

**TITOLO DELLO STUDIO:** Studio Strategico Erbitux sul carcinoma coloretale metastatico, fase III randomizzato a due bracci di trattamento con FOLFIRI + Cetuximab fino a progressione della malattia rispetto a FOLFIRI + Cetuximab per 8 cicli seguiti solo da Cetuximab fino alla progressione della malattia, trattamento di prima linea in pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) di tipo RAS e BRAF non mutato

**DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:**  
Ottobre 2015

**DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO:** dicembre 2017

**FASE DELLO STUDIO:** III

**CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI:** Pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto non resecabile con KRAS, NRAS e BRAF non mutati

**OBIETTIVI DELLO STUDIO:**

1. Stabilire se cetuximab in monoterapia (somministrato fino a progressione o tossicità cumulativa) dopo 8 cicli di FOLFIRI + cetuximab genera una sopravvivenza libera da progressione non inferiore rispetto a un trattamento continuo a base di FOLFIRI + cetuximab (somministrato fino a progressione o tossicità cumulativa);
2. Valutare se nel braccio sperimentale (cetuximab in monoterapia dopo 8 cicli di FOLFIRI + cetuximab) è possibile ottenere un miglioramento dell'incidenza di eventi avversi (*adverse event*, AE) ematologici e non, di grado 3-4, rispetto al braccio di chemioterapia continua (FOLFIRI + cetuximab);
3. Studiare il possibile uso di biopsie liquide ai fini della determinazione del profilo molecolare e del monitoraggio dell'attività del trattamento in pazienti con mCRC sottoposti ad una terapia a base di cetuximab.

**DISEGNO DELLO STUDIO:**

***BRACCIO A Trattamento standard:*** cetuximab + FOLFIRI

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> e.v. per la prima somministrazione (settimana 1) e successivamente 250 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana e.v.

*seguito da*

FOLFIRI somministrato secondo il seguente regime:

Nome/sostanza: 5-fluorouracile (5-FU)

Formulazione: 50 mg/ml, soluzione

Dose: 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo e 2.400 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione continua di 46 ore.

Via di somministrazione: e.v.

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

Nome/sostanza: acido folinico

Formulazione: forma-l in polvere da ricostituire

Dose: 200 mg/m<sup>2</sup> prima dell'infusione di 5-FU

via di somministrazione: e.v.

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

Nome/sostanza: irinotecan

Formulazione: 20 mg/ml, soluzione

Dose: 180 mg/m<sup>2</sup>

Via di somministrazione: e.v.

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

Il trattamento continuerà fino a Progressione della malattia;

***BRACCIO B Trattamento sperimentale:*** cetuximab + FOLFIRI

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> e.v. per la prima somministrazione

(settimana 1) e successivamente 250 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana e.v.

*seguito da*

FOLFIRI somministrato secondo il seguente regime:

Nome/sostanza: 5-FU

Formulazione: 50 mg/ml, soluzione

Dose: 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo e 2.400 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione continua di 46 ore.

Via di somministrazione: e.v.

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

Nome/sostanza: acido folinico

Formulazione: forma-l in polvere da ricostituire

Dose: 200 mg/m<sup>2</sup> prima dell'infusione di 5-FU

Via di somministrazione: e.v.

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

Nome/sostanza: irinotecan

Formulazione: 20 mg/ml, soluzione

Dose: 180 mg/m<sup>2</sup>

Via di somministrazione: e.v.

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

Per 8 cicli di trattamento, seguiti da cetuximab in monoterapia a partire dalla settimana 17:

Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>/settimana e.v.

Il trattamento continuerà fino a progressione della malattia; Al momento della progressione della malattia: Trattamento di seconda linea: FOLFOX + bevacizumab oppure Trattamento di terza linea: a discrezione dello sperimentatore

#### **PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:**

- Diagnosi di adenocarcinoma del colon-retto confermata istologicamente;
- Diagnosi di malattia metastatica;
- RAS e BRAF non mutato;
- Malattia misurabile secondo i criteri RECIST, versione 1.1;
- Pazienti di sesso maschile o femminile di età >18 anni;
- Performance status ECOG 2;
- Aspettativa di vita di almeno 3 mesi;
- Adeguata funzionalità renale, epatica e midollare valutata nei 14 giorni precedenti all'inizio del trattamento in studio;
- Per le pazienti donne in età fertile, risultato negativo al test di gravidanza ottenuto al massimo 7 giorni prima dell'avvio del trattamento in studio;
- Per gli uomini e per le donne in età fertile, consenso all'uso di un metodo contraccettivo adeguato (ad es., astinenza, dispositivo intrauterino, contraccettivo orale o metodo a doppia barriera)
- Ottenimento del consenso informato sottoscritto allo screening

#### **PRINCIPALI CRITERI DI ESCLUSIONE:**

- Qualsiasi controindicazione all'uso di cetuximab, irinotecan, 5-FU o acido folinico;
- Infezioni attive non controllate o coagulazione intravascolare disseminata attiva.
- Anamnesi passata o attuale di neoplasie maligne diverse da carcinoma del colon-retto, ad eccezione del carcinoma *in situ* della cervice e del carcinoma cutaneo a cellule basali o squamose trattato con fini curativi;
- Gravidanza e allattamento;
- Insufficienza cardiaca di grado III o IV (classificazione NYHA);
- Infarto del miocardio, angina pectoris instabile, angioplastica con palloncino (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) con o senza stent nei 12 mesi precedenti all'inclusione nello studio;
- Aritmie cardiache che necessitano di terapia antiaritmica, ad eccezione dei beta-bloccanti o della digossina;
- Menomazioni mediche o psicologiche associate ad una capacità limitata di fornire il proprio consenso o che non consentono il corretto svolgimento dello studio;
- Precedente chemioterapia per il carcinoma del colon-retto, ad eccezione del trattamento adiuvante, completata almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio;
- Partecipazione ad uno studio clinico o assunzione di un trattamento a base di un farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti all'inclusione nello studio o durante la partecipazione alla sperimentazione;
- Metastasi cerebrali note o clinicamente sospette;
- Anamnesi di occlusione intestinale acuta o subacuta, malattia infiammatoria cronica intestinale o diarrea cronica;
- Fratture ossee, ulcere o ferite gravi non cicatrizzanti;
- Ipertensione non controllata;
- Marcata proteinuria (sindrome nefrosica);
- Carenza nota di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (non è necessario uno screening specifico);
- Precedenti noti di abuso di alcol o sostanze stupefacenti;
- Malattia concomitante significativa che, a giudizio dello sperimentatore, preclude la partecipazione del paziente allo studio;