

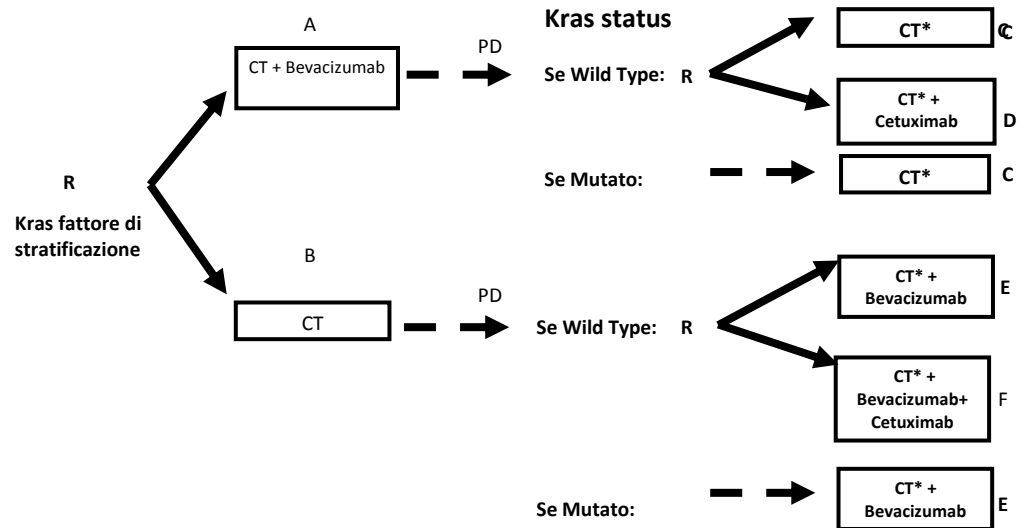
SINOSSI

STUDIO IRST 153 01 - ITACa: Italian Trial in Advanced Colorectal Cancer

Titolo	Strategia di terapia sistemica nel carcinoma del colon-retto metastatico: studio multicentrico randomizzato di fase III per valutare l'efficacia della combinazione polichemioterapia+bevacizumab vs la sola polichemioterapia in prima linea seguito da due studi randomizzati di fase III con polichemioterapia o con polichemioterapia+bevacizumab±cetuximab in seconda linea.
Responsabile dello studio	Prof. Dino Amadori IRST Via P.Maroncelli, 40/42 Meldola (FC) Tel/Fax 0543/739970 e-mail: segronco@ausl.fo.it
Centri partecipanti	Questo progetto è condiviso dal Coordinamento Regionale Oncologico per gli studi di ricerca clinica dell'Emilia-Romagna, discusso con la Rete Oncologica Piemontese e della Valle d'Aosta con la quale esiste una formale collaborazione e finanziato dall'AIFA quale ricerca indipendente sui farmaci.
Background e razionale	<p>Il trattamento del tumore metastatico del colon-retto verte sull'impiego di oxaliplatino ed irinotecan in polichemioterapia (poliCT) (schemi FOLFOX, FOLFIRI). Il ruolo delle nuove molecole target (cetuximab e bevacizumab) in I e II linea non è ben definito. Lo studio che ha portato all'impiego del bevacizumab in I linea prevede un regime diverso (IFL) da quello utilizzato nella pratica clinica europea (Hurwitz, 2004). Il bevacizumab + oxaliplatino, promettente in II linea (Giantonio, 2005), è in fase di studio in I linea. Non sono ancora disponibili dati sul ruolo di FOLFOX + cetuximab in II linea dopo CT o dopo CT+bevacizumab, né tanto meno sul maggiore beneficio della combinazione dei due farmaci biologici rispetto al solo bevacizumab.</p> <p>Tutte queste considerazioni hanno portato alla stesura del presente protocollo, che, in maniera pragmatica, coinvolge tutti i pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico candidati a una chemioterapia, indipendentemente dalla terapia adiuvante ricevuta.</p> <p>Infatti, lasciando libertà di scelta al clinico tra i due schemi di polichemioterapia (FOLFIRI e FOLFOX) attualmente in uso routinario presso le Oncologie Italiane ed Europee, garantisce comunque l'impiego del farmaco biologico in seconda linea ai pazienti che non lo hanno ricevuto in prima linea.</p> <p>Non si può, infine, negare che un utilizzo clinico indiscriminato di questi nuovi farmaci molecolari, in assenza di un comprovato e significativo vantaggio terapeutico possa determinare un aggravio notevole dell'impiego delle risorse economiche della Sanità Pubblica. Questo fatto, senza un 'ritorno' in termini di miglioramento della salute e della qualità di vita del paziente, potrebbe rendere la spesa sanitaria insostenibile dirottando energie economiche che potrebbero, altrimenti, essere impiegate in altro modo, come, ad esempio, potenziando la ricerca.</p> <p>Dati recenti di letteratura hanno evidenziato che la presenza di mutazione di Kras è un fattore predittivo di resistenza ai trattamenti con molecole anti EGFR. Inoltre uno studio randomizzato ha mostrato come il contemporaneo</p>

impiego di inibitore dell'angiogenesi (bevacizumab) e anti EGFR (cetuximab) ha un effetto deleterio sulla sopravvivenza libera da progressione, in particolare nei soggetti con tumori che presentano una mutazione di Kras. Pertanto tale fattore diventa un importante criterio di selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con cetuximab, da considerare già al momento della randomizzazione in I linea, visto il disegno dello studio.

Disegno dello studio



CT= FOLFIRI or FOLFOX
 CT*= CT non somministrata in I linea

I linea: studio 153 01/01, di fase III, che prevede la randomizzazione tra la poliCT+bevacizumab vs la sola poliCT. I due schemi di terapia utilizzati nella pratica clinica, FOLFOX e FOLFIRI, possono essere considerati ugualmente efficaci, pertanto la scelta della poliCT in I linea è a discrezione del medico.

II linea:

a progressione, in funzione dello stato di Kras:

- il gruppo di pazienti randomizzati in I linea alla combinazione poliCT+bevacizumab (braccio A) seguirà il seguente iter:
 - se Kras wild type verrà randomizzato nello studio 153 01/2A a ricevere, l'altra poliCT +/- cetuximab;
 - se Kras mutato riceverà l'altra poliCT;
- il gruppo di pazienti randomizzati in I linea alla sola poliCT (braccio B) seguirà il seguente iter:
 - se Kras wild type verrà randomizzato nello studio 153 01/2B a ricevere l'altra poliCT+bevacizumab +/- cetuximab;
 - se Kras mutato riceverà l'altra poliCT + bevacizumab

Studio in I linea IRST 153 01/01

Obiettivi

Obiettivo primario: sopravvivenza libera da progressione (PFS).
 Obiettivi secondari: tasso di risposta obiettiva (criteri RECIST) (ORR), tossicità (criteri NCI CTCAE v3.0)
 Obiettivo primario di tutta la strategia terapeutica (I e II linea): sopravvivenza globale (OS)
 Obiettivo secondario di tutta la strategia terapeutica: sopravvivenza totale libera da progressione (TPFS)

Criteria di Inclusione

1. Diagnosi istologica o citologica confermata di carcinoma del colon o del retto con malattia metastatica o localmente avanzata non resecabile che non hanno ricevuto precedenti trattamenti di I linea. Sono permessi precedenti trattamenti di chemioterapia adiuvante in caso di carcinoma del colon e di chemioradioterapia con intento neoadiuvante/adiuvante per il carcinoma del retto: in ogni caso tali trattamenti devono essere terminati da almeno 6 mesi;
2. Pazienti con carcinoma coloretale resecato che sviluppano metastasi non richiedono una conferma citologica od istologica a meno che non siano trascorsi > 5 anni dalla chirurgia primaria alla ricaduta o da precedente neoplasia di stadio I;
3. Valutazione della mutazione Kras su tessuto tumorale;
4. Presenza di malattia misurabile secondo i criteri RECIST (v. appendice A);
5. Età ≥ 18 anni e < 70 anni con Performance Status (ECOG) ≤ 2 (v. appendice B) oppure ≥ 70 anni con ECOG ≤ 1 ;
6. Aspettativa di vita di almeno 12 settimane;
7. Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale: emoglobina ≥ 9 g/dl, neutrofili $\geq 1,500/\mu\text{L}$, piastrine $\geq 100,000/\mu\text{L}$, bilirubina totale $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, fosfatasi alcalina, AST (SGOT) e ALT (SGPT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ in presenza di metastasi epatiche), creatinina sierica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ o creatinina clearance calcolata >50 mL/min (calcolata secondo la formula standard di Cockcroft e Gault, v. appendice E); escrezione urinaria adeguata (se proteine urinarie > 30 mg/dL o +1 con metodica dipstick, il paziente deve presentare un valore ≤ 1 g di proteine urinarie/24h)
8. INR o APTT $< 1.5 \times \text{ULN}$ e D-dimero entro il range di normalità del laboratorio locale (per valori anomali devono essere esclusi eventi tromboembolici)
9. Test di gravidanza entro 7 giorni precedenti alla randomizzazione; tale test può essere omesso solo per le pazienti non potenzialmente fertili (es. postmenopausa, amenorrea ≥ 2 anni o precedente isterectomia od ovariectomia bilaterale). Uomini e donne potenzialmente fertili devono adottare adeguati metodi contraccettivi per tutta la durata della loro partecipazione allo studio. Eventuali gravidanze in corso di studio devono essere tempestivamente segnalate al proprio medico e al centro coordinatore. Sono altresì escluse dallo studio pazienti in corso di allattamento;
10. Adeguata compliance del paziente e consenso informato scritto.

Criteria di Esclusione

1. Precedente trattamento con cetuximab, bevacizumab o altro agente anti-angiogenico;
2. Precedente chemioterapia o immunoterapia per malattia localmente avanzata o metastatica;
3. Partecipazione ad un altro studio clinico sperimentale con somministrazione di qualunque farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti la randomizzazione;
4. Controindicazioni o ipersensibilità a farmaci in studio o a loro componenti
5. Trattamento concomitante con altri farmaci chemioterapici;
6. Precedenti neoplasie con un intervallo libero da malattia inferiore a 5 anni (eccetto carcinoma basocellulare della pelle o carcinoma in situ della cervice uterina);
7. Presenza di metastasi sintomatiche al SNC o malattie clinicamente

- rilevanti al SNC (per es. tumore cerebrale, convulsioni non controllate farmacologicamente, meningite carcinomatosa);
8. Neuropatia periferica di grado > 1 (criteri NCI CTCAE, v3.0)
 9. Malattie cardiovascolari clinicamente significative (per es. eventi cerebrovascolari ≤ 6 mesi precedenti alla randomizzazione), infarto del miocardio (≤ 1 anno precedente alla randomizzazione), ipertensione non controllata farmacologicamente, angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia NYHA di grado ≥ 2 , o aritmia cardiaca grave farmacologicamente trattata;
 10. Sindrome del malassorbimento o perdita dell'integrità del tratto gastrointestinale. Diverticolosi. Pazienti con colostomia o ileostomia possono essere eleggibili a discrezione dello sperimentatore. Precedente fistola tracheo-esofagea o qualunque altro tipo di fistola (es. addominale), perforazione gastrointestinale, ascesso intra-addominale;
 11. Polmonite interstiziale o fibrosi sintomatica estesa dei polmoni;
 12. Ferite gravi non rimarginate, ulcere o fratture ossee; trauma significativo entro 4 settimane dall'arruolamento (esclusa la guarigione completa);
 13. Chirurgia maggiore (es. laparotomia) ≤ 4 settimane prima della randomizzazione;
 14. Chirurgia minore ≤ 2 settimane prima della randomizzazione. L'inserzione di un catetere venoso centrale per l'infusione dei chemioterapici deve essere eseguita almeno 2 giorni prima dell'inizio del trattamento. I pazienti potranno essere randomizzati nello studio soltanto a risoluzione di tutte le tossicità dovute alla chirurgia;
 15. Diatesi emorragica o coagulopatia;
 16. Embolia polmonare e qualunque altro tromboembolismo arterioso;
 17. Trombosi venosa profonda o qualunque altro evento tromboembolico significativo;
 18. Malattia vascolare periferica clinicamente significativa;
 19. Precedente trapianto d'organo per cui è richiesta una terapia immunosoppressiva;
 20. Uso cronico di steroidi orali (≥ 10 mg/die di metilprednisolone o equivalente) per il trattamento di condizioni non neoplastiche o uso intermittente di profilassi di antiemetici e steroidi inalatori;
 21. Uso cronico di aspirina (> 325 mg/die) o altro agente antiinfiammatorio non steroideo (se accertata inibizione della funzione piastrinica a dosi impiegate nel trattamento cronico delle malattie infiammatorie);
 22. In trattamento con agenti antiplastrinici (es. clopidogrel > 75 mg/die, ticlopidina, dipiridamolo);
 23. In trattamento con sorivudina o suo analogo (es. brivudina);
 24. Anticoagulanti o trombolitici, parenterali od orali a dose piena, assunti a scopo terapeutico ≤ 10 giorni dalla randomizzazione;
 25. Inaccessibilità geografica;
 26. Radioterapia terminata da meno di 4 settimane prima della randomizzazione. Se la/le lesione/i trattata/e è/sono il solo sito di malattia, questa/e devono essere in progressione dopo questo trattamento perché il paziente possa diventare eleggibile;
 27. Precedente embolizzazione o termoablazione delle metastasi entro 30 giorni precedenti la randomizzazione nello studio. Se queste lesioni sono l'unico sito di malattia devono essere in progressione dopo queste procedure perché il paziente possa diventare eleggibile;

28. Anormalità di laboratorio o mediche o disordini psichiatrici che potrebbero interferire con l'ottenimento del consenso informato o con la compliance, o che potrebbero rappresentare una controindicazione all'arruolamento del paziente nel presente studio (compreso conosciuto deficit di diidropirimidina deidrogenasi);
29. Positività all'HIV, con o senza sintomi.

Trattamenti

Braccio A

FOLFIRI o FOLFOX + Bevacizumab, il ciclo viene ripetuto ogni 2 settimane

BEVACIZUMAB		
giorno 1, primo ciclo	5 mg/kg infusione e.v. di 90 min	dopo il bolo del 5-FU
giorno 1, secondo ciclo	se ben tollerato, 5 mg/kg infusione e.v. di 60 min	
giorno 1, terzo ciclo e successivi	se ben tollerato, 5 mg/kg infusione e.v. di 30 min	

FOLFIRI		
Irinotecan <i>seguito da</i>	180 mg/m ² infusione e.v. di 30-90 min	giorno 1
Acido L-Folinico <i>seguito da</i>	100 mg/m ² infusione e.v. di 2 ore	giorni 1,2
5-Fluorouracile <i>seguito da</i>	400 mg/m ² bolo	
5-Fluorouracile	600 mg/m ² infusione continua e.v. di 22 ore	

FOLFOX		
Oxaliplatino <i>concomitante a:</i>	85 mg/m ² infusione e.v. di 2 ore	giorno 1
Acido L-Folinico <i>seguito da</i>	100 mg/m ² infusione e.v. di 2 ore	giorni 1,2
5-Fluorouracile <i>seguito da</i>	400 mg/m ² bolo	
5-Fluorouracile	600 mg/m ² infusione continua e.v. di 22 ore	

Braccio B

FOLFIRI o FOLFOX, il ciclo viene ripetuto ogni 2 settimane.

I cicli verranno ripetuti fino a progressione. In caso di interruzione per tossicità chemio-correlata i pazienti potranno proseguire, nel braccio A, con il solo bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione o tossicità intollerabile.

Eventi avversi e modifiche dosi

Gli eventi avversi segnalati e i potenziali rischi derivanti dalla terapia con bevacizumab e i chemioterapici inclusi negli schemi FOLFIRI e FOLFOX sono riportati in dettaglio nel protocollo di studio.

Le modificazioni di dose riguardanti il bevacizumab, il cetuximab e gli altri agenti chemioterapici inclusi negli schemi FOLFIRI e FOLFOX sono riportati in dettaglio nel protocollo di studio.

<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>L'assegnazione del trattamento sarà centralizzata e si effettuerà mediante tecnica di randomizzazione; la stratificazione avverrà per centro, per schema chemioterapico (FOLFIRI o FOLFOX) e per presenza o meno di mutazione di Kras.</p> <p>L'analisi statistica verrà effettuata secondo l'approccio di "Intenzione al trattamento". Gli endpoints PFS e OS verranno descritti mediante le curve di Kaplan e Meier e il confronto dei due trattamenti verrà effettuato utilizzando il log rank test stratificato. Un modello di Cox semiparametrico sarà utilizzato per valutare l'influenza sul tempo di sopravvivenza di eventuali fattori confondenti. Nessuna analisi statistica formale verrà condotta separatamente per i due schemi di chemioterapia.</p> <p>La dimensione dello studio è stata calcolata in funzione dell'obiettivo primario riferito alla strategia globale.</p> <p>Assumendo un rapporto di allocazione 1:1, il numero richiesto di eventi (decessi) è 708 per raggiungere una potenza del 90% nella rilevazione di un Hazard Ratio di 0.78 (sopravvivenza mediana da 18 a 23 mesi) in favore della combinazione con Bevacizumab con un errore del primo tipo di 0.05 a due code.</p> <p>Si prevedono circa 35 centri partecipanti per un periodo di 36 mesi di reclutamento (novembre 2007-ottobre 2010) e ulteriori 24 mesi di follow-up. Al termine dello studio di I linea verrà condotta l'analisi di efficacia sull'endpoint primario PFS e sugli endpoint secondari. L'analisi sull'intera strategia verrà effettuata al verificarsi del 708 esimo decesso o al termine dello studio.</p>
<p>Studi in II linea</p>	<p>IRST 153 01/2A e IRST 153 01/2B</p>
<p>Obiettivi</p>	<p>Obiettivo primario: sopravvivenza libera da progressione (PFS) Obiettivi secondari: sopravvivenza globale (OS), tasso di risposta obiettiva (criteri RECIST) (ORR), tossicità (criteri NCI CTCAE v3.0) Obiettivo primario di tutta la strategia terapeutica (I e II linea): sopravvivenza globale (OS) Obiettivo secondario di tutta la strategia terapeutica: sopravvivenza totale libera da progressione (TPFS)</p>
<p>Criteri di Inclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. In progressione dopo randomizzazione nello studio di I linea; 2. Nessuna chemioterapia o terapia biologica dopo l'uscita dallo studio di I linea; 3. La chemoembolizzazione o l'embolizzazione al termine della prima linea può essere permessa se il paziente è in progressione e se sono presenti altre lesioni diverse da quelle trattate; 4. Permessa chirurgia radicale o citoreduttiva purchè vi sia evidenza di progressione di malattia dopo l'intervento; 5. Permessa inoltre chirurgia palliativa non citoreduttiva (es. derivativa per occlusione) purchè sia presente progressione dopo la prima linea; 6. Valutazione di EGFR su tessuto tumorale (in qualunque momento prima della randomizzazione nello studio di II linea); 7. Presenza di malattia misurabile secondo i criteri RECIST (v. appendice A); 8. Età \geq 18 anni e $<$ 70 anni con Performance Status (ECOG) \leq 2 (v. appendice B) oppure \geq70 anni con ECOG \leq 1;

9. Aspettativa di vita di almeno 12 settimane;
10. Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale: emoglobina ≥ 9 g/dl, neutrofilii $\geq 1,500/\mu\text{L}$, piastrine $\geq 100,000/\mu\text{L}$, bilirubina totale $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, fosfatasi alcalina, AST (SGOT) e ALT (SGPT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ in presenza di metastasi epatiche), creatinina sierica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ o creatinina clearance calcolata >50 mL/min (calcolata secondo la formula standard di Cockcroft e Gault, v. appendice E);
11. Test di gravidanza entro 7 giorni precedenti alla randomizzazione; tale test può essere omesso solo per le pazienti non potenzialmente fertili (es. postmenopausa, amenorrea ≥ 2 anni o precedente isterectomia od ovariectomia bilaterale). Uomini e donne potenzialmente fertili devono adottare adeguati metodi contraccettivi per tutta la durata della loro partecipazione allo studio. Eventuali gravidanze in corso di studio devono essere tempestivamente segnalate al proprio medico e al centro coordinatore. Sono altresì escluse dallo studio pazienti in corso di allattamento;
12. Adeguata compliance del paziente e consenso informato scritto.

Criteri di inclusione aggiuntivi per i pazienti provenienti dal braccio B dello studio 153 01/01

13. Escrezione urinaria adeguata (se proteine urinarie > 30 mg/dL o +1 con metodica dipstick, il paziente deve presentare un valore ≤ 1 g di proteine urinarie/24h)
14. INR o APTT $< 1.5 \times \text{ULN}$ e D-dimero entro il range di normalità del laboratorio locale (per valori anomali devono essere esclusi eventi tromboembolici)

Criteri di Esclusione

1. Controindicazioni o ipersensibilità a farmaci in studio o a loro componenti;
2. Pazienti che hanno ricevuto chemioterapia da meno di 2 settimane prima della randomizzazione in questo studio o che presentano eventi avversi seri non ancora risolti provocati da farmaci somministrati più di 2 settimane prima;
3. Trattamento concomitante con altri farmaci chemioterapici;
4. Precedenti neoplasie con un intervallo libero da malattia inferiore a 5 anni (eccetto carcinoma basocellulare della pelle o carcinoma in situ della cervice uterina);
5. Presenza di metastasi sintomatiche al SNC o malattie clinicamente rilevanti al SNC (per es. tumore cerebrale, convulsioni non controllate farmacologicamente, meningite carcinomatosa);
6. Neuropatia periferica di grado > 1 (criteri NCI CTCAE, v3.0)
7. Malattie cardiovascolari clinicamente significative (per es. eventi cerebrovascolari ≤ 6 mesi precedenti alla randomizzazione), infarto del miocardio (≤ 1 anno precedente alla randomizzazione), ipertensione non controllata farmacologicamente, angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia NYHA di grado ≥ 2 , o aritmia cardiaca grave farmacologicamente trattata;
8. Sindrome del malassorbimento o perdita dell'integrità del tratto gastrointestinale. Diverticolosi. Pazienti con colostomia o ileostomia possono essere eleggibili a discrezione dello sperimentatore. Precedente fistola tracheo-esofagea o qualunque altro tipo di fistola (es. addominale), perforazione gastrointestinale, ascesso intra-addominale;
9. Polmonite interstiziale o fibrosi sintomatica estesa dei polmoni;

10. Ferite gravi non rimarginate, ulcere o fratture ossee; trauma significativo entro 4 settimane dall'arruolamento (esclusa la guarigione completa);
11. Chirurgia maggiore (es. laparotomia) \leq 4 settimane prima della randomizzazione;
12. Chirurgia minore \leq 2 settimane prima della randomizzazione. L'inserzione di un catetere venoso centrale per l'infusione dei chemioterapici deve essere eseguita almeno 2 giorni prima dell'inizio del trattamento. I pazienti potranno essere randomizzati nello studio soltanto a risoluzione di tutte le tossicità dovute alla chirurgia;
13. Diatesi emorragica o coagulopatia;
14. Embolia polmonare e qualunque altro tromboembolismo arterioso;
15. Trombosi venosa profonda o qualunque altro evento tromboembolico significativo;
16. Malattia vascolare periferica clinicamente significativa;
17. Precedente trapianto d'organo per cui è richiesta una terapia immunosoppressiva;
18. In trattamento con sorivudina o suo analogo (es. brivudina);
19. Inaccessibilità geografica;
20. Radioterapia terminata da meno di 4 settimane prima della randomizzazione. Se la/le lesione/i trattata/e è/sono il solo sito di malattia, questa/e devono essere in progressione dopo questo trattamento perché il paziente possa diventare eleggibile;
21. Precedente embolizzazione o termoablazione delle metastasi entro 30 giorni precedenti la randomizzazione nello studio. Se queste lesioni sono l'unico sito di malattia devono essere in progressione dopo queste procedure perché il paziente possa diventare eleggibile;
22. Anormalità di laboratorio o mediche o disordini psichiatrici che potrebbero interferire con l'ottenimento del consenso informato o con la compliance, o che potrebbero rappresentare una controindicazione all'arruolamento del paziente nel presente studio (compreso conosciuto deficit di diidropirimidina deidrogenasi);
23. Positività all'HIV, con o senza sintomi.

Criteri di esclusione aggiuntivi per i pazienti provenienti dal braccio B dello studio 153 01/01

24. Uso cronico di steroidi orali (≥ 10 mg/die di metilprednisolone o equivalente) per il trattamento di condizioni non neoplastiche o uso intermittente di profilassi di antiemetici e steroidi inalatori;
25. Uso cronico di aspirina (> 325 mg/die) o altro agente antiinfiammatorio non steroideo (se accertata inibizione della funzione piastrinica a dosi impiegate nel trattamento cronico delle malattie infiammatorie);
26. In trattamento con agenti antiplastrinici (es. clopidogrel > 75 mg/die, ticlopidina, dipiridamolo);
27. Anticoagulanti o trombolitici, parenterali od orali a dose piena, assunti a scopo terapeutico ≤ 10 giorni dalla randomizzazione.

Trattamenti

I pazienti del braccio A dello studio in I linea in progressione di malattia rispondenti a tutti i criteri di eleggibilità verranno randomizzati a ricevere i seguenti trattamenti:

Per i pazienti Kras Wild Type:

Braccio C - FOLFIRI o FOLFOX (la combinazione alternativa a quella già ricevuta in I linea) secondo lo schema già presentato nella sezione

“Trattamenti - I linea”

Braccio D - FOLFIRI or FOLFOX (la combinazione alternativa a quella già ricevuta in I linea) secondo lo schema già presentato nella sezione “Trattamenti I linea” + CETUXIMAB secondo il seguente schema:

CETUXIMAB		
giorno 1, primo ciclo	400 mg/m ² infusione e.v. di 120 min	2 ore prima dell'infusione della CT
giorno 8 ciclo 1 e cicli successivi	250 mg/m ² infusione e.v. di 60 min	1 ora prima dell'infusione della CT

Per i pazienti Kras Mutati:

I pazienti Kras mutati verranno trattati secondo la terapia del braccio C

I pazienti del braccio B dello studio in I linea in progressione di malattia rispondenti a tutti i criteri di elegibilità verranno randomizzati a ricevere i seguenti trattamenti:

Per i pazienti Kras Wild Type:

Braccio E - FOLFIRI o FOLFOX (la combinazione alternativa a quella già ricevuta in I linea) + BEVACIZUMAB secondo lo schema già presentato nella sezione “Trattamenti I linea”

Braccio F - FOLFIRI o FOLFOX (la combinazione alternativa a quella già ricevuta in I linea) + BEVACIZUMAB + CETUXIMAB. Gli anticorpi monoclonali devono essere somministrati secondo il seguente schema:

BEVACIZUMAB		
giorno 2, primo ciclo	5 mg/kg infusione e.v. di 90 min	dopo la fine del 5-FU del
giorno 2, secondo ciclo	se ben tollerato, 5 mg/kg infusione e.v. di 60 min	secondo giorno
giorno 2, terzo ciclo e successivi	se ben tollerato, 5 mg/kg infusione e.v. di 30 min	

CETUXIMAB		
giorno 1, primo ciclo	400 mg/m ² infusione e.v. di 120 min	2 ore prima dell'infusione della CT
giorno 8 ciclo 1 e cicli successivi	250 mg/m ² infusione e.v. di 60 min	1 ora prima dell'infusione della CT

Per i pazienti Kras Mutati:

I pazienti Kras mutati verranno trattati secondo la terapia del braccio E.

I pazienti Kras mutati randomizzati nei bracci C o E saranno analizzati nello studio e dovranno seguire tutte le procedure previste dal protocollo alle quale saranno soggetti gli altri pazienti arruolati.

I cicli verranno ripetuti fino a progressione. In caso di interruzione per tossicità chemio-correlata i pazienti potranno proseguire, la/le terapie target in corso se randomizzati in un braccio che le preveda fino a progressione o tossicità intollerabile. Se nel braccio F il cetuximab viene sospeso per una qualunque ragione prevista dal protocollo, il bevacizumab viene

	somministrato al giorno 1 del ciclo, come riportato nel braccio A dello studio di I linea.																																															
Eventi avversi e modifiche dosi	<p>Gli eventi avversi segnalati e i potenziali rischi derivanti dalla terapia con bevacizumab, cetuximab e i chemioterapici inclusi negli schemi FOLFIRI e FOLFOX sono riportati in dettaglio nel protocollo di studio.</p> <p>Le modificazioni di dose riguardanti il bevacizumab, il cetuximab e gli altri agenti chemioterapici inclusi negli schemi FOLFIRI e FOLFOX sono riportati in dettaglio nel protocollo di studio.</p>																																															
Considerazioni statistiche	<p>Nell'ambito di ciascuno studio in seconda linea, l'assegnazione del trattamento sarà centralizzata e si effettuerà mediante tecnica di randomizzazione; per ciascuno studio la stratificazione avverrà per centro e per schema chemioterapico (FOLFIRI o FOLFOX).</p> <p>L'analisi statistica verrà effettuata separatamente per ogni studio e condotta secondo l'approccio di "Intenzione al trattamento". Gli endpoints PFS e OS verranno descritti mediante le curve di Kaplan e Meier e il confronto dei due trattamenti verrà effettuato utilizzando il log rank test stratificato. Un modello di Cox semiparametrico sarà utilizzato per valutare l'influenza sul tempo di sopravvivenza di eventuali fattori confondenti. Nessuna analisi statistica formale verrà condotta separatamente per i due schemi di chemioterapia.</p> <p>Sulla base della nostra esperienza, circa il 60% dei pazienti trattati in prima linea con FOLFIRI o FOLFOX ricevono in seconda linea l'altro schema terapeutico. Ipotizzando che il 60% dei pazienti abbia un tumore con stato di Kras Wild Type, si prevede che circa 400 pazienti (200 in ciascuno studio) potranno essere randomizzati negli studi in seconda linea, assumendo un reclutamento di 36 mesi e ulteriori 12 mesi di follow-up, è possibile calcolare il potere statistico del log-rank test nel valutare vari scenari in funzione del tempo mediano di progressione (TTP) atteso per lo schema di controllo e del previsto beneficio dall'aggiunta del cetuximab.</p> <p>Riduzione relativa del tasso di progressione e potenza statistica:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">TTP mediano (λ)</th> <th colspan="6">Aumento assoluto nel TTP mediano (mesi)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">2</th> <th colspan="2">3</th> <th colspan="2">4</th> </tr> <tr> <th>HR</th> <th>Potenza</th> <th>HR</th> <th>Potenza</th> <th>HR</th> <th>Potenza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 (0.173)</td> <td>0.67</td> <td>80</td> <td>0.57</td> <td>97</td> <td>0.50</td> <td>>99</td> </tr> <tr> <td>5 (0.139)</td> <td>0.71</td> <td>66</td> <td>0.63</td> <td>89</td> <td>0.56</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>6 (0.116)</td> <td>0.75</td> <td>51</td> <td>0.67</td> <td>80</td> <td>0.60</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>7 (0.099)</td> <td>0.78</td> <td>40</td> <td>0.70</td> <td>70</td> <td>0.64</td> <td>87</td> </tr> </tbody> </table> <p>Al termine degli studi di II linea verrà condotta anche l'analisi sull'efficacia relativa a tutta la strategia terapeutica, valutando l'OS e il TPFS dalla data della prima randomizzazione.</p>	TTP mediano (λ)	Aumento assoluto nel TTP mediano (mesi)						2		3		4		HR	Potenza	HR	Potenza	HR	Potenza	4 (0.173)	0.67	80	0.57	97	0.50	>99	5 (0.139)	0.71	66	0.63	89	0.56	98	6 (0.116)	0.75	51	0.67	80	0.60	94	7 (0.099)	0.78	40	0.70	70	0.64	87
TTP mediano (λ)	Aumento assoluto nel TTP mediano (mesi)																																															
	2		3		4																																											
	HR	Potenza	HR	Potenza	HR	Potenza																																										
4 (0.173)	0.67	80	0.57	97	0.50	>99																																										
5 (0.139)	0.71	66	0.63	89	0.56	98																																										
6 (0.116)	0.75	51	0.67	80	0.60	94																																										
7 (0.099)	0.78	40	0.70	70	0.64	87																																										

Studi correlati allo studio 153 01	<p>È previsto uno studio correlato di caratterizzazione biologica su tutti i pazienti randomizzati che daranno il loro consenso allo studio biologico (protocollo di studio a parte).</p> <p>È inoltre previsto uno studio di farmacoeconomia.</p> <p>Entrambi i protocolli verranno sottoposti ai CE competenti in un prossimo futuro.</p>
---	---

Flow chart studio in I linea 153 01/01

PARAMETRI IN STUDIO	PRE-STUDIO °	TRATTAMENTO ANTITUMORALE E FOLLOW-UP		
		Prima di ogni ciclo	Ogni 8 settimane (fino a PD)	Fine del trattamento *
Consenso informato	28 gg precedenti la randomizzazione			
Valutazione Kras	X			
Valutazione di EGRF [%]	in qualunque momento prima della randomizzazione nello studio di II linea			
Anamnesi	7 gg			
Esame obiettivo (ECOG, PA, peso)	7 gg	X	X§€	X
Trattamenti precedenti e concomitanti	7 gg	X	X§	X
Eventi avversi (segni e sintomi)	7 gg	X	X§	X
Emocromo **	7 gg	X	X§	X
Esami biochimici ***	7 gg	X	X§	X
Analisi urine	7 gg	X		X
INR #	7 gg	X	X§	X
D-dimero e APTT	7 gg			
Test di gravidanza (se applicabile)	7 gg			
Radiologia e valutazione tumorale	28 gg		X	X
Prelievo per studio biologico [§] (facoltativo)	X		X [^]	
ECG	28 gg			
CEA	28 gg		X	X
CA 19.9	28 gg		X	X

° Il trattamento deve iniziare ≤72 hours dalla randomizzazione. Un intervallo maggiore di una settimana fra la randomizzazione e l'inizio del trattamento non è accettato.

* 30 giorni dall'ultima somministrazione di chemioterapia o del bevacizumab.

** Leucociti e neutrofili, conta piastrinica ed emoglobina.

*** Fosfatasi alcalina, bilirubina totale, AST (SGOT), ALT (SGPT), creatinina sierica, elettroliti, calcio, proteine totali, LDH.

INR deve essere determinato al baseline per tutti i pazienti e monitorato solo per i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (i valori dell'INR devono essere monitorati secondo la pratica clinica del singolo centro partecipante).

§ Se il trattamento non è interrotto per PD.

€ Se il paziente è in follow-up la PA non è richiesta.

§ Se il paziente ha firmato il consenso informato separato.

^ Da effettuare solo alla prima rivalutazione di malattia e a progressione.

% Vedere sezione 21.3.2.

Flow chart studi in II linea 153 01/2A e 153 01/2B

PARAMETRI IN STUDIO	PRE-STUDIO°	TRATTAMENTO ANTITUMORALE E FOLLOW-UP			
		Prima di ogni ciclo	Prima di ogni somministrazione di cetuximab	Ogni 8 settimane (fino a PD)	Fine del trattamento *
Consenso informato	28 gg precedenti la randomizzazione				
EGFR%	in qualunque momento prima della randomizzazione nello studio di II linea				
Esame obiettivo (ECOG, PA, peso)	7 gg	X	X	X§ €	X
Trattamenti precedenti e concomitanti	7 gg	X	X	X§	X
Eventi avversi (segni e sintomi)	7 gg	X	X	X§	X
Emocromo **	7 gg	X	X	X§	X
Esami biochimici ***	7 gg	X	X	X§	X
Analisi urine	7 gg	Xφ			Xφ
INR #	7 gg	X		X§	X
D-dimero e APTT	7 gg				
Test di gravidanza (se applicabile)	7 gg				
Radiologia e valutazione tumorale	28 gg			X	X
Prelievo per studio biologico § (facoltativo)	X			X^	
ECG	28 gg				
CEA	28 gg			X	X
CA 19.9	28 gg			X	X

° Il trattamento deve iniziare ≤72 hours dalla randomizzazione. Un intervallo maggiore di una settimana fra la randomizzazione e l'inizio del trattamento non è accettato.

* 30 giorni dall'ultima somministrazione di chemioterapia o degli anticorpi monoclonali.

** Leucociti e neutrofili, conta piastrinica ed emoglobina.

*** Fosfatasi alcalina, bilirubina totale, AST (SGOT), ALT (SGPT), creatinina sierica, elettroliti, calcio, proteine totali, LDH.

INR deve essere determinato al baseline per tutti i pazienti e monitorato solo per i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (i valori dell'INR devono essere monitorati secondo la pratica clinica del singolo centro partecipante).

§ Se il trattamento non è interrotto per PD.

€ Se il paziente è in follow-up la PA non è richiesta.

φ Solo per pazienti arruolati nello studio 153 01/2B.

§ Se il paziente ha firmato il consenso informato separato.

^ Da effettuare solo alla prima rivalutazione di malattia e a progressione.

% Vedere sezione 21.3.2.