

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

TITOLO DELLO STUDIO: Studio di fase II randomizzato di prima linea con FOLFOX/panitumumab e 5FU/panitumumab in pazienti con carcinoma colo rettale metastatico RAS e BRAF wild-type.

DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:
14/03/2017

DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO: 2019

FASE DELLO STUDIO: Fase II

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico con età uguale o superiore a 70 anni che non sono mai stati sottoposti a trattamenti chemioterapici precedenti per la cura della patologia in questione.

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivo primario:

Durata della sopravvivenza libera da progressione (PFS) in entrambi i bracci di trattamento.

Obiettivi secondari:

- Distribuzione del tasso di risposta complessiva (ORR),
- Profilo e tollerabilità,
- Durata della sopravvivenza globale (OS);
- Distribuzione della risposta obiettiva precoce (EOR);

DISEGNO DELLO STUDIO:

Studio randomizzato prospettico, in aperto, multicentrico di fase II in cui i pazienti vengono divisi in due bracci:

Braccio A – FOLFOX e panitumumab (da ripetersi ogni 2 settimane per un massimo di 12 cicli):

- Panitumumab 6mg/kg ev in 60 minuti, giorno 1; se la prima infusione è tollerata, le infusioni seguenti possono essere somministrate da 30 a 60 minuti
- Oxaliplatino 85mg/mq ev in 2 ore, giorno 1
- L-Leucovorin 200mg/mq ev in 2 ore, giorno 1
- 5-fluorouracile 2400 mg/mq in 48 ore di infusione continua, iniziando il giorno 1.

Se non si verifica progressione, i pazienti riceveranno terapia di mantenimento con panitumumab alla stessa dose utilizzata in occasione dell'ultimo ciclo del trattamento di induzione. Panitumumab verrà ripetuto ogni due settimane fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente.

Braccio B – 5-Fluorouracile e panitumumab (da ripetersi ogni 2 settimane per un massimo di 12 cicli):

- Panitumumab 6mg/kg ev in 60 minuti, giorno 1; se la prima infusione è tollerata, le infusioni seguenti possono essere somministrate da 30 a 60 minuti
- L-Leucovorin 200mg/mq ev in 2 ore, giorno 1
- 5-fluorouracile 2400 mg/mq in 48 ore di infusione continua, iniziando il giorno 1

Se non si verifica progressione, i pazienti riceveranno terapia di mantenimento con panitumumab alla stessa dose utilizzata in occasione dell'ultimo ciclo del trattamento di induzione. Panitumumab verrà ripetuto ogni due settimane fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente.

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:

- Consenso informato scritto alle procedure dello studio e alle analisi molecolari.
- Diagnosi confermata istologicamente di adenocarcinoma del colon-retto.
- Malattia metastatica inizialmente non resecabile e non precedentemente trattata con chemioterapia.
- Almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST 1.1.
- Disponibilità di campione tissutale di tumore primitivo e/o metastasi.
- Età ≥ 70 anni.
- ECOG PS 1 o 2 se età compresa tra 70 e 75 anni, ECOG PS 0 o 1 se >75 anni.
- Aspettativa di vita di almeno 12 settimane.
- Una precedente chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia è permessa se sono trascorsi almeno 6 mesi tra la fine dell'adiuvante e la prima recidiva.
- Stato mutazionale wild-type di RAS e BRAF sul tumore primitivo o sulla metastasi valutato centralmente.
- Neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, Emoglobina >9 g/dl.

- Bilirubina totale ≤ 1.5 volte il limite superiore del valore normale (UNL) e AST (SGOT) e/o ALT (SGPT) $\leq 2.5 \times$ UNL (o $<5 \times$ UNL in caso di metastasi epatiche), fosfatasi alcalina $\leq 2.5 \times$ UNL (o $<5 \times$ UNL in caso di metastasi epatiche).
- Clearance della creatinina ≥ 50 mL/min o creatinina sierica $\leq 1.5 \times$ UNL.
- I soggetti maschili con partner fertili devono accettare l'uso di un adeguato metodo contraccettivo approvato dallo sperimentatore (es. barriera contraccettiva o contraccettivo orale).
- Valutazione geriatrica con G8 e CRASH score.
- Volontà e capacità di aderire al protocollo.

PRINCIPALI CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Trattamento precedente per la malattia metastatica.
- Trattamento radioterapico in qualunque sede nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio.
- Precedente chemioterapia adiuvante con oxaliplatino.
- Precedente trattamento con inibitori di EGFR.
- Metastasi cerebrali non trattate o compressione midollare o tumori cerebrali primitivi.
- Storia o evidenza obiettiva di malattia a carico del SNC a meno che adeguatamente trattata.
- Neuropatia periferica sintomatica di grado > 1 secondo i criteri NCI-CTC.
- Diagnosi di polmonite interstiziale o di fibrosi polmonare.
- Infezioni attive non controllate o altre malattie concomitanti clinicamente rilevanti che controindicano la somministrazione della chemioterapia.
- Malattie cardiovascolari clinicamente significative (in atto) per esempio eventi cerebrovascolari (≤ 6 mesi), infarto del miocardio (≤ 6 mesi), angina instabile, scompenso cardiaco grado NYHA II, gravi aritmie che necessitano di terapia medica;
- Trattamento con qualsiasi farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti l'arruolamento oppure entro la durata di due emivite del farmaco sperimentale (quale dei due periodi sia più lungo).
- Altri tumori maligni coesistenti o diagnosticati nei 5 anni precedenti, fatta eccezione per il basalioma, il carcinoma squamocellulare della cute e il carcinoma in situ della cervice uterina.
- Mancanza di integrità fisica del tratto gastrointestinale superiore, sindrome da malassorbimento o impossibilità ad assumere una terapia orale.
- Controindicazioni per l'uso di corticosteroidi e antistaminici come premedicazione;
- Ipersensibilità nota ai farmaci in studio o ipersensibilità ad altri componenti dei farmaci in studio.
- Farmaci concomitanti che controindicano l'utilizzo dei farmaci in studio.
- Uomini sessualmente attivi che rifiutano di utilizzare metodi contraccettivi (metodi di barriera o contraccettivi orali) durante lo studio e fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione.