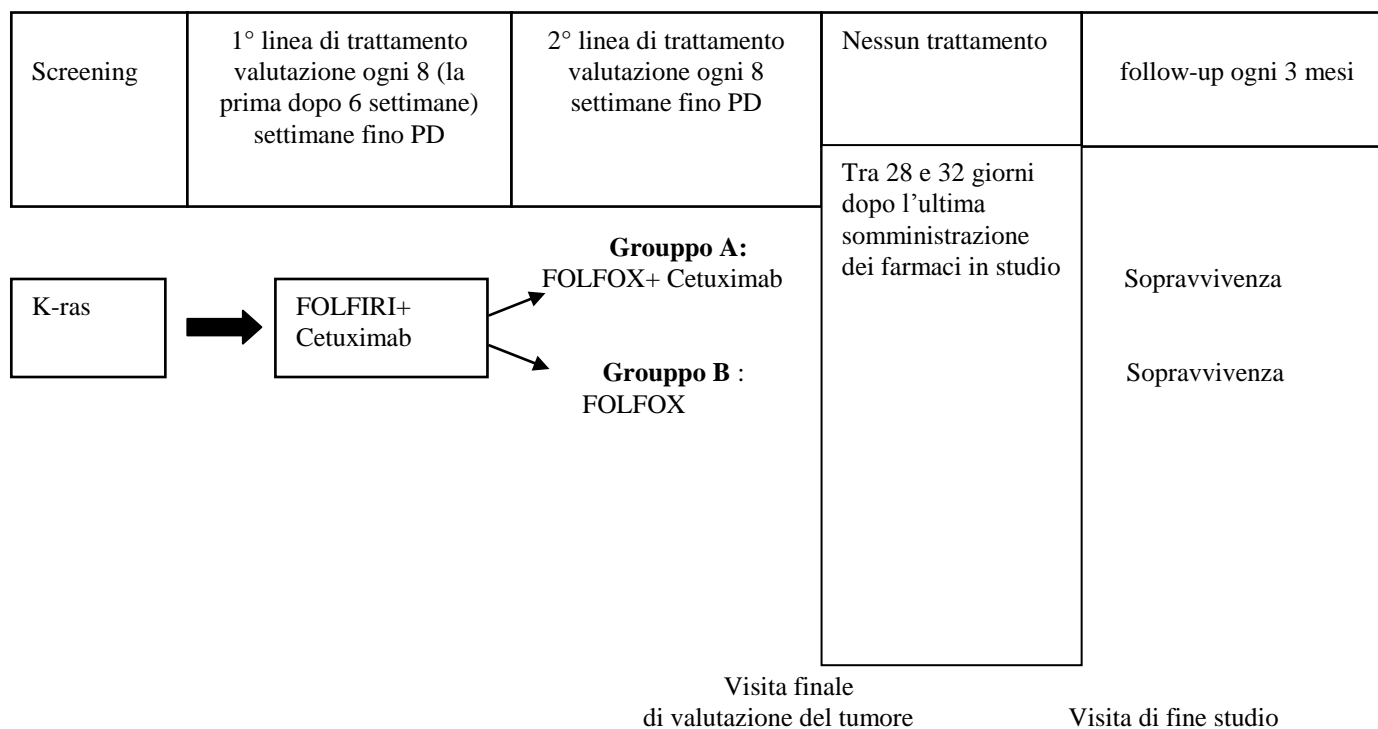
Durata del trattamento: I trattamenti con i regimi terapeutici sopra riportati continueranno fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile o se il paziente ritira il consenso informato.

Follow-up per la sopravvivenza: Al termine della visita di fine studio il paziente verrà seguito con un follow-up ogni 3 mesi per ottenere informazioni sulla terapia oncologica e sulla sopravvivenza.

Follow-up per gli Eventi Avversi (AEs): AEs: gli eventi avversi che sono ancora presenti quando i farmaci in studio sono interrotti devono essere riportati nella visita di fine studio.

I pazienti che terminano il trattamento prima di aver sviluppato una PD verranno seguiti ogni 8 settimane per valutare la risposta fino a PD. Dopo aver sviluppato PD, tutti i trattamenti in studio dovrebbero essere interrotti e dovrebbe essere effettuata la visita finale di valutazione del tumore. La visita di fine studio dovrebbe essere effettuata 30 giorni dopo (± 2 giorni) l'ultima somministrazione dei farmaci in studio e prima di iniziare una terza linea di terapia. Se presente tossicità cutanea alla fine dello studio il paziente dovrebbe essere monitorato per tale evento fino alla risoluzione. Se verrà somministrata una terza linea di trattamento, la visita di fine studio dovrà essere effettuata prima dell'inizio del nuovo trattamento e non prima di 28 giorni dalla fine dello studio. Il paziente allora entrerà nella fase di follow-up dove verranno raccolte tutte le informazioni sui trattamenti successivi e sulla tossicità ogni 3 mesi. Questo è illustrato nella figura 3.1.

Figura 3.1 Disegno dello studio



4. CRITERI DI SELEZIONE

4.1 Criteri di Inclusione

- Consenso informato
- Uomini e donne, anni ≥ 18
- Diagnosi istologica di tumore del colon-retto metastatico K-Ras WT
- I trattamenti chemioterapici e radioterapici sono consentiti solo come trattamenti adiuvanti. Tali trattamenti devono essere terminati almeno 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio.
- Presenza almeno di una lesione misurabile (non inclusa nel campo di irradiazione)
- Performance status, all'ingresso dello studio compreso tra 0-1 secondo il sistema ECOG
- Recupero dal precedente trattamento chirurgico. Circa 21 giorni devono essere trascorsi da un intervento chirurgico per l'inserimento nello studio.
- Aspettativa di vita di almeno 12 settimane.
- Metodi contraccettivi efficaci adottati sia dagli uomini che dalle donne.
- Numero dei globuli bianchi $> 3 \times 10^9/L$ con neutrofili $> 1.5 \times 10^9/L$, numero di piastrine $> 100 \times 10^9/L$, emoglobina $> 5.6 \text{ mmol/L}$ (9 g/dL)
- Bilirubina totale < 1.5 volte il limite di riferimento
- AST < 2.5 volte il limite di riferimento $0 < \text{di } 5$ in caso di metastati epatiche
- Creatinina sierica < 1.5 volte il limite di riferimento

4.2 Criteri di esclusione

- Anamnesi medica di patologia seria o incontrollata per la quale il paziente non potrebbe ricevere il trattamento in studio.
- Storia medica rilevante di coronaropatia o infarto del miocardio negli ultimi 12 mesi oppure alto rischio di aritmia incontrollabile.
- Gravidanza (l'assenza deve essere confermata con il test della B-HCG test) o allattamento.
- Occlusione intestinale.
- Malattie infiammatorie dell'intestino
- Metastasi cerebrali note o sospette.
- Abuso di alcool o droghe

- Incapacità legale o limitata capacità legale
- Altre neoplasie concomitanti ad eccezione dei tumori della pelle (non melanoma) o carcinoma in situ della cervice. (i pazienti con precedente neoplasia ma senza evidenza di malattia a 5 anni possono partecipare allo studio)
- Segni radiologici tramite TAC di pneumopatia interstiziale.
- Malattie del sistema nervoso centrale o neuropatie periferiche di grado >1 (CTCAE v. 3.0)
- Ipersensibilità o allergia a qualsiasi dei componenti dei trattamenti in studio.
- Solo per i pazienti in I linea di trattamento:
 - Precedente esposizione a terapia anti-EGFR
 - Precedente chemioterapia per tumore del colon retto metastatico

5. FARMACI DELLO STUDIO:PRIMA E SECONDA LINEA DI TRATTAMENTO

5.1 Schema del trattamento

Prima linea

a) Dose

Cetuximab ogni settimana

b) Modalità di somministrazione

I dose:

400 mg/m² di cetuximab somministrati endovena in 120 min , seguiti dalla chemioterapia.

II e successive dosi:

250 mg/ m² cetuximab somministrati endovena in 60 min , seguiti dalla chemioterapia.

Seconda linea

a) Dose

Cetuximab ogni 2 settimane

b)Modalità di somministrazione

I dose:

500 mg/m² di cetuximab somministrati endovena in 120 minuti, seguiti dalla chemioterapia.

II dose:

500 mg/m² di cetuximab somministrati endovena in 90 minuti seguiti dalla chemioterapia.

Dosi successive:

500 mg/m² di cetuximab somministrati endovena in 60 minuti seguiti dalla chemioterapia

5.2 Nome del farmaco formulazione e conservazione

Cetuximab (Erbix[®]): è fornito in flaconi di 5mg/ml (Numero di registrazione europeo EU/1/04/281/005, ulteriori informazioni su: <http://www.emea.europa.eu/>)

Cetuximab verrà fornito per lo studio da Merck Serono KGaA. Cetuximab verrà confezionato in scatole (con i dettagli riguardanti numero di flaconi, numero di lotto, data di ri-test, e numero dello studio) e spedito ai centri che parteciperanno allo studio. Il farmaco dovrà essere conservato in frigorifero a (da +2°C a+8°C)e dovrà essere conservato con cautela e separatamente da altri farmaci.

Non congelare il Cetuximab.

5.3 Via di somministrazione

Il Cetuximab dovrebbe essere somministrato, preferibilmente lo stesso giorno della settimana ogni volta. Il cetuximab dovrà essere somministrato con la supervisione di un medico che ha esperienza nell'uso di farmaci antineoplastici.

5.4 Premedicazione del cetuximab

Prima dell'infusione del cetuximab è necessario somministrare una premedicazione con corticosteroidi(somministrare una dose equivalente ad 8 mg di desametasone per via endovenosa o orale) ed anti-istaminici (anti-H1 per via orale o endovenosa alla dose standard).

NB: Diluizioni non sono necessarie, e se vengono effettuate è possibile utilizzare una soluzione di NaCl 0.9% attraverso una pompa infusione.

6. PROCEDURE DELLO STUDIO

Lo studio è diviso in una fase di screening, una fase di trattamento a sua volta suddivisa in due parti ed una fase di follow-up.

La fase di trattamento consta di una Parte 1 nella quale i pazienti ricevono come terapia il FOLFIRI in combinazione con cetuximab fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile e la Parte 2 nella quale i pazienti vengono randomizzati in due bracci: braccio A: il FOLFOX e braccio B FOLFOX + cetuximab. In entrambi i bracci i pazienti verranno trattati fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

6.1 Caratteristiche di base

Tutte le valutazioni di base devono essere fatte 21 giorni prima di iniziare il trattamento.

6.1.1 Dati demografici

I dati demografici devono comprendere:

- Iniziali
- Data di nascita
- Genere
- Etnia

6.1.2 Diagnosi del tumore primitivo

Devono essere documentati: la data della diagnosi, la localizzazione (colon o retto) e la classificazione TNM.

6.1.3 Storia medica

La fase di screening inizia con la firma del consenso informato

Verrà documentato:

La compliance al trattamento ed i criteri di inclusione ed esclusione

Le altre eventuali patologie ad eccezione della patologia tumorale

Trattamenti precedenti differenti da quelli antineoplastici somministrati 14 giorni prima di entrare nello studio

Trattamenti precedenti per la malattia neoplastica ad eccezione della chemioterapia

Trattamento chemioterapico adiuvante

6.1.4 Esame obiettivo

La valutazione obiettiva comprenderà i segni vitali (temperatura corporea, frequenza cardiaca e pressione arteriosa (sistolica e diastolica valutati dopo 5 minuti in posizione supina), peso e altezza, il calcolo della superficie corporea e la visita al paziente.

6.1.5 Performance status

Il performance status sarà valutato utilizzando la scala ECOG:

- 0 Paziente attivo, capace di provvedere ai suoi bisogni personali in maniera indipendente (Karnofsky 90-100)
- 1 Capace in maniera autonoma di provvedere a se stesso, attività lavorativa limitata ad una vita più sedentaria ma capace di recarsi in ambulatorio (Karnofsky 70-80)
- 2 Paziente capace di andare in ambulatorio e con attività personale conservata ma impossibilitato al lavoro. Il paziente rimane allettato per meno del 50% delle ore diurne (Karnofsky 50-60)
- 3 Cure personali limitate, rimane a letto o in poltrona più del 50% delle ore diurne (Karnofsky 30-40)
- 5 Paziente inabile alle cure personali e allettato (Karnofsky < 30).

6.1.6 ECG

Standard ECG

6.1.7 Valutazione laboratoristica

Presso il laboratorio locale verrà fatta una valutazione dell'emocromo e della biochimica clinica. I risultati verranno utilizzati per determinare i criteri di inclusione. Verranno valutate le seguenti variabili:

Emocromo (5ml): emoglobina, conta dei bianchi con formula leucocitaria, piastrine

Biochimica clinica (10 ml): bilirubina totale, AST,ALT, fosfatasi alcalina, creatinina sierica, proteine totali,sodio, potassio, calcio,urea e lattico deidrogenasi.

6.1.8 Test di gravidanza e contraccezione

Tutte le donne potenzialmente fertili devono avere un test di gravidanza urinario negativo durante la fase di screening. Il test può essere ripetuto anche durante il trattamento se richiesto dal Comitato Etico Locale. Tutti i pazienti sia maschi che femmine, durante tutta la durata dello studio, devono utilizzare dispositivi anti-concezionali.

6.2 Scheda di valutazione

Tutte le attività sono schematizzate nella successiva tabella.

6.2.1 Visita basale di Screening

La visita basale deve essere fatta entro 21 giorni all'inizio della terapia di prima linea. Le seguenti cose verranno documentate e raccolte:

- Consenso informato
- Valutazione dello stato di Kras
- Valutazione di criteri di inclusione ed esclusione
- Patologie precedenti, ad eccezione di quella neoplastica
- Trattamenti precedenti, diversi da quelli anti-neoplastici,somministrati 14 giorni prima di entrare nello studio
- Precedenti trattamenti per la neoplasia coloretale: chirurgia, chemioterapia adiuvante, altro
- Farmaci e procedure concomitanti
- ECOG performance status
- Esame Obiettivo
- Parametri vitali
- ECG
- Emocromo e biochimica clinica compreso il CEA e il Ca 19.9
- Analisi delle urine

- Biopsia tumorale e prelievo ematologico per biomarcatori
- Farmacogenetica
- Indagini radiologiche per la valutazione della neoplasia
- Test di gravidanza
- Eventi avversi basali (pretrattamento)

Sulla scorta di questi dati lo sperimentatore deciderà se il paziente è può partecipare allo ed intraprendere la terapia di prima linea

6.2.2 Parte 1: Trattamento di prima linea

I seguenti dati saranno rilevati al giorno 1 del ciclo 1 e dei cicli successivi:

- Farmaci e procedure concomitanti
- ECOG performance status
- Esame obiettivo
- Parametri vitali
- Emocromo e biochimica clinica
- Eventi avversi
- Dose del FOLFIRI
- Dose del cetuximab

I seguenti dati saranno rilevati al giorno 7 del ciclo 1 e cicli successivi:

- Farmaci e procedure concomitanti
- ECOG performance status
- Esame obiettivo
- Segni vitali
- Eventi avversi

- Dose del cetuximab

6.2.3 Visita di valutazione dello stato di malattia alla 6^a settimana per la prima rivalutazione ed ogni 8 settimane per le successive:

- Farmaci e procedure concomitanti
- ECOG performance status
- Esame obiettivo
- Parametri vitali
- Emocromo e biochimica clinica
- CEA e Ca19.9
- Eventi avversi
- Indagini radiologiche per la valutazione della neoplasia

6.2.4 Parte 2: Trattamento di seconda linea

I pazienti in progressione di malattia o che hanno avuto una tossicità inaccettabile saranno randomizzati nel braccio A e B.

Prima di intraprendere la seconda linea di trattamento sarà praticata una nuova biopsia tumorale, per i pazienti che firmano il consenso informato per lo studio biomolecolare, ed un nuovo prelievo di sangue .

Al giorno 1 di ogni ciclo saranno raccolti i seguenti dati:

- Farmaci e procedure concomitanti
- ECOG performance status
- Esame obiettivo
- Parametri vitali
- Emocromo e biochimica clinica

- Eventi avversi
- Dose del FOLFOX
- Dose del Cetuximab solo nel braccio A

6.2.5 Visita finale di valutazione tumorale

La visita finale sarà fatta quanto prima dopo progressione di malattia. I seguenti dati saranno raccolti:

- ECOG performance status
- Esame obiettivo
- Parametri vitali (temperatura corporea, frequenza cardiaca, pressione arteriosa (sistolica e diastolica dopo 5 minuti in posizione supina), peso, altezza)
- ECG
- TAC o altri esami diagnostici
- Emocromo e biochimica clinica
- Eventi avversi

6.2.6 Visita di fine studio

La visita di fine studio dovrà essere fatta entro 30 giorni (± 2 giorni) dall'ultima somministrazione dei farmaci e prima di iniziare una eventuale chemioterapia di terza linea.

La tossicità cutanea, se presente, sarà seguita fino a risoluzione. Se sarà intrapresa chemioterapia di terza linea il trattamento non potrà iniziare prima di 28 giorni.

I seguenti dati saranno valutati:

- Outcome degli eventi avversi presenti alla visita finale di valutazione tumorale
- Farmaci concomitanti

Il modulo di "morte del paziente" dovrà essere compilato quando il paziente muore

Il modulo di fine studio dovrà essere completato per i pazienti che muoiono prima della visita di fine studio e se il paziente ritira il consenso, preferibilmente prima di 28-32 giorni dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio.

6.2.7 Follow –up trimestrale

I seguenti dati saranno raccolti alla visita di follow-up trimestrale

- Sopravvivenza
- Nuovo regime chemioterapico
- Outcome degli eventi avversi presenti alla visita di fine studio

In caso di morte del paziente, il modulo di “morte del paziente” sarà compilato

Tabella 6: Flow Chart dello studio

Parametri	Screening ^a	Trattamento						Visita finale di valutazione tumorale	Visita di fine studio	Follow-up
		PARTE 1		PARTE 2						
		FOLFIRI+ Cetuximab		Braccio A	Braccio B					
		FOLFOX+ Cetuximab		FOLFOX	FOLFOX					
	Giorno 1	Giorno 7	Giorno 1		Giorno 1					
Consenso informato	X									
Diagnosi tumour primario	X									
KRAS status	X									
Dettagli demografici	X									
Criteri di inclusione/esclusione	X									
Anamnesi medica e chirurgica	X									
Esame obiettivo	X	X	X	X		X	X			
ECOG PS and BSA	X	X	X	X		X	X			
ECG	X			X		X	X			
Valutazione tumorale (RECIST) ^b	X						X			
Emocromo ^c	X	X	X	X		X	X			
Biochimica clinica CEA, CA19.9 ^c	X	X		X		X	X			
Esame delle urine	X									
Test di gravidanza	X									
Randomizzazione				X		X				
Biopsia tumorale ^d	X			X		X				
Prelievo di sangue per biomarcatori ^e	X			X		X				
Campione farmacogenomico	X									

Dose di FOLFIRI		X							
Dose del FOLFOX				X		X			
Dose del Cetuximab		X	X	X					
Tollerabilità /Eventi avversi	X	X	X	X		X	X	X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X		X	X	X	X
Sopravvivenza								X	X

^a Tutte le valutazioni devono essere fatte entro 21 giorni prima di intraprendere il trattamento

^b La valutazione RECIST fatta allo Screening, alla settimana 6 (la prima valutazione) ed ogni 8 settimane. I pazienti devono essere seguiti a prescindere del trattamento.

^c L'emocromo e la biochimica clinica non sono richiesti il giorno del primo ciclo di trattamento con FOLFIRI + Cetuximab se il test di screening è stato fatto nei 3 giorni precedenti. L'emocromo e la biochimica saranno effettuati al giorno 1 di ogni ciclo. CEA and CA19-9 saranno valutati alla 6^a settimana per la prima rivalutazione e successivamente ogni 8 settimane in concomitanza la valutazione dello stato di malattia .

^d Il blocco tumorale è obbligatorio per tutti i pazienti in tutti i centri partecipanti alla sperimentazione prima di cominciare il trattamento.

Una biopsia, nel caso in cui il paziente acconsente, dovrà essere effettuata prima di iniziare il trattamento a progressione o dopo interruzione del trattamento. Nel caso in cui il paziente interrompe il trattamento per cause diverse dalla progressione di malattia non verrà richiesta nessuna biopsia.

^e Gli esami di sangue verranno raccolti al basale (obbligatoriamente per tutti i pazienti partecipanti allo studio), alla settimana 3 (giorno 21), settimana 6 ed a progressione.

7. CRITERI DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

7.1 Criteri RECIST

I seguenti criteri RECIST rappresenteranno il metodo primario per la valutazione della malattia neoplastica. (Reference: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. "New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247).

Misurabilità basale del tumore

Definizione

Al basale, le lesioni tumorali saranno catalogate in misurabili e non-misurabili in accordo ai seguenti criteri:

Misurabile:

La lesione tumorale deve essere accuratamente misurata almeno in una dimensione (diametro maggiore) con un diametro minimo di:

- 10 mm valutazione con TAC (le cui scansioni devono essere almeno di 5 mm)
- 10 mm di calibro all'esame obiettivo (la lesione che non può essere misurata accuratamente va considerata come non-target)
- 20 mm alla RX del torace

Linfono di maligni:

Dovranno essere considerati patologici le linfomegalie maggiori di 15mm (asse minore) valutate alla TAC (le cui scansioni devono essere almeno di 5 mm) al basale e al follow-up.

Non-misurabili

Tutte le altre lesioni tumorali, incluso le più piccole di diametro (<10 mm o linfonodi patologici con asse minore >10 e <15) incluso quelle realmente non misurabili.

Le lesioni realmente considerate non misurabili comprendono: malattia estesa alle leptomeningi, ascite, versamento pleurico e pericardico, cancro mammario infiammatorio, linfangite della cute o del polmone, masse addominali, organomegalie identificate all'esame obiettivo che non sono misurabili o riproducibili dalle tecniche di imaging.

Considerazioni speciali riguardo le lesioni misurabili

Le metastasi scheletriche e quelle precedentemente trattate con radioterapia necessitano di commenti aggiuntivi.

Lesioni scheletriche:

- La Scintigrafia ossea, la PET non sono considerate tecniche adeguate per misura le lesioni scheletriche. Tuttavia, potrebbero essere utilizzate per confermare la presenza o la scomparsa delle metastasi.
- Le lesioni litiche o miste litiche-blastiche, con una componente di tessuto molle identificabile, che può essere valutata con la TAC e la RMN può essere considerata come una lesione misurabile se la componente dei tessuti molli raggiunge i criteri di misurabilità sopraindicati.
- Le lesioni blastiche non sono misurabili

Lesione precedentemente trattate con terapie locoregionali:

- Le lesioni tumorali situate in un' area precedentemente irradiata, o in un'area soggetta ad altre terapie locoregionali, non sono considerate misurabili .

Metodi di misurazione

Misurazione delle lesioni:

Tutte le misurazioni devono essere raccolte e annotate. Tutte le valutazioni basali devono essere fatte quanto più vicine all'inizio del trattamento e non più di 4 settimane prima dell'inizio del trattamento.

Metodica per la valutazione

La stessa metodica di valutazione e la stessa tecnica devono essere usate per caratterizzare ed identificare le lesioni al basale e al follow.up. La valutazione con imaging è deve essere sempre preferita (se fattibile) e quella clinica.

Lesioni clinicamente evidenti: le lesioni clinicamente evidenti sono considerate misurabili se superficiali e con un diametro >10 mm e valutate utilizzando un calibro (come per esempio i noduli cutanei). Come già indicato in precedenza, se le lesioni sono valutabili anche con le tecniche di imaging queste sono preferibili in quanto offrono una maggiore oggettività del dato.

RX del torace: la TC del torace è preferibile rispetto alla RX poiché maggiormente sensibile soprattutto nell'identificazione di nuove lesioni.

Tuttavia, le metastasi evidenziabili con la RX del torace vengono considerate misurabili se chiaramente evidenti e se circondate da parenchima areato.

TAC e RMN: sono le migliori metodiche attualmente disponibili per misurare una lesione tumorale e valutare la risposta al trattamento. La misurabilità delle lesioni alla TAC si basa sull'assunto che lo spessore dei tagli è di 5 mm o meno. Come descritto in precedenza, quando le scansioni TAC hanno uno spessore più grande di 5 mm, la dimensione minima per una lesione dovrebbe essere il doppio dello spessore del taglio. RMN è accettata in determinate situazioni.

Ecografia: non è utile nella valutazione delle dimensioni della lesione non dovrebbe essere usata. L'ecografia non è riproducibile nella sua interezza e non può essere rivista in un momento successivo, inoltre è una tecnica operatore dipendente, il che non garantisce che la stessa misurazione venga fatta nelle valutazioni successive. Se nel corso dello studio una nuova lesione è stata identificata, se ritenuto opportuno può essere effettuata una TAC oppure una RMN. Se la zona da valutare è stata trattata con la RT, la RMN è da preferire alla TAC.

Endoscopia, laparoscopia: l'utilizzo di queste tecniche per la valutazione oggettiva di una lesione tumorale non è consigliata. Tuttavia, potrebbe essere utile per confermare una risposta patologica completa avvalendosi della biopsia.

Marcatori tumorali: da soli non devono essere utilizzati per valutare la risposta. Nel caso in cui inizialmente sono sopra i limiti della normalità, si dovranno negativizzare affinché la risposta venga considerata completa.

Lesioni target e non-target

Documentazione basale delle lesioni target e non –target

Quando una o più lesioni sono presenti al basale tutte le più rappresentative fino ad un massimo di 5 (massimo 2 lesioni per organo) devono essere identificate come target misurate e segnalate (questo vuol dire per esempio che laddove il paziente abbia solo una o 2 organi interessati un massimo di 2 o 4 lesioni saranno registrate.

Le lesioni target devono essere selezionate in base alla grandezza (la lesione con il diametro maggiore), devono essere rappresentative dell'organo interessato, ma soprattutto devono essere riproducibili dopo ripetute valutazioni. Potrebbe essere il caso che la più grande lesione non sia riproducibile per le circostanze in questo caso va selezionata la successiva lesione più larga.

Come già detto in precedenza, i linfonodi patologici vengono definiti misurabili e quindi identificati come lesioni target se alla TAC il loro asse minore è > 15 mm. Solo l'asse minore partecipa alla somma basale poiché è quello usato dai radiologi per giudicare se in linfonodo è coinvolto dal tumore. La dimensione del nodulo è normalmente riportata come 2 dimensioni nel piano nel quale l'immagine è ottenuta; per la RMN il piano di acquisizione può essere assiale, sagittale o coronale, per la TAC è generalmente assiale. Tutti gli altri linfonodi (il cui asse minore sia >10 mm ma <15 mm) devono essere considerati come lesioni non-target.

I linfonodi con un asse minore di <10mm sono da considerare non patologici e non dovrebbero essere né seguiti né segnalati. La somma dei diametri (diametro maggiore per le lesioni non linfonodali, asse minore per i linfonodi) di tutte le lesioni sarà calcolato e riportato come somma dei diametri basale. Se i linfonodi sono inclusi nella somma allora, come detto in precedenza, solo l'asse minore verrà aggiunto alla somma. La somma dei diametri basale verrà poi utilizzata come riferimento per le successive valutazioni.

Tutte le altre lesioni definite non target dovranno essere identificate e riportate al basale. Le misurazioni non richieste in questo caso devono essere seguite ed etichettate come “presenti”, “assenti” ed in rari casi “progressione inequivocabile”.

Inoltre, è possibile registrare le lesioni multiple non-target che coinvolgono lo stesso organo come una unica identità (esempio multiplo ingrandimento dei linfonodi pelvici o multiple lesioni epatiche)

Valutazione delle lesion target

Risposta complete (RC): scomparsa di tutte le lesioni target. I linfonodi patologici (target e non target) devono ridursi nel proprio asse minore a < 10mm.

Risposta parziale (RP): almeno una riduzione del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target come riportato al basale.

Progressione di malattia (PD): almeno un incremento del 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola registrata durante tutto lo studio (incluso la somma basale se la più piccola registrata). In aggiunta all'incremento relativo del 20%, la somma deve dimostrare un incremento assoluto di almeno 5 mm (la presenza di una o più lesioni target o non target va considerata progressioni di malattia).

Stabilità di malattia (SD): una riduzione della massa tumorale che non può essere né considerata RP né qualificata come PD, prendendo come riferimento la più piccola somma dei diametri durante lo studio.

Valutazione delle lesioni non target

Anche se qualche lesioni non-target può essere misurabile, non dovrebbero essere misurate ma solo classificate qualitativamente.

Risposta completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni non target e normalizzazione dei marcatori tumorali. Tutti i linfonodi devono avere le dimensioni non patologiche (<10mm asse minore).

Non-RC/non-PD: persistenza di una o più lesioni non target e/o non normalizzazione dei marcatori tumorali.

Progressione di malattia (PD): inequivocabile progressione delle lesioni non target (la comparsa di una o più lesioni nuove viene considerata progressione di malattia).

7.2 Determinazione della risposta globale

La migliore risposta è la migliore ottenuta in tutte le valutazioni a partire dall'inizio dello studio fino a progressione di malattia.

Valutazione della risposta globale

Tabella 1 :

Lesioni target	Lesioni Non-target	Nuove lesioni	Risposta globale
RC	RC	No	RC
RC	Non RC/non PD	No	RP
RC	Non valutata	No	RP
PR	Non PD o non valutata	No	RP
SD	Non PD o non valutata	No	SD
Non valutata	Non PD	No	NV
PD	Qualunque	Si o No	PD
Qualunque	PD	Si or No	PD
Qualunque	Qualunque	Si	PD

RC: risposta completa; RP: risposta parziale; SD: stabilità di malattia; PD: progressione di malattia; NV: non valutabile

Durata della risposta

La durata della risposta è compresa dal momento in cui per la prima volta raggiunge i criteri di RC o RP fino a progressione di malattia.(preso come riferimento la somma più piccola registrata nello studio) fino alla data in cui viene oggettivata una progressione di malattia.

Tempo alla progressione

Il tempo alla progressione

Il tempo alla progressione di malattia per ogni paziente si calcola dal primo giorno di terapia fino a progressione o morte per qualsiasi causa oppure fino alla data dell'ultimo contatto con il paziente nel quale era nota l'assenza di malattia o la sopravvivenza.

Sopravvivenza libera da malattia

Per il trattamento di I linea (prima parte del protocollo): è il tempo in mesi dall'inizio del trattamento fino al momento della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa entro 60 giorni dall'ultima valutazione dello stato di malattia o dal giorno 1 del ciclo 1.

Per il trattamento di II linea (seconda parte dello studio): è il tempo in mesi dalla randomizzazione fino al momento della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa entro 60 giorni dall'ultima valutazione dello stato di malattia oppure dalla randomizzazione.

Sopravvivenza globale

La sopravvivenza di un paziente è il tempo, espresso in mesi, dall'inizio del trattamento fino al giorno della morte. In caso di mancato decesso il tempo verrà definito in base all'ultima data nella quale il paziente era vivo.

7.3 RICERCA TRASLAZIONARE

Valutazione del K-Ras

In accordo con la normative dell'EMEA il cetuximab è somministrato in associazione ad una chemioterapia a base di irinotecano nei pazienti affetti da cancro del colon metastatico K-ras wild type.

Solo i pazienti K-ras wild type saranno trattati e sono eleggibili per lo studio. Lo stato mutazionale di K-ras verrà valutato, per tutti i centri partecipanti allo studio, dal CROM o Istituto nazionale dei Tumori di Napoli (Pascale).

Razionale

K-ras è il primo marcatore molecolare capace di predire la risposta al trattamento farmaci che inibiscono l'EGFR.

Tuttavia, meno della metà dei pazienti K-ras wild type e affetti da cancro del colon metastatico rispondono al trattamento con il cetuximab, quindi c'è ancora un folto gruppo di pazienti con k-ras wild-type che non beneficiano di questo trattamento.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che l'attivazione delle proteine a valle come KRAS e BRAF, o l'attivazione del pathway di PI3K/Akt potrebbe essere responsabile della resistenza con i farmaci anti-EGFR. In particolare gli studi di Di Nicolantonio et al. dimostrano che i pazienti con mutazioni di BRAF non rispondono agli anticorpi monoclonali anti-EGFR e hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti BRAF wild-type.

Più di recente, le mutazioni del gene PIK3Ca o la perdita dell'espressione di PTEN nei tumori primari del colon retto sono correlati ad una resistenza ad i farmaci anti-EGFR (Sartore Bianchi et al.).

I dati presentati al meeting annuale di oncologia (ASCO) 2008 hanno dimostrato bassi livelli di concordanza di espressione di PTEN tra il tumore primario e le metastasi.

Inoltre uno studio condotto dal gruppo di Sabine Tejpar ha evidenziato che il tasso di risposta nei pazienti con PIK3CA mutate e wild type è simile.

Per questo motivo il ruolo svolto dalle alterazioni molecolari nel determinare la risposta o la resistenza ai farmaci anti-EGFR merita ulteriori studi.

Diverse evidenze scientifiche hanno suggerito che un incremento del numero di copie del gene dell'EGFR è associato ad un'aumentata risposta ad i farmaci anti-EGFR e ad una migliore prognosi. Tuttavia il cut-offs utilizzato è stato differente nei vari studi e ciò pone un problema di riproducibilità e quindi di non utilità nella pratica clinica.

Studi preclinici hanno dimostrato che linee cellulari di cancro del colon esprimono diversi livelli di VEGF e che l'espressione dei recettori del VEGF in queste cellule è associato ad una resistenza acquisita ai farmaci anti-EGFR.

Infine, la valutazione dei geni con Affymetrix in metastasi epatiche di cancro del colon retto trattato con il cetuximab ha evidenziato una "gene signature" per la risposta al cetuximab (Khambata-Ford, Garrett, et al. 2007 40 /id).

I geni maggiormente associate al controllo di malattia sono quelli dei ligandi dell'EGFR e sono amphiregulin (AREG) e epiregulin (EREG). I dati preliminari ottenuti dal gruppo di Tejpar S. e Van Cutsem sanciscono che la determinazione dell'espressione genica di AREg e EREG e dello stato

mutazionale di K-ras valutati in paraffina può migliorare la selezione dei pazienti che possono beneficiare dei farmaci inibitori dell'EGFR.

Materiale e tempi di raccolta del materiale biologico

Sangue *in toto*

Un campione di sangue *in toto* per l'analisi dei polimorfismi dell'EGFR, EGF, Fcreceptors (ADCC), FCRIIa-H131R, FcgammaRIIIa-V158F sarà prelevato al basale ed immediatamente congelato e conservato a - 20 °C oppure , dove possibile, a - 80°C.

Biopsia tumorale

- Al basale (prima di iniziare la terapia di prima linea)
- A progressione di malattia o immediatamente prima di interrompere il trattamento (prima di intraprendere la terapia di seconda linea). Se il paziente interrompe il trattamento per motivi differenti dalla progressione non verrà richiesta nessuna biopsia.

La caratterizzazione molecolare del tumore è obbligatoria per poter partecipare allo studio.

Tipo di materiale

- Al basale si può accettare il tumore primario archiviato e conservato in paraffina

Il blocco tumorale deve essere dato per poter valutare lo stato mutazionale e non del tumore . Il materiale tumorale archiviato verrà scelto dal patologo, esso potrà provenire o dall'intervento chirurgico oppure potrà essere ottenuto da procedure diagnostiche.

Le sezioni dovranno essere inviate solo nel caso in cui non sia disponibile; in questo caso 8 sezioni da 20µ e 10 sezioni da 4µ. Il materiale proveniente da tutti i centri dovrà essere inviato all'Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli (Dr Nicola Normanno) e successivamente inviato e centralizzato a Merck-Serono (Facility di Ivrea).

Verrà ottenuta la data in cui il tumore primario è stato ottenuto, il tipo di tumore, la localizzazione e la grandezza. Tutto verrà documentato sulla CRF.

Ogni campione verrà catalogato nel seguente modo:

- codice dello studio
 - numero di paziente
 - iniziali
 - linea di trattamento
 - per la seconda linea, il gruppo di trattamento
 - data (gg.mm.anno) del prelievo
 - la provenienza della biopsia
 - numero di sezioni o del blocco
- alla progressione di malattia una biopsia *del tumore verrà effettuata dalla lesione primaria (se possibile) o da siti di metastasi (come per esempio il fegato o il peritoneo[§])

** Viene definita biopsia l'intero frustolo tissutale ottenuto da un ago per biopsia. Un campione tumorale è definito come un pezzo dell'intera biopsia. In condizioni ottimali, una biopsia può essere divisa in 3-5 campioni tumorali.*

§ Un lesione metastatica viene considerata accessibile per biopsia quando può essere biopsata sotto guida TC.

Collezionamento

Il materiale tumorale biopsico sarà ottenuto o attraverso un esame endoscopico, o una biopsia incisionale fatta sotto guida TC o ecografica. Almeno 1-2 biopsie devono essere messe da parte. La grandezza minima delle biopsie deve comprendere 100-800 mg. Una cura speciale deve essere fatta per evitare di raccogliere materiale non tumorale.

Le biopsie tumorali verranno poste nella soluzione di stabilizzazione dell'RNA (RNAlater®) oppure fissate in formalina e incluse in paraffina.

Se le biopsie sono grandi abbastanza, si possono sia conservare nella soluzione RNA later oppure includerle in paraffina.

La data attuale, il tempo in cui è stata ottenuta la biopsia, il numero del campione ottenuto sarà documentato nella CRF.

Plasma

Il plasma verrà collezionato per la valutazione dei marcatori circolanti (circa 100 proteine plasmatiche relative al pathway dell'EGF e del VEGF e correlati alla risposta o resistenza al cetuximab) analizzati con la tecnica del Luminex.

Campioni di plasma (almeno 2 ml) necessari per l'analisi biomolecolare:

Per la prima parte (terapia di I linea)

- al basale (obbligatoria per tutti i pazienti partecipanti allo studio)
- Giorno 21 (settimana 3)
- Settimana 6 (alla valutazione tumorale)
- Alla progressione o immediatamente dopo il termine del trattamento

Per la seconda parte (terapia di II linea)

- Prima dell'inizio del trattamento di II linea (in questo caso corrisponde al campione prelevato dopo progressione di malattia durante la I linea di trattamento)
- al basale (obbligatoria per tutti i pazienti partecipanti allo studio)
- Giorno 21 (settimana 3)
- Settimana 6 (alla valutazione tumorale)
- Alla progressione o immediatamente dopo il termine del trattamento

Una volta prelevati i campioni saranno catalogati nel seguente modo:

- Codice dello studio
- Numero del paziente
- Iniziali
- Linea di trattamento
- Solo per la II linea, il gruppo di trattamento
- la data (gg.mm.anno) del prelievo

Inoltre, ogni campione deve essere segnalato nella CRF, con la data, la linea di trattamento corrispondente, ed il gruppo (solo per la seconda linea), numero della rivalutazione tumorale, quantità da conservare.

I campioni saranno centrifugati e conservati a -80°C se possibile oppure a -20°C, successivamente inviati e centralizzati a Merck-Serono (Facility di Ivrea).

8. EVENTI AVVERSI

8.1 Eventi Avversi, Reazioni Avverse ai Farmaci ed Eventi Avversi Seri

Per EA si intende qualsiasi evento medico sfavorevole che si manifesta in un paziente che riceve un trattamento farmacologico e che non necessariamente ha una relazione causale con il trattamento medesimo.

Quindi un EA può essere qualsiasi segno, sintomo o patologia sfavorevole ed imprevedibile (comprese le alterazioni laboratoristiche, per esempio), temporaneamente associati all'uso del prodotto medicinale, ed in ogni caso considerato essere in relazione con il farmaco.

Secondo il regolamento, gli eventi che si manifestano durante il periodo di pre- e post-trattamento dovrebbero essere definiti come EA. Quindi il controllo di sicurezza (riportato come EA) inizia nel momento in cui il paziente viene inserito nello studio (data della firma del consenso informato) sino alla Visita di Fine Studio. Per cui gli eventi che si manifestano nel periodo compreso tra la firma del consenso informato e l'inizio della somministrazione del farmaco in studio devono essere considerati come EA. Ciò risulta conforme con le esigenze delle autorità regolamentarie.

Reazione Avversa al Farmaco (ADR)

Ogni risposta inaspettata e nociva ad un farmaco, indipendentemente dalla dose somministrata, dovrebbe essere considerata come una reazione avversa al farmaco (ADR)

La frase “risposta ad un farmaco ” significa che esista almeno una possibilità ragionevole di una relazione casuale tra il farmaco e l'EA, ovvero la connessione non può essere esclusa.

Evento Avvero Serio o Reazione/Avvenimento (SAE)

Per EA serio (avvenimento) o reazione si intende qualsiasi evento medico sfavorevole che indipendentemente dalla dose:

- Determina la morte del paziente
- Risulta minaccioso per la vita
NOTA: il termine “minaccioso per la vita” nella definizione di “serio” si riferisce ad un evento in cui il paziente è a rischio di morte; non si riferisce ad un evento che avrebbe ipoteticamente causato la morte se fosse stato più severo.
- Determina l'ospedalizzazione del paziente o ne prolunga una ospedalizzazione pre-esistente.
- Determina una invalidità/inabilità persistente o significativa
- Determina un'anomalia congenita o un difetto alla nascita

Si dovrebbe ricorrere al giudizio medico e scientifico quando è necessario decidere se risulta appropriato effettuare una report immediato nei casi in cui si manifestano avvenimenti medici importanti che non sono minacciosi per la vita, che non determinano la morte o l'ospedalizzazione ma che potrebbero mettere a rischio il paziente o che potrebbero necessitare di intervento per prevenire una delle manifestazioni definite precedentemente. Anche queste dovrebbero essere considerate serie.

Ne sono esempio: trattamento intensivo nelle stanze da emergenza o a casa per broncospasmo allergico; discrasie ematiche o convulsioni che non richiedono l'ospedalizzazione; sviluppo di dipendenza dal farmaco o farmaco-abuso; tumori maligni con istologia diversa dal tumore primitivo.

Eventi non considerati come SAEs

La progressione di malattia non deve essere considerata come un EA, quindi non è un SAE. Ciononostante, sintomi e segni di progressione di malattia potrebbero rientrare nei criteri di SAE ed in questi casi dovrebbero essere riportati.

Il decesso è un conseguenza dell'evoluzione della malattia e non viene considerato come un SAE. La causa primaria del decesso (l'evento che ha condotto al decesso) dovrebbe essere riportata come SAE. "Morto/fatale" saranno riportati come la conseguenza degli eventi rispettivi. Nel caso in cui non può essere riportata nessuna causa di decesso (es. morte inspiegabile) il decesso deve essere riportato come SAE:

In considerazione della serietà della patologia in oggetto in questo studio, alcune condizioni definite come SAEs verranno escluse dal report form del SAE , ovvero:

- Ospedalizzazione e chirurgia elettiva per il trattamento della patologia
- Ospedalizzazione elettiva per semplificare il trattamento o le procedure dello studio.

In ogni modo, gli eventi su citati devono essere riportati nella sezione "eventi avversi" delle CRF.

8.2 Metodi di registrazione e valutazione degli Eventi Avversi

Tutti gli EA devono essere riportati nelle sezioni dedicate delle CRF. Per gli SAEs un SAE report form deve essere compilato in aggiunta (iniziale o di follow up).

Per ogni evento devono essere riportati nelle CRF i seguenti dati:

- Descrizione dell'EA in termini medici e non come riportato dal paziente
- Data di inizio (data di inizio)
- Data del ricovero (data di fine)
- La gravità dei segni e/o sintomi o dei valori di laboratorio alterati in accordo al NCI-CTCAE versione 3.0. Se la tossicità riportata dal paziente non è definita in gradi per il segno, sintomo o valore di laboratorio alterato, l'investigator dovrà definire la gravità come qui di seguito riportata:
 - Grado 1 = lieve
 - Grado 2 = moderato
 - Grado 3 = severo
 - Grado 4 = minaccioso per la vita o invalidante

Nota: decesso (grado 5) così come definito dal NCI-CTCAE versione 3.0 viene considerato prevalentemente come una complicanza e verrà documentato di conseguenza (vedi di seguito)

Per ogni farmaco sperimentale dovranno essere registrati i seguenti dati:

- Tempo di inizio dell'EA relativo alla somministrazione del farmaco sperimentale (se possibile)

- La relazione casuale ad ogni farmaco sperimentale, così come valutato dall'investigatore. Uno dei fattori decisivi nella decisione è la relazione temporale tra l'EA e la somministrazione del farmaco sperimentale. L'investigatore deve decidere se esiste una possibilità ragionevole che il farmaco sperimentale sia la causa (eziologia) dell'EA. Alla domanda, “ questo EA sembra ragionevolmente legato alla somministrazione del farmaco sperimentale?”, si potrà rispondere “No (nessuna correlazione)” o “Sì (correlato)”, dove per “correlato” si intende che l'EA potrebbe (farmacologicamente o clinicamente) essere attribuito al farmaco sperimentale usato nello studio.
- Azione:
 - Nessun cambiamento
 - Riduzione del tasso di infusione
 - Riduzione di dose
 - Sospensione temporanea
 - Interruzione permanente
 - Non applicabile

Le complicanze in accordo alle seguenti definizioni:

- Guarito (EA scomparso)
- Guarito con sequele (l'EA determina inabilità/invalidità permanente)
- In corso
- Non guarito al momento del decesso
- Cambiamenti della tossicità in gradi/severità (esempio: un EA che non subisce modifiche nel grado di tossicità ma nuovamente classificato come SAE a causa dell'ospedalizzazione)
- Fatale (EA conclusosi con il decesso)
- Trattamenti concomitanti somministrati: SI o NO
- Gravità: SI o NO

Nota: se la risposta a questa domanda è SI i criteri corrispondenti dovranno essere riportati:

- Paziente deceduto
- A rischio di morte
- Ospedalizzazione nuova o prolungata
- Invalidità permanente o significativa
- Anomalie congenite
- Evento medico importante

Evento principale: solo per i SAEs, bisogna riportare se il SAE rappresenta l'evento principale (esempio: il motivo medico primario che determina il dover riportare il SAE)

Nel caso in cui lo stesso EA si manifesti nello stesso paziente diverse volte, l'EA in oggetto dovrà essere documentato e valutato ogni volta come se fosse una nuova manifestazione.

Dovranno essere riportati nella sezione EA della CRF solo i valori di laboratorio alterati che l'investigatore ritiene essere clinicamente significanti. Qualsiasi parametro di laboratorio al di fuori del range di normalità e significativamente diverso dal valore basale sarà controllato sino al ripristino nei valori normali o alla comprensione della causa dell'alterazione.

8.3 Modalità per la registrazione degli Eventi Avversi Seri

Nel caso in cui si manifesti un qualsiasi EA clinico o qualsiasi alterazione laboratoristica seria o di rilevanza medica durante il periodo di svolgimento dello studio o nel periodo post-trattamento, l'investigatore ha l'obbligo di informare immediatamente l'Investigator Sponsor,

indipendentemente dal trattamento ricevuto dal paziente. Le informazioni circa il nome, l'indirizzo, il numero di telefono ed il numero di fax si trovano nel SEA report form. (Appendice C)

Dopo aver informato l'Investigator Sponsor telefonicamente, è necessario inviare una relazione del EA tramite fax. Per la compilazione della relazione bisogna utilizzare il SAE report form (sia per il primo SAE che per la compilazione dell'evoluzione di un SAE precedente).

Innanzitutto il SAE deve essere documentato e valutato clinicamente dall'investigatore. L'esito dello stesso deve essere riportato nella sezione degli EA delle CRF. Se necessario, oltre al SAE report form bisogna inviare tramite fax le pagine della CRF che riguardano l'anamnesi, l'EA e la somministrazione concomitante di altri farmaci.

L'Investigator Sponsor deve assicurare che vengano seguite tutte le richieste riportate in accordo alle rispettive leggi nazionali. "Expectedness" deve essere valutato nel rispetto dell'IB per il Cetuximab.

Se applicabile, "Expectedness" in riferimento ad un trattamento chemioterapico concomitante o comparatore deve essere valutato o in accordo al rispettivo IB o contro il Product Information. Per i report da sottoporre alle autorità competenti, al comitato etico ed a tutti gli investigatori coinvolti nello studio in accordo con le leggi nazionali ed internazionali bisogna utilizzare un CIOMS-1 form. Se necessario, il CIOMS-1 form deve essere completato con le pagine della CRF inerenti l'EA.

I Cetuximab SUSARs rappresentano gli Eventi Avversi Seri correlati al Cetuximab (= Reazioni Avverse) e considerati "inattesi" in riferimento al form IB per il Cetuximab.

In merito al Cetuximab l'Investigator Sponsor deve avvisare la Merck per qualsiasi report di sicurezza del cetuximab che è stato sottoposto tempestivamente alle autorità competenti. La relazione da inviare alla Merck Serono deve essere spedita via fax contemporaneamente a quella per le autorità competenti.

8.4 Monitoraggio del paziente con Eventi Avversi

Qualsiasi EA che si manifesta nel corso di uno studio clinico e che viene considerato come correlato al farmaco sperimentale deve essere monitorizzato e seguito, se possibile, fino a quando ne si conosce l'esito.

L'investigatore risulta responsabile di qualsiasi trattamento medico o di qualsiasi procedura che vengano effettuate, perché considerate necessarie, per l'EA e durante il follow up.

9. Modifiche di Dose per le Tossicità

Si dovrebbero seguire le seguenti linee guida generali per la gestione delle tossicità e delle riduzioni di dose.

1. Tutte le modifiche devono essere giustificate
2. Ogni tossicità deve essere trattata con la migliore terapia di supporto (comprese le sospensioni del farmaco sperimentale se necessario)
3. Nel caso in cui i sintomi legati alla tossicità si risolvono con una adeguata terapia di supporto, l'investigatore può decidere, se lo ritiene opportuno perché vantaggioso per il paziente, di continuare il trattamento in combinazione alla terapia di supporto. Se appropriato, le riduzioni di dose sono consentite per il Cetuximab, il FOLFIRI ed il FOLFOX

Le modifiche di dose vengono sempre effettuate in base alla dose somministrata al ciclo precedente. Sono permesse al massimo 2 modifiche di dose. Il farmaco viene interrotto in caso di tossicità persistente o nel caso in cui non vengano rispettati i criteri di reintroduzione del farmaco (vedere Sezione 9.2)

Le modifiche di dose relative alla tossicità riportata nell'interciclo vengono effettuate il giorno della terapia. Le dosi devono essere modificate in accordo al massimo grado di tossicità riportato nell'interciclo precedente. La tossicità verrà valutata con il NCI-CTC versione 3.0.

9.1 Modifiche di dose per il FOLFIRI ed il FOLFOX

Qui di seguito sono riportate le istruzioni relative alle modifiche di dose da effettuarsi per il FOLFIRI ed il FOLFOX in base al tipo di tossicità riportata ed i criteri di reintroduzione del trattamento. Le modifiche di dose del trattamento chemioterapico si basano su:

- Alterazioni ematologiche indotte dalla chemioterapia durante l'interciclo precedente
- Tossicità non ematologica manifestatasi nell'interciclo precedente

Queste sono riassunte nelle tabelle qui riportate.

Se il trattamento chemioterapico viene rinviato, le somministrazioni di Cetuximab devono continuare immodificate.

Le dosi di chemioterapia devono essere modificate in base ai valori più bassi di neutrofili e di piastrine ed al più alto grado di tossicità non ematologia riportati.

Se un paziente manifesta più di un effetto collaterale bisogna scegliere la riduzione di dose in relazione all'effetto collaterale più severo.

Una volta modificata, la dose del farmaco dovrà essere la stessa per i cicli successivi.

Tabella 9.1 Modifiche di dose dell'irinotecano, dell'oxaliplatino e del 5-FU in seguito a tossicità ematologia

Tossicità ematologica nell'interciclo precedente	Grado	Modifica di dose per i cicli successivi		
		Bolus-5FU Irinotecano	Infusione 5-FU	
Neutropenia	0-3	nessuna	nessuna	nessuna
	4	nessuna	nessuna	nessuna
Neutropenia Febbrile	3 e 4	riduzione del 20%	riduzione del 20%	riduzione del 20%
		riduzione del 20%	riduzione del 20%	riduzione del 20%

Trombocitopenia	0-2	nessuna	nessuna
	3 e 4	nessuna	nessuna
		riduzione del 20%	riduzione del 20%
		riduzione del 20%	riduzione del 20%

Tabella 9.1.1 Modifiche di dose dell'irinotecano, dell'oxaliplatino e del 5-FU in seguito a tossicità non – ematologia

Tossicità non - ematologica nell'interciclo precedente	Grado	Modifica di dose per i cicli successivi		
		Bolus-5F	Infusione 5-FU	Irinotecano o Oxaliplatino
Diarrea tardiva*	1-2	nessuna	nessuna	nessuna
	3 e 4	riduzione del 20%	riduzione del 20%	riduzione del 20%
Stomatite orale	1-2	nessuna	nessuna	nessuna
	3 e 4	riduzione del 20%	riduzione del 20%	riduzione del 20%
Cute (eritrodiseestesia palmo-plantare)	3 e 4	riduzione del 20%	riduzione del 20%	riduzione del 20%
Eventi cardiaci	2-4	interrompere	interrompere	Nessuna
Reazioni allergiche	1-2	nessuna	nessuna	nessuna
	3-4	interrompere	interrompere	interrompere
Vomito**	4	Riduzione del 20%	Riduzione del 20%	Riduzione del 20%
Altri eventi***	3 e 4	Riduzione del 20%	Riduzione del 20%	Riduzione del 20%

* Solo se si manifesta nonostante la somministrazione di loperamide alle dosi consigliate

** Solo se si manifesta nonostante la somministrazione di antiemetici al bisogno ed in profilassi primaria (antagonisti della serotonina e corticosteroidi)

*** Ad eccezione di nausea ed alopecia

Le modifiche di dose relative alla neurotossicità periferica sensoriale indotta da oxaliplatino sono riportate nella Tabella 9.1.2

Usare la Tabella 9.1.3. “Scala di tossicità per la neuropatia periferica sensitiva da oxaliplatino” per la scala del grado di neurotossicità.

Tabella 9.1.2 Scala di tossicità per la neuropatia periferica sensitiva da oxaliplatino

Grado	Sintomi
Grado 1	Parestesie/disestesie di breve durata che si risolvono e non interferiscono con le funzioni quotidiane
Grado 2	Parestesie/disestesie che interferiscono con le funzioni ma non con le attività della vita quotidiana
Grado 3	Parestesie/disestesie con dolore o compromissione funzionale che interferiscono con

	le attività quotidiane
Grado 4	Parestesie/disestesie persistenti che determinano inabilità/invalidità o rischio di morte

Table 9.1.3 Modifiche di dose dell'oxaliplatino per la tossicità neurologica

Tossicità	Durata		
	≤ 7 giorni	>7 giorni	>14 giorni o persistente sino al ciclo successivo
Grado 1	nessuna	nessuna	Nessuna
Grado 2	nessuna	nessuna	Riduzione del 20%
Grado 3	Riduzione del 20%	Riduzione del 20%	interruzione
Grado 4	interruzione	interruzione	interruzione
Disestesia faringo-laringea	nessuna	Aumentare la durata di infusione a 6 ore	Aumentare la durata di infusione a 6 ore

9.2 Criteri di reintroduzione del trattamento nel giorno programmato di terapia

I criteri di reintroduzione del trattamento in seguito a tossicità ematologia e non-ematologica sono riassunti nelle tabelle 9.2 e 9.2.1.

La decisione di ricominciare il trattamento dovrà basarsi sul numero dei neutrofili e delle piastrine nonché sul grado di severità della tossicità non - ematologia valutati il giorno 1 del ciclo successivo di trattamento. In caso di discordanza tra le raccomandazioni, la decisione sulla reintroduzione del trattamento dovrà basarsi sull'effetto collaterale più severo osservato.

Se i criteri non vengono soddisfatti, la chemioterapia verrà rinviata sino a quando il grado di tossicità per la reintroduzione del trattamento non sarà raggiunto. Se la chemioterapia viene rinviata per più di 4 settimane, il paziente non praticherà più chemioterapia ma continuerà il Cetuximab sino a PD.

Tabella 9.2 Criteri per la reintroduzione del trattamento in base ai valori ematologici

Variabile	Valori prima di ogni ciclo di chemioterapia devono rientrare il giorno del trattamento	Cosa fare
Neutrofili	$\geq 1.5 \times 10^9/L$ ($\geq 1500\text{mm}^3$) $< 1.5 \times 10^9/L$ ($\geq 1500\text{mm}^3$)	Trattare il giorno del riciclo Rinviare il trattamento sino al recupero $\geq 1.5 \times 10^9/L$
Piastrine	$\geq 75 \times 10^9/L$ ($\geq 7500\text{mm}^3$) $< 75 \times 10^9/L$ ($\geq 7500\text{mm}^3$)	Trattare il giorno del riciclo Rinviare il trattamento sino al recupero $\geq 1.0 \times 10^9/L$

		10 ⁹ /L
--	--	--------------------

Table 9.2.1 Criteri per la reintroduzione del trattamento in base ai valori non – ematologici

Sintomo	Valori prima di ogni ciclo di chemioterapia devono rientrare il giorno del trattamento	Cosa fare
Diarrea	0-1 ≥2	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero al grado ≤1
Stomatite (orale)	0-1 ≥2	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero al grado ≤1
Cute (eritrodissesia palmo-plantare)	0-1 ≥2	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero al grado ≤1
Vomito	0-2 ≥3	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero al grado ≤1
Bilirubina sierica	≤ 1.5 X ULN > 1.5 X ULN	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero ≤ 1.5 X ULN
Altro *	0-1 ≥2	Trattare il giorno del riciclo Rinviare sino al recupero al grado ≤1

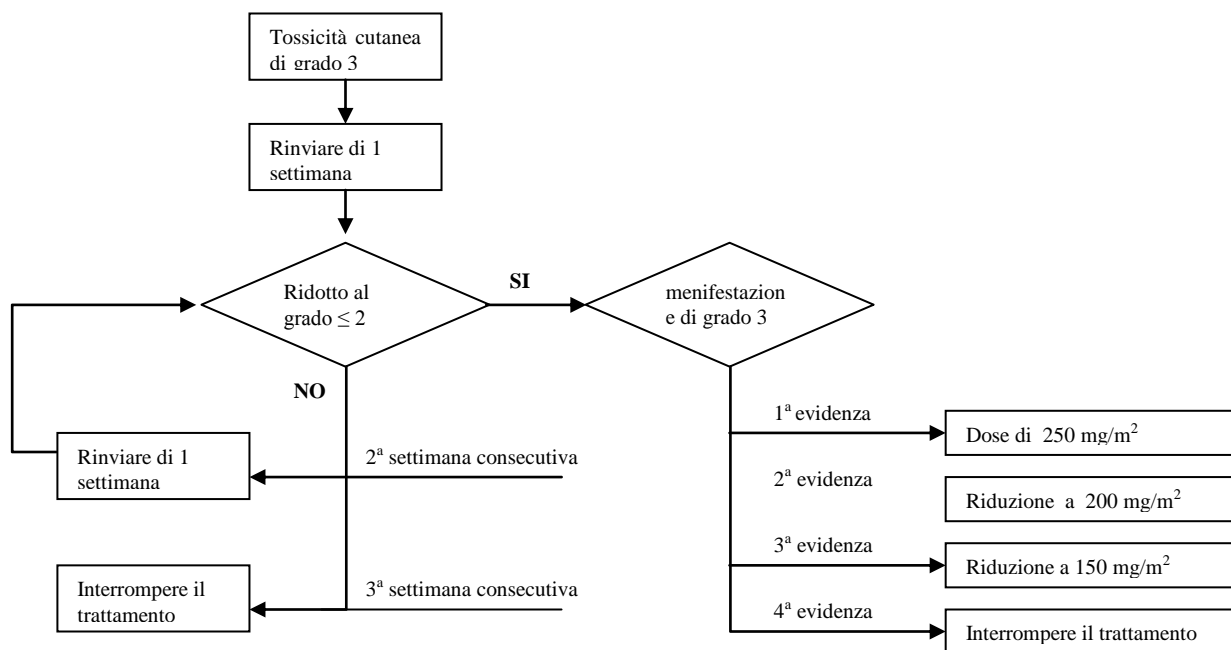
* Ad eccezione di nausea ed alopecia

9.3 Modifiche di dose del Cetuximab per la Prima Linea di trattamento

Tossicità cutanea

In caso di tossicità cutanea di Grado 3 (così come definito nel US National Cancer Institute's - Common Toxicity Criteria - NCI-CTC- Versione 3.0, guardare Appendice D), la terapia con Cetuximab dovrà essere rinviata per due somministrazioni consecutive senza modificarne la dose. L'investigatore dovrebbe considerare anche l'eventuale somministrazione di farmaci per uso topico e/o antibiotici per os. La terapia corticosteroidica per uso topico è sconsigliata. Il trattamento potrà essere reintrodotta se la tossicità cutanea si riduce ad un grado 2 o ad un grado inferiore nelle settimane successive. Se la tossicità cutanea di grado 3 si ripresenta una seconda ed una terza volta, il Cetuximab potrà essere rinviato per altre 2 settimane consecutive ma se reintrodotta la dose dovrà essere ridotta a 200 mg/mq e 150 mg/mq, rispettivamente. Le riduzioni di dose del Cetuximab sono permanenti. Il trattamento con Cetuximab verrà interrotto nel caso in cui più di due somministrazioni vengano rinviate o al manifestarsi di un quarto evento di tossicità cutanea di grado 3 nonostante le appropriate modifiche di dose effettuate (fig. 9.1)

Figura 9.1: Prima linea di trattamento: modifiche di dose in caso di tossicità cutanea di grado 3 correlata al Cetuximab



Le dosi di Cetuximab saranno modificate solo in caso di tossicità cutanea di grado 3 correlate al Cetuximab.

Reazioni allergiche/di ipersensibilità nella prima linea

Modifiche di dose in caso di reazioni allergiche o di ipersensibilità da Cetuximab.

CTC Grado	Trattamento
Reazione allergica/di ipersensibilità	
Grado 1 Flushing transitorio o rash, febbre legata al farmaco <38°C	Ridurre il tasso di infusione del cetuximab del 50% e controllare il paziente attentamente per eventuali peggioramenti
Grado 2 Rash; flushing; orticaria; dispnea; febbre legata al farmaco ≥ 38°C	Interrompere la somministrazione di Cetuximab. Somministrare broncodilatatori, ossigeno, etc come su indicazione clinica Ripristinare l'infusione al 50% del tasso di infusione precedente una volta che la reazione allergica si sia risolta o ridotta al grado 1 e

	controllare il paziente attentamente per eventuali peggioramenti
Grado 3 o Grado 4 Grado 3: Broncospasmo sintomatico con o senza orticaria; Trattamento parenterale consigliato; Edema/angioedema su base allergica; ipotensione	Interrompere immediatamente la somministrazione di Cetuximab staccando l'infusore Somministrare epinefrina, broncodilatatori, antistaminici, glucocorticoidi, liquidi, vasopressori, ossigeno, etc. così come su indicazione clinica
Grado 4: Anafilassi	Il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento e non potrà ricevere altre somministrazioni di cetuximab

Precauzioni: le reazioni allergiche potrebbero comparire durante o dopo la somministrazione del Cetuximab. Pertanto, i pazienti arruolati in questo studio devono essere controllati attentamente per i potenziali eventi avversi. L'osservazione da parte dello staff medico dovrebbe essere effettuata nel periodo compreso tra la somministrazione del Cetuximab sino ad un'ora dopo il termine della somministrazione in una camera dotata di strumenti rianimatori (epinefrina, corticosteroidi, etc...). Al manifestarsi di una reazione allergica da Cetuximab, il paziente verrà trattato in accordo con la pratica clinica. Il paziente dovrà inoltre essere informato del dover riferire immediatamente al medico qualsiasi reazione tardiva si manifesti.

Ripristino del trattamento dopo una reazione allergica/di ipersensibilità

Una volta che il tasso di infusione del cetuximab è stato ridotto in seguito ad una reazione allergica o di ipersensibilità, non potrà essere aumentato ma dovrà restare ridotto per le somministrazioni successive. Nel caso in cui si manifesti una seconda reazione allergica o di ipersensibilità nonostante il tasso di infusione ridotto, l'infusione dovrà essere interrotta ed il paziente continuerà con la sola chemioterapia. Il paziente non potrà ricevere ulteriori somministrazioni di Cetuximab. Se il paziente manifesta una reazione allergica o di ipersensibilità di grado 3 o 4 in qualsiasi fase del trattamento, il Cetuximab verrà interrotto definitivamente ed il trattamento chemioterapico verrà continuato se ritenuto opportuno dall'investigatore.

Altre cause di interruzione del Cetuximab

Nel caso in cui il paziente sviluppi patologie intercorrenti (ad esempio infezioni) che secondo l'investigatore necessitano di un'interruzione del Cetuximab, tali patologie dovrebbero risolversi in un tempo che non risulti superiore a 2 settimane di interruzioni dell'infusione del farmaco. Dopo tale interruzione, il paziente riceverà la dose di 250 mg/mq settimanale o l'ultima dose di cetuximab somministrata prima della sospensione del trattamento nel caso in cui vi siano state delle modifiche di dose.

Se il trattamento deve essere sospeso per un periodo maggiore, il cetuximab verrà definitivamente interrotto. In casi particolari, però, l'investigatore potrebbe chiedere che il paziente continui il trattamento con Cetuximab.

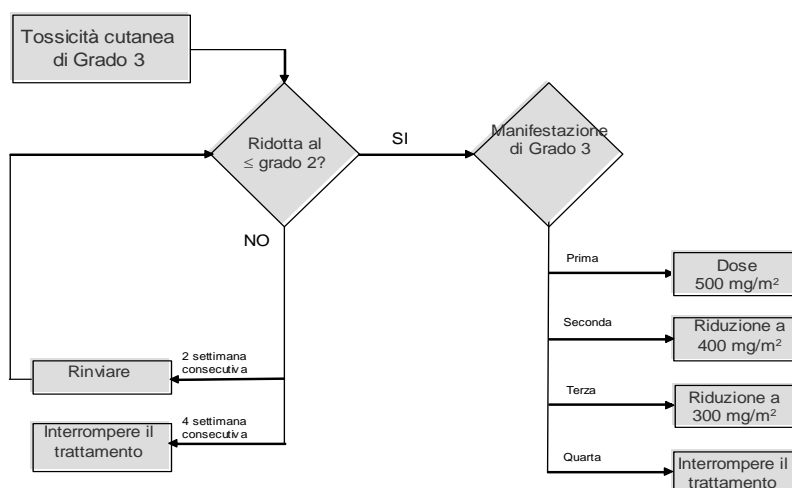
Il Cetuximab non deve essere sospeso in caso di tossicità da chemioterapia. Pertanto, nel caso in cui il paziente non riceva la somministrazione successiva di chemioterapia, il cetuximab verrà comunque somministrato come da protocollo.

9.4 Modifiche di dose per la Seconda Linea di trattamento

Tossicità cutanea

In caso di tossicità cutanea di Grado 3 (così come definito nel US National Cancer Institute's - Common Toxicity Criteria - NCI-CTC- Versione 3.0, guardare Appendice D), il Cetuximab può essere rinviato di una infusione (per un massimo di 14 giorni) senza modificarne la dose. L'investigatore dovrebbe considerare anche l'eventuale somministrazione di farmaci per uso topico e/o antibiotici per os. La terapia corticosteroidea per uso topico è sconsigliata. Se la tossicità si riduce ad un grado 2 o ad un grado inferiore nelle 2 settimane successive o prima, il trattamento potrà essere reintrodotto. (guardare la "sincronizzazione" di seguito riportata). Se la tossicità cutanea di Grado 3 compare un seconda ed una terza volta, il Cetuximab potrà essere rinviato di una somministrazione (massimo 14 giorni) ma ne verrà ridotta la dose a 400 mg/m² e 300 mg/m², rispettivamente. (200 mg/m² e 150 mg/m² se viene reintrodotta dopo 7 giorni [per i dettagli guardare la "sincronizzazione" di seguito riportata]). Le riduzioni di dose del cetuximab sono permanenti. Inoltre, il cetuximab dovrà essere definitivamente sospeso in caso di sospensione per più di 14 giorni o di comparsa di tossicità cutanea di Grado 3 nonostante le appropriate modifiche di dose (fig 9.2)

Figura 9.2: Seconda Linea: modifiche di dose in caso di tossicità cutanea di Grado 3 considerata correlata al Cetuximab



Reazioni allergiche/di ipersensibilità in Seconda linea

Modifiche di dose del cetuximab in caso di reazioni allergiche o di ipersensibilità

CTC Grado Reazione allergica/ipersensibilità	Trattamento
<p>Grado 1</p> <p>Rash transitorio, febbre legata al farmaco <38°C</p>	<p>Ridurre il tasso di infusione del 50% ed osservare attentamente il paziente per eventuali peggioramenti. Ridurre ulteriormente se i sintomi persistono:</p> <p>1^a dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ridurre il tasso di infusione del 50% pari ad una infusione di 4 ore totali ▪ 2^a dose: ▪ Ridurre il tasso di infusione del 50% pari ad una infusione di 3 ore totali; se la reazione persiste ridurre il tasso di infusione di un altro 25% pari ad una infusione di 4 ore totali <p>Dosi successive:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ridurre il tasso di infusione del 50% pari ad una infusione di 2 ore totali; se la reazione persiste ridurre il tasso di infusione di un altro 50% pari ad una infusione di 4 ore totali <p>Il tempo di infusione totale del Cetuximab alla dose di 500mg/m² non dovrebbe superare le 4 ore.</p>
<p>Grado 2</p> <p>Orticaria, febbre legata al farmaco ≥38°C e/o broncospasmo asintomatico</p>	<p>Interrompere l'infusione del Cetuximab</p> <p>Somministrare broncodilatatori, ossigeno, etc...come su indicazione clinica</p> <p>Ripristinare l'infusione al 50% del tasso di infusione precedente una volta che la reazione allergica si sia risolta o ridotta al grado 1 e controllare il paziente attentamente per eventuali peggioramenti.</p> <p>Il prolungamento del tempo di infusione dovrebbe essere effettuato così come descritto nel Grado 1</p> <p>Il tempo di infusione totale del Cetuximab alla dose di 500mg/m² non dovrebbe superare le 4 ore..</p>
<p>Grado 3 o Grado 4</p> <p>Grado 3: Broncospasmo sintomatico che necessita di terapia parenterale con o senza orticaria; edema-angioedema legati all'ipersensibilità</p> <p>Grado 4: Anafilassi</p>	<p>Interrompere immediatamente la somministrazione di Cetuximab staccando l'infusore</p> <p>Somministrare epinefrina, broncodilatatori, antistaminici, glucocorticoidi, fluidi, vasopressori, ossigeno, etc...come clinicamente indicato</p> <p>Il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento e non può ricevere ulteriori somministrazioni di Cetuximab</p>

Precauzioni: le reazioni allergiche potrebbero comparire durante o dopo la somministrazione del Cetuximab. Pertanto, i pazienti arruolati in questo studio devono essere controllati attentamente per i potenziali eventi avversi. L'osservazione da parte dello staff medico dovrebbe essere effettuata nel periodo compreso tra la somministrazione del Cetuximab sino ad un'ora dopo il termine della somministrazione in una camera dotata di materiale opportuno per la rianimazione (epinefrina, corticosteroidi, etc...). Al manifestarsi di una reazione allergica da Cetuximab, il paziente verrà trattato in accordo con la pratica clinica. Il paziente dovrà inoltre essere informato del dover riferire immediatamente al medico qualsiasi reazione tardiva si manifesti.

Ripristino del trattamento dopo una reazione allergica/di ipersensibilità

Una volta che il tasso di infusione del cetuximab è stato ridotto in seguito ad una reazione allergica o di ipersensibilità, non potrà essere aumentato ma dovrà restare ridotto per le somministrazioni successive. Nel caso in cui si manifesti una seconda reazione allergica o di ipersensibilità nonostante il tasso di infusione ridotto, l'infusione dovrà essere interrotta ed il paziente continuerà con la sola chemioterapia. Il paziente non potrà ricevere ulteriori somministrazioni di Cetuximab.

Se il paziente manifesta una reazione allergica o di ipersensibilità di grado 3 o 4 in qualsiasi fase del trattamento, il Cetuximab verrà interrotto definitivamente ed il trattamento chemioterapico verrà continuato se ritenuto opportuno dall'investigatore.

Altre cause di sospensione del cetuximab

Nel caso in cui il paziente sviluppi patologie intercorrenti (ad esempio infezioni) che secondo l'investigatore necessitano di un'interruzione del Cetuximab, tali patologie dovrebbero risolversi in un tempo che non risulti superiore a 2 settimane di interruzioni dell'infusione del farmaco. Dopo tale interruzione, il paziente riceverà la dose di 250 mg/mq settimanale o l'ultima dose di cetuximab somministrata prima della sospensione del trattamento nel caso in cui vi siano state delle modifiche di dose.

Se il trattamento deve essere sospeso per un periodo maggiore, il cetuximab verrà definitivamente interrotto. In casi particolari, però, l'investigatore potrebbe chiedere che il paziente continui il trattamento con Cetuximab.

Il Cetuximab non deve essere sospeso in caso di tossicità da chemioterapia. Pertanto, nel caso in cui il paziente non riceva la somministrazione successiva di chemioterapia, il cetuximab verrà comunque somministrato come da protocollo.

Sincronizzazione del trattamento di seconda linea (cetuximab e chemioterapia) in caso di rinvio:

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
Cetuximab (mg/m ²)	500	--	500	--	250	250	500	--	500	250	500	--
Chemioterapia dose		--	dose	--	dose	dose	dose	--	dose	--	dose	--
					↑	↑			↑			
					Tossicità che richiede il rinvio della chemioterapia			Tossicità cutanea che richiede il rinvio del Cetuximab				

Ogni volta che la chemioterapia viene somministrata, il Cetuximab deve essere somministrato alla dose di 500 mg/mq a meno che la tossicità cutanea ne impedisca l'infusione.

Ogni volta che la chemioterapia deve essere rinviata, il Cetuximab deve essere somministrato alla dose di 250 mg/mq al fine di consentirne la somministrazione di 500 mg/mq la settimana successiva ovvero quando la chemioterapia può essere reintrodotta.

Ogni volta che il Cetuximab viene rinviato per tossicità cutanea e la chemioterapia viene comunque somministrata, è necessario verificare la risoluzione della tossicità cutanea la settimana successiva. Se appropriato, è possibile somministrare il Cetuximab alla dose di 250 mg/mq al fine di consentire un ripristino di sincronizzazione con la chemioterapia al momento della successiva somministrazione dei farmaci citotossici.

Gestione di tossicità specifiche legate al Cetuximab

Le reazioni di grado 1 e 2 che si manifestano in corso di infusione possono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi e con la riduzione del tasso di infusione del Cetuximab erogando il volume totale in 4 ore (non si possono superare le 4 ore di infusione). Le reazioni di grado 3 o maggiori di 3 dovrebbero essere gestite con farmaci quali l'epinefrina, i glucocorticoidi, i volume expander e tutto ciò risulti appropriato. Il cetuximab dovrebbe inoltre essere immediatamente interrotto e definitivamente sospeso.

10. GESTIONE DI SPECIFICI EVENTI AVVERSI

10.1 Gestione degli eventi avversi collegati all'irinotecano

Sintomi colinergici acuti (se i sintomi si manifestano durante o nelle 24 ore successive alla somministrazione del farmaco): questi comprendono la diarrea "precoce", la sudorazione, l'ipersalivazione, i disturbi visivi, i crampi addominali e la lacrimazione. Per qualsiasi evento colinergico acuto, compresa la diarrea "precoce", che viene considerato come severo, è necessario somministrare 0.25 mg di atropina per via sottocutanea, a meno che non sia controindicata (per esempio come nei pazienti con glaucoma). Nei pazienti che manifestano sintomi colinergici potrebbe essere utile somministrare atropina solfato prima di ogni ciclo di irinotecano.

Diarrea tardiva (che si manifesta dopo 24 ore dalla somministrazione del farmaco): il tempo mediano di comparsa di un attacco di diarrea è di circa 5 giorni dalla somministrazione dell'irinotecano. Prima di iniziare il trattamento i pazienti dovrebbero essere informati sul rischio di sviluppare una diarrea tardiva e sulla gestione della stessa. (per esempio, la necessità di effettuare un'idratazione orale e l'assunzione di loperamide)

Alla comparsa della prima manifestazione di feci liquide, non formate, o di peristalsi intestinale alterata, il paziente deve informare l'investigatore e deve immediatamente iniziare il trattamento con loperamide, 2 capsule (4 mg) seguite da 1 capsula (2 mg) ogni 2 ore per almeno 12 ore dall'ultima evacuazione di feci liquide, per un totale di 48 ore di trattamento. Durante l'episodio di diarrea è necessario effettuare una idratazione orale con acqua ed elettroliti.

Nel caso in cui la diarrea dovesse persistere per più di 48 ore nonostante il trattamento con loperamide, deve essere effettuato, dopo consiglio medico, un trattamento profilattico per os con antibiotici a largo spettro, ad esempio con fluorochinoloni, per 7 giorni. Inoltre, il paziente dovrebbe essere ospedalizzato per la terapia parenterale di supporto.

In caso di diarrea severa che non risponde alla loperamide, è raccomandata la somministrazione di octreotide alla dose di 100µg 3 volte al giorno per via sottocutanea in associazione all'infusione di liquidi ed elettroliti sino all'interruzione della diarrea stessa.

Una terapia antibiotica con fluorochinoloni (o una terapia antibiotica ad ampio spettro equivalente) dovrebbe essere comunque data ai pazienti con:

- Diarrea di grado 4
- Diarrea associata a leucopenia di grado 3-4 o febbrile

In aggiunta al trattamento antibiotico l'ospedalizzazione è raccomandata per la gestione della diarrea nei seguenti casi:

- Diarrea associata a febbre
- Diarrea severa (che necessita di idratazione endovena)
- Diarrea che persiste oltre le 48 ore nonostante la somministrazione di alte dosi di loperamide

Il paziente dovrà continuare la terapia con loperamide e fluorochinoloni quando verrà dimesso.

Al momento della dimissione devono essere fornite al paziente o ai familiari adeguati chiarimenti ed informazioni scritte in merito alla gestione del trattamento farmacologico, della diarrea e della necessità di reidratazione orale in caso di diarrea persistente. La loperamide non deve essere prescritta con modalità profilattica, neanche per i pazienti che hanno manifestato una diarrea tardiva nei cicli precedenti.

10.2 Gestione degli eventi avversi legati al 5-FU

Eritrodisestesia palmo-plantare: i pazienti sottoposti a trattamento con 5-FU potrebbero sviluppare una eritrodisestesia palmo-plantare caratterizzata da eritema ed edema a carico del palmo delle mani e della pianta dei piedi. Le eritrodisestesie palmo-plantari lievi sono indolori, ma nel 10-15% dei casi possono essere dolorose e possono associarsi a vescicole, ulcerazioni, fissurazioni e desquamazione. In questi casi potrebbe risultare utile la somministrazione di 100-150 mg di piridossina (vitamina B6) al giorno.

Tossicità cardiaca: i segni della tossicità cardiaca da 5-FU sono il dolore ischemico e le alterazioni ECG tipiche che si manifestano dopo poche ore dall'infusione del bolo o dopo poche ore dall'inizio dell'infusione continua. Potrebbero manifestarsi anche delle alterazioni ECG silenti. In letteratura

sono riportati casi di infarto del miocardio. Il trattamento con 5-FU deve essere interrotto sia nei pazienti che sviluppano tali sintomi sia in coloro che sviluppano altri eventi cardiaci di origine da definire in corso di trattamento con 5-FU.

10.3 Gestione degli eventi avversi legati all'oxaliplatino

Neuropatia periferica sensitiva acuta: i segni tipici compaiono subito dopo l'inizio dell'infusione dell'oxaliplatino. Questo evento acuto si caratterizza per la comparsa di: disestesia faringo-laringea, dispnea, ipotensione, tachicardia. In questi casi bisogna sospendere immediatamente l'infusione di oxaliplatino e bisogna somministrare antistaminici e glucocorticoidi per via endovenosa. Il trattamento con oxaliplatino verrà definitivamente sospeso.

Reazioni allergiche: le reazioni allergiche possono manifestarsi sia in corso che al termine dell'infusione dell'oxaliplatino. I segni potrebbero essere: orticaria, febbre da farmaco $> 38^{\circ}\text{C}$ e/o broncospasmo asintomatico, broncospasmo sintomatico, edema/angioedema correlato ad allergia, ipotensione sintomatica o saturazione di ossigeno $< 70\%$. In questi casi bisogna sospendere immediatamente l'infusione dell'oxaliplatino ed il paziente deve essere sottoposto, in base alle condizioni cliniche, a trattamento con epinefrina, broncodilatatori, antistaminici, glucocorticoidi, fluidi endovena, vasopressori, ossigeno, etc...

Se vi fosse il dubbio che la reazione allergica non risulti secondaria alla somministrazione di oxaliplatino, è utile effettuare un test cutaneo (Garufi et al., Ann Oncology 2002). Se il test cutaneo risulta positivo l'oxaliplatino deve essere definitivamente sospeso ed il paziente continuerà il trattamento con lo stesso schema terapeutico ed alle stesse dosi ma senza l'oxaliplatino.

10.4 Eventi Avversi da Cetuximab

Reazioni allergiche/di ipersensibilità

Le reazioni allergiche/ipersensibilità possono manifestarsi durante o dopo la somministrazione di Cetuximab. Pertanto, prima delle prime tre somministrazioni, i pazienti devono essere predicati con un antistaminico ed un cortisonico. La premeditazione con antistaminico e cortisonico è inoltre consigliata per le somministrazioni successive.

I pazienti arruolati in questo studio devono essere attentamente osservati per ogni potenziale EA e deve essere presente, dall'inizio dell'infusione del Cetuximab sino ad un'ora dopo il termine dello stesso, un medico pronto a gestire eventuali emergenze. Il paziente dovrebbe risiedere in una camera dotata di materiale opportuno per la rianimazione (epinefrina, corticosteroidi, etc...). Al manifestarsi di una reazione allergica da Cetuximab, il paziente dovrà essere trattato in accordo con la pratica clinica. Per le modifiche di dose del cetuximab guardare la sezione 9.3.

Le reazioni allergiche/ipersensibilità di Grado 3 e 4 richiedono l'interruzione immediata dell'infusione di Cetuximab, cure mediche appropriate e la sospensione definitiva del farmaco. I pazienti dovranno essere attentamente monitorati sino alla risoluzione dei sintomi – segni.

Razioni cutanee

L'EA più comune correlato alla somministrazione di Cetuximab è la tossicità cutanea, soprattutto il rash acneiforme. Se un paziente manifesta una tossicità cutanea di Grado 3, la terapia con Cetuximab deve essere sospesa per un massimo di 2 settimane consecutive. Non è raccomandata alcuna terapia specifica; il trattamento con corticosteroidi per uso topico è sconsigliato. Il trattamento potrà essere reintrodotta nel caso in cui la tossicità si sia ridotta ad un Grado 2 o inferiore. Per le modifiche di dose guardare la sezione 9.3. Se la tossicità cutanea di Grado 3 si manifesta una quarta volta o non si riduce ad un grado 2 o inferiore nonostante il periodo di sospensione, il trattamento con cetuximab sarà sospeso definitivamente. (guardare la sezione 9.3)

Polmonite interstiziale

In letteratura sono stati riportati severi quadri di polmoniti interstiziali in pazienti sottoposti a terapia con Gefitinib. Allo stato, non è stato riscontrato alcun incremento di rischio di polmonite interstiziale con Cetuximab. Nonostante ciò, prima di iniziare il trattamento, tutti i pazienti arruolati nello studio devono essere sottoposti ad appropriata valutazione del torace con esami di imaging, al fine di avere una valutazione basale del parenchima polmonare. Qualora fossero presenti sintomi respiratori al momento dell'entrata nello studio, sarà necessario effettuare test di funzionalità respiratoria e tutti gli esami diagnostici appropriati per la diagnosi di fibrosi polmonare pre-esistente o di polmonite interstiziale pre-esistente. Inoltre al paziente verrà chiesto, durante lo studio, se sono presenti sintomi respiratori. Nel caso in cui dei sintomi respiratori dovessero comparire o peggiorare durante o dopo il trattamento con Cetuximab, è d'obbligo effettuare una descrizione dettagliata e gli investigatori possono scegliere a loro giudizio le procedure diagnostiche necessarie per poter effettuare una diagnosi.

Alterazioni elettrolitiche

In alcuni pazienti sono state osservate ipomagnesiemie severe secondarie ad una riduzione progressiva dei livelli sierici di magnesio. L'ipomagnesiemia risulta reversibile dopo la sospensione del Cetuximab. A seconda del grado di severità, sono stati osservati altri disturbi elettrolitici come la ipocalcemia e l'ipopotassiemia. Si raccomanda, pertanto, la determinazione dei livelli sierici di elettroliti prima di iniziare il trattamento ed in maniera periodica durante la terapia con Cetuximab. Quando necessario, si consiglia la reintegrazione degli elettroliti.

11. STATISTICAL CONSIDERATIONS

When the sample size in each treatment group is 120, with a total number of 211 events (i.e. 211 progressions or death) required, an exponential maximum likelihood test for equality of progression free survival curves with a 0.050 two-sided significance level will have 80% power to detect a difference between a Group 1 exponential parameter $\lambda_1 = 0.1178$ per months and a Group 2 exponential parameter $\lambda_2 = 0.1733$ per months, i.e. a difference equivalent to a constant hazard ratio of 0.68. This assumes an accrual period of 24 months, a maximum follow-up time of 36 months (from first patient randomized to last event), and a common exponential dropout rate of 0.01 per month.

Assuming an exponential distribution for the two PFS curves the hazard rate of $\lambda_1 = 0.1178$ per months is equivalent to a median PFS of 5.88 months and a hazard rate $\lambda_2 = 0.1733$ is equivalent to median PFS of 4.0 months.

The statistical analysis will be performed by GOIM.

GOIM will take care of handling data, to perform analysis and display the results.

12. ETHICAL CONSIDERATIONS

12.1 Patient Protection

The responsible investigator will ensure that this study is conducted in agreement with either the Declaration of Helsinki (Tokyo, Venice, Hong Kong, Somerset West and Edinburgh amendments) or the laws and regulations of the country, whichever provides the greatest patient protection.

The protocol has been written, and the study will be conducted according to the ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice

The protocol will be approved by the Ethical Committee of Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale “F. Magrassi e A. Lanzara”, Cattedra di Oncologia Medica Seconda Università di Napoli Naples, Italy.

Major changes to the protocol will be described in an amendment and submitted to the Ethics Committee for approval.

12.2 Informed Consent

All patients will be informed of the aims of the study, the possible adverse events, the procedures and possible hazards to which he/she will be exposed, and the mechanism of treatment allocation. They will be informed as to the strict confidentiality of their patient data, but that their medical records may be reviewed for trial purposes by authorized individuals other than their treating physician.

For European Union Member States, the informed consent procedure must conform to the ICH guidelines on Good Clinical Practice. This implies that “the written informed consent form should be signed and personally dated by the patient or by the patient’s legally acceptable representative”.

13. TRIAL SPONSORSHIP AND FINANCING

Trial Sponsorship

This Study is an Investigator Sponsored Trial, therefore the sponsor will be GOIM .

Trial Financing

GOIM will be in charge of the administration aspects of the study.

No funds will be provided to Ethical Committees in accordance to the D.M. 17-12-2004, art.2 comma 5.

Trial Insurance

The GOIM as Sponsor of this trial and all participating centers will ensure that the local hospital insurance will also cover this study in accordance to the D.M. 17.12.2004

Publication policy

The results of the trial will be published as soon as the complete analysis of the data is available. It is unlikely that preliminary “side results” of the study will be published before the main results of the trial.

14. Bibliografia

1. Jemal A., Siegel R, Ward E., et al. “ Cancer statistics 2008. *CA Cancer. J Clin.* 2008; 58: 71-96
2. O’ Connell JB, Maggard MA, Co CY et al. “Colon cancer survival rates with the New American Joint Committee on cancer sixth edition staging”. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1420-1425
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al “Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.” *Lancet*, 2000; 355:1041-1047
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C. et al “Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer” *N. Engl J Med* 2000; 343:905-914
5. Tournigand C., André T, Achille E., et al “ FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study” *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al “ Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer” *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al “ Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer” *N Engl J Med* 2004; 351:337-345
8. Jonker JD, O’Callaghan JC, Karapetis CS, et al “ Cetuximab for the treatment of colorectal cancer “ *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048
9. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D et al “ K-ras mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer” *Cancer Res* 66: 3992-3995, 2006
10. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F et al “ Oncogenic activation of the RAS-RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies.” *Cancer Res* 67: 2643-2648,2007
11. Lievre A, Bachet JB, Boige V et al “ K-ras mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab” *JCO* 26: 374-379,2008
12. Van Cutsem E, Lang I, D’haens G et al “ KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience.” *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 2)
13. Rougier P, Stroiakovski D, Köhne C et al “ Addition of cetuximab to FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated survival data and influence of KRAS status on outcome in the CRYSTAL study” 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr No 443

14. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 4):S16-22.
15. Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993; 53: 4637-4642.
16. Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000;6:701-708.
17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4:S3-8
18. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-456
19. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL – A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in irinotecan resistant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):Abstract 3549
20. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232
21. Erbitux SmPC (Feb 2007)
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New Engl J Med.* 2006; 354:567-78
23. Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL - A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer: Update on infusion related reactions (IRR). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007:Abstract 353
24. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F et al “PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. “*Cancer Res.* 2009 Mar 1;69(5):1851-7.
25. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al “Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. “*J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5705-12.
26. Bianco R., Rosa R., et all. “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Contributes to Resistance to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Drugs in Human Cancer Cells.” *Clin Cancer Res* 2008 August 15; 14(16): 5069-5080.

APPENDIX B

DECLARATION OF HELSINKI

(CURRENT VERSION)

**WORLD MEDICAL ASSOCIATION
DECLARATION OF HELSINKI**

Recommendations guiding physicians
in biomedical research involving human subjects

Adopted by the 18th World Assembly

Helsinki, Finland, June 1964

And amended by the

29th World Medical Assembly

Tokyo, Japan, October 1975

35th World Medical Assembly

Venice, Italy, October 1983

And the

41st World Medical Assembly

Hong Kong, September 1989

And the 48th General Assembly

Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

INTRODUCTION

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration", and the International Code of Medical Ethics declares that, " A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which may have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient".

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedure and the understanding of the aetiology and pathogenesis of the disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical process is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

I. BASIC PRINCIPLES

1. Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor provided that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.
3. Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.

4. Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
5. Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to the other. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.
6. The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
7. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
8. In publication of the results of his or her research, the physician is obligated to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
9. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
10. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
11. In case of legal incompetence, informed consent should be obtained by the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation. Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.
12. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

II. MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH PROFESSIONAL CARE

(Clinical research)

1. In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering.
2. The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
3. In any medical study, every patient – including those in control group, if any – should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists.
4. The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.

5. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee. (I,2)
6. The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III. NON-THERAPEUTIC BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS (Non-clinical biomedical research)

1. In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.
2. The subject should be volunteers – either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
3. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
4. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the wellbeing of the subject.

Page 3 of: <input type="checkbox"/> Initial SAE <input type="checkbox"/> Follow-up SAE	IST Study No.:	
Leading event _____	start date ____ / ____ / ____	
EudraCT No.:	Date received at the Investigator-Sponsor:	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (center no.) (patient no.)

⑤ If the causal relationship between leading event and each study medication is 'not related' or 'not likely', what in your opinion is the cause of the SAE? (tick all appropriate)

Progressive disease

Basic disease

Pre-existing condition, specify: _____

Concomitant medication (see below)

Intercurrent disease (e.g. common cold)

Other: (e.g. non-drug therapy/accident, specify: _____)

Association with the study procedure, specify: _____

⑥ Suspected concomitant drugs:

Generic Name	/	Start	/	Stop	/	Dosage	Event (indication for use)
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____

⑦ **Case Summary**

Please describe below the chronological sequence of events including relevant medical history and relevant concurrent illnesses, which are in the context of the Serious Adverse Event.

Please add additional documentation as appropriate: copies of relevant CRF pages, discharge summary, chart notes, diagnostic test results, death report.

⑧ Investigator Signature: _____ Date: ____ - ____ - ____
(dd - mon - yyyy)

Instructions for completion of Alert Report Form

Please print or write legibly and fill in every box.
 Use capitals.
 Use international date format (dd-mon-yyyy) in all date fields.
 Use 24-hour clock format in all time fields.

- To ①
- Choose the type of report and tick a box: Initial SAE or Follow-up SAE to initial report.
 - Enter the leading event (preferably 1 diagnosis) as well as the start date of the leading event.
 - Enter the name, address, country, telephone number and telefax number of the investigator at the center.
 - Enter the name of the person (principal investigator or one of the sub-investigators) reporting the serious adverse event and the telephone number and telefax number where that person can be reached.
- To ②
- Enter patient data (center/patient number, patient initials, gender and date of birth) with the same information as on the Case Report Form.
- To ③
- Items have to be filled in for cetuximab, and/LV
 - Enter the dates of the first and most recent (before the SAE) infusions.
 - Enter the total number of infusions administered so far and the dose level (in mg/m²) of the last infusion.
 - Document the status considering the available options: If discontinued (permanently) enter date of discontinuation. Please specify the reason in the case summary. If delayed enter the date stopped and the date restarted. If the dose was reduced enter the new dose (in mg/m²) and specify the reason in the case summary. If the infusion rate was reduced, please specify the reason in the case summary.
- To ④
- Enter the Serious Adverse Event(s) in the table. Tick, which SAE is the leading event (i.e. the primary medical reason for SAE reporting). Enter medical terms and enter signs and symptoms only if the diagnoses and/or preferentially diagnoses are not yet known.
 - Fill in the start- and stop date. If the start date of an SAE is unknown but the SAE has occurred between 2 visits, enter the date when the SAE has been recorded first as start date.
 - Start and stop time have to be filled in if the SAE occurs on the same day as infusion of cetuximab.
 - Specify the serious criteria.
 - Enter the grade according to the NCI/CTC version 3.0.
 - Enter relationship to cetuximab and relationship to chemotherapy.
 - Enter the outcome. If a stop date exists, please take into consideration that outcome cannot be ongoing. If outcome is recovered, enter the stop date accordingly. In case of death, stop date should be less or equal date of death.
- To ⑤
- If “1” (not related) or “5” (not likely) are entered at “relationship to cetuximab and chemotherapy”, tick cause of the SAE using the available options e.g. pre-existing condition (medical history / part of the medical history with which the event could be explained). Please tick “association with the study procedure” if the SAE is linked to the study procedure and not to any study medication.
- To ⑥
- If a concomitant medication(s) is/are considered to be causally related to the SAE, enter the generic name of that medication(s) as well as the start date, stop date, dosage and event (indication for use) for which this medication(s) was/were administered.
- To ⑦
- Write a complete case summary: describe the chronological sequence of events including relevant medical history and relevant concurrent illnesses, which are in the context of the SAE.
- To ⑧
- Sign (this must be done by a medically qualified person, i.e. the principal investigator or one of the sub-investigators, it is not allowed for instance for a research nurse to sign) and date the ARF and fax to: Name and fax number see top ①.

If a Follow-up Report is to be completed:

- complete top ① + ② + ⑧ (all mandatory) of the SAE report form
- depending on follow-up information complete top ③ + ④ + ⑤ + ⑥ + ⑦ of the SAE report form as necessary
(if a top did not change refer to initial report).

⇒ fax Follow-up Report to: Name and fax number see top ①.

If you have questions do not hesitate to contact the Investigator-Sponsor.

Definitions: Assessment of Causality by the Investigator

The decisive factor in the documentation is the temporal relationship between the adverse event and the study medication. The following 5 judgements of causality to study medication or study procedures relationship are to be used:

Not Related	There is not a temporal relationship to study drug administration (too early, too late, or study drug not taken), or there is a reasonable causal relationship between another drug, concurrent disease, or circumstances and the SAE.
Not Likely	There is a temporal relationship to study drug administration, but there is not a reasonable causal relationship between the study drug and the SAE.
Possible	There is a reasonable causal relationship between the study drug and the SAE. Dechallenge information is lacking or unclear.
Probable	There is a reasonable causal relationship between the study drug and the SAE. The event responds to dechallenge. Rechallenge is not required.
Certain/Definite	There is a reasonable causal relationship between the study drug and the SAE. The event responds to withdrawal of study drug (dechallenge), and recurs with rechallenge when clinically feasible.

APPENDIX D

NCIC-CTC V 3.0 SKIN TOXICITIES

DERMATOLOGY/SKIN							Page 1 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Atrophy, skin	Atrophy, skin	Detectable	Marked	—	—	—	
Atrophy, subcutaneous fat	Atrophy, subcutaneous fat	Detectable	Marked	—	—	—	
ALSO CONSIDER: Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue).							
Bruising (in absence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia)	Bruising	Localized or in a dependent area	Generalized	—	—	—	
Burn	Burn	Minimal symptoms; intervention not indicated	Medical intervention; minimal debridement indicated	Moderate to major debridement or reconstruction indicated	Life-threatening consequences	Death	
REMARK: Burn refers to all burns including radiation, chemical, etc.							
Chelitis	Chelitis	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL	—	—	
Dry skin	Dry skin	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Interfering with ADL	—	—	
Flushing	Flushing	Asymptomatic	Symptomatic	—	—	—	
Hair loss/alopecia (scalp or body)	Alopecia	Thinning or patchy	Complete	—	—	—	
Hyperpigmentation	Hyperpigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—	
Hypopigmentation	Hypopigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—	
Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue)	Induration	Increased density on palpation	Moderate impairment of function not interfering with ADL; marked increase in density and firmness on palpation with or without minimal retraction	Dysfunction interfering with ADL; very marked density, retraction or fixation	—	—	
ALSO CONSIDER: Fibrosis-cosmesis; Fibrosis-deep connective tissue.							
Injection site reaction/extravasation changes	Injection site reaction	Pain; itching; erythema	Pain or swelling, with inflammation or phlebitis	Ulceration or necrosis that is severe; operative intervention indicated	—	—	
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever); Ulceration.							

DERMATOLOGY/SKIN							Page 2 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Nail changes	Nail changes	Discoloration; ridging (koilonychia); pitting	Partial or complete loss of nail(s); pain in nailbed(s)	Interfering with ADL	—	—	
NAVIGATION NOTE: Petechiae is graded as Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa) in the HEMORRHAGE/BLEEDING CATEGORY.							
Photosensitivity	Photosensitivity	Painless erythema	Painful erythema	Erythema with desquamation	Life-threatening; disabling	Death	
Pruritus/itching	Pruritus	Mild or localized	Intense or widespread	Intense or widespread and interfering with ADL	—	—	
ALSO CONSIDER: Rash/desquamation.							
Rash/desquamation	Rash	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death	
REMARK: Rash/desquamation may be used for GVHD.							
Rash: acne/acneiform	Acne	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—	Death	
Rash: dermatitis associated with radiation – Select: – Chemoradiation – Radiation	Dermatitis – Select	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death	
Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	Erythema multiforme	—	Scattered, but not generalized eruption	Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated	Life-threatening; disabling	Death	
Rash: hand-foot skin reaction	Hand-foot	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function	—	—	

DERMATOLOGY/SKIN							Page 3 of 3
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Skin breakdown/decubitus ulcer	Decubitus	—	Local wound care; medical intervention indicated	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death	
REMARK: Skin breakdown/decubitus ulcer is to be used for loss of skin integrity or decubitus ulcer from pressure or as the result of operative or medical intervention.							
Striae	Striae	Mild	Cosmetically significant	—	—	—	
Telangiectasia	Telangiectasia	Few	Moderate number	Many and confluent	—	—	
Ulceration	Ulceration	—	Superficial ulceration <2 cm size; local wound care; medical intervention indicated	Ulceration ≥2 cm size; operative debridement, primary closure or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., complete resection, tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death	
Urticaria (hives, welts, wheals)	Urticaria	Intervention not indicated	Intervention indicated for <24 hrs	Intervention indicated for ≥24 hrs	—	—	
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever).							
Wound complication, non-infectious	Wound complication, non-infectious	Incisional separation of ≤25% of wound, no deeper than superficial fascia	Incisional separation >25% of wound with local care; asymptomatic hernia	Symptomatic hernia without evidence of strangulation; fascial disruption/dehiscence without evisceration; primary wound closure or revision by operative intervention indicated; hospitalization or hyperbaric oxygen indicated	Symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated	Death	
REMARK: Wound complication, non-infectious is to be used for separation of incision, hernia, dehiscence, evisceration, or second surgery for wound revision.							
Dermatology/Skin – Other (Specify, __)	Dermatology – Other (Specify)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death	