

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 del GOIM (Prot.2906 – CAPRI)
FASE CLINICA	II
SPONSOR	GOIM
CENTRO COORDINATORE	Prof. Giuseppe Colucci Direttore Dipartimento Oncologia Medica Istituto Tumori “G.PaoloII”, Bari Prof. Fortunato Ciardiello Cattedra di Oncologia Medica Seconda Università di Napoli, Napoli
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> <p><i>Seconda linea di trattamento</i> Nome/Sostanza: Cetuximab</p>
---------------------------	---

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
 Nome/Sostanza: Acido folinico
 Formulazione: forma levogira
 Dose: 200 mg/m² prima dell'infusione del 5-FU

	<p>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>
NUMERO TOTALE DI PAZIENTI DA ARRUOLARE	<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>
NUMERO DI CENTRI	40
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato • Uomini e donne, anni \geq 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 mmol/L (9 g/dL) • 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

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

- Creatinina sierica < 1.5 volte il limite di riferimento

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 5.88 mesi nel Braccio A e di 4 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> <p>Valutazione delle lesioni non target</p>

	<p>Anche se qualche lesione non-target può essere misurabile, non dovrebbero essere misurate ma solo classificate qualitativamente.</p> <p>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).</p> <p><u>Non-RC/non-PD</u>: persistenza di una o più lesioni non target e/o non normalizzazione dei marcatori tumorali.</p> <p><u>Progression di malattia (PD)</u>: inequivocabile progressione delle lesioni non target (la comparsa di una o più lesioni nuove viene considerata progressione di malattia).</p> <p>Durata della risposta</p> <p>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.</p> <p>Il tempo alla progressione</p> <p>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.</p> <p>Sopravvivenza libera da malattia</p> <p><u>Per il trattamento di I linea (prima parte del protocollo)</u>: 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.</p> <p><u>Per il trattamento di II linea (seconda parte dello studio)</u>: 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.</p> <p>Sopravvivenza globale</p> <p>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.</p>
<p>PRINCIPALI PARAMETRI DI SICUREZZA</p>	<p>Eventi avversi, parametri di laboratorio.</p> <p>Tutte le tossicità verranno graduate utilizzando il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versione N°3</p>

CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p>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.</p>
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. Erbitux[®] 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	<p>Da Giugno 2009 a Giugno 2011</p> <p>Periodo di reclutamento: 24 mesi</p> <p>Periodo di Follow-up: 36 mesi</p>