

Study code: DISTINCTIVE P.I. dott. Beretta G.

TITOLO DELLO STUDIO: Trattamento di seconda linea con FOLFIRI e Afibercept in pazienti portatori di tumore del colon-retto metastatico.

DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:
20/08/2018

DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO: 2020

FASE DELLO STUDIO: Fase II

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Pazienti affetti da una patologia tumorale del grosso intestino in stadio avanzato per la quale è già stato trattato con chemioterapia e un farmaco biologico (FOLFOX + Cetuximab o Panitumumab).

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivo primario:

Sopravvivenza Globale (OS) in accordo ai valori di VEGFR2.

Obiettivo secondario:

- Sopravvivenza Globale (OS);
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS);
- Tasso di risposta (RR);
- Tossicità;
- Livello dei fattori angiogenici prima e durante il trattamento.

DISEGNO DELLO STUDIO:

Studio di fase II, biologicamente arricchito, stratificato e prospettico in pazienti affetti da tumore colon-rettale metastatico, RAS WT, in progressione dopo un trattamento di prima linea con oxaliplatino, fluoro primidine e un anticorpo monoclonale anti-EGFR. I pazienti eleggibili saranno prospetticamente assegnati, all'inizio dello studio, ad uno di due gruppi in base ai livelli di VEGFR2 (tecnica ELISA). Verranno inoltre valutate le concentrazioni plasmatiche di altri fattori angiogenetici sia prima che durante il trattamento. Le concentrazioni plasmatiche di VEGF, PIGF, HGF, VEGFR1, IL8, IL1a, T-cad, VEGFR3, SAP, VDBP, neuropilin1, CRP, endoglinina verranno infatti valutate al basale prima di ogni ciclo ed alla fine del trattamento tramite metodica ELISA. Tutti i pazienti saranno sottoposti ad un prelievo del sangue per il recupero del DNA tumorale circolante (biopsia liquida) prima e durante il trattamento per determinare se lo stato dei biomarcatori tumorali selezionati si evolvono durante la progressione tumorale. Tutti i pazienti riceveranno afibercept in combinazione con FOLFIRI, secondo lo schema previsto dalla legislazione italiana.

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:

- Conferma istologica di tumore colo rettale;

- Conferma di tumore colo rettale metastatico RAS WT in paziente trattato in prima linea con oxaliplatino, fluoro pirimidine e un anticorpo monoclonale anti-EGFR;
- Almeno una lesione misurabile con TAC o risonanza magnetica;
- Progressione di malattia radiologicamente documentata dopo FOLFOX in combinazione con un anticorpo monoclonale anti-EGFR (sia cetuximab e panitumumab);
- Aspettativa di vita \geq a 3 mesi;
- Conteggio dei Neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
- Conteggio delle Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$;
- Concentrazione dell'emoglobina ≥ 9 g/dL;
- Creatinina ≤ 1.5 mg/dL, Proteinuria $< 2+$ (analisi delle urine con strisce reattive o Combur test) or ≤ 1 g/nelle 24 ore;
- Bilirubina ≤ 1.5 x ULN;
- AST and ALT ≤ 2.5 x ULN (> 5 ULN in caso di metastasi epatiche);
- Consenso informato scritto;
- ECOG P.S. < 2 ;
- Età ≥ 18 anni;
- Fattibilità di regolare follow-up;
- Test negativo di gravidanza su siero per le pazienti in età fertile eseguito entro 1 settimana (7 giorni) prima dell'inizio dello studio;
- Le pazienti di sesso femminile devono impegnarsi ad utilizzare metodi affidabili e adeguati di contraccezione durante lo studio e fino ad almeno sei mesi dopo la fine del trattamento dello studio;
- I pazienti di sesso maschile con un partner in età fertile devono accettare di utilizzare un metodo di contraccezione, da condividere con il loro partner, durante lo studio e fino ad almeno sei mesi dopo la fine del trattamento dello studio.

PRINCIPALI CIRTERI DI ESCLUSIONE:

- Concomitante protocollo che prevede l'utilizzo di una terapia antitumorale (chemioterapia, terapie a target molecolare, immunoterapia);
- Trattamento con qualsiasi altro medicinale sperimentale nei 28 giorni precedenti;
- Altra grave malattia non tumorale e non controllata;
- Metastasi cerebrali, non adeguatamente trattate;
- Sindrome di Gilbert;
- Intolleranza al solfato di atropina o alla loperamide;
- Deficienza della dihydropirimidina dehydrogenasi;
- Trattamento con induttori del CYP3A4, a meno che non siano stati sospesi almeno 7 giorni prima dell'avvio dello studio;
- Presenza di una delle seguenti caratteristiche 3 mesi prima della inclusione nello studio: grado 3-4 di sanguinamento gastrointestinale (a meno che a causa del tumore asportato); ulcera peptica resistente al trattamento, esofagite erosiva o gastrite, malattie intestinali infiammatorie o infettive, o diverticolite;
- Altra neoplasia maligna concomitante o precedente, ad eccezione di: carcinoma della cervice uterina in-situ adeguatamente trattato; carcinoma basalo o a cellule squamose della pelle, cancro in altra sede in remissione completa per > 5 anni;

- Chirurgia maggiore o lesione traumatica nei 28 giorni precedenti o fino a quando la ferita chirurgica sia completamente guarita;
- Donne in gravidanza o allattamento;
- Pazienti con allergia nota ai farmaci contenuti nel trattamento;
- Occlusione intestinale;
- Infezioni incontrollate;
- Abuso di alcool o droghe;
- Storia di gravi malattie cardiovascolari nei 6 mesi prima del trattamento ad esempio accidenti cerebrovascolari, infarti del miocardio, angina instabile di grado II o superiore sec. La New York Heart Association (NYHA) insufficienza cardiaca congestiva (CHF), grave aritmia cardiaca in trattamento;
- Ipertensione incontrollabile, se trattata con tre o più farmaci.