

Studio di fase II di cetuximab in combinazione con cisplatino-docetaxel nel trattamento chemioterapico di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: analisi dell'attività basata su markers biologici

Sinossi del protocollo

NOME DEI FARMACI IN STUDIO	CETUXIMAB, CISPLATINO E TAXOTERE
<u>Titolo del protocollo</u>	STUDIO DI FASE II DI CETUXIMAB IN COMBINAZIONE CON CISPLATINO-DOCETAXEL NEL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO DI PRIMA LINEA DI PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO AVANZATO: ANALISI DELL'ATTIVITÀ BASATA SU MARKERS BIOLOGICI
<u>Promotore dello studio</u>	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC)
<u>Coordinatore dello studio</u>	Dr. Andrea Ardizzoni U. O. C. di Oncologia Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma Via Gramsci 14 43126 Parma – Italy ☎ +390521702316 ☎ +390521995448 ✉ aardizzoni@ao.pr.it
<u>Fase dello studio</u>	Fase II
<u>Obiettivi dello studio</u>	<p><u>Obiettivo primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Valutare il tasso di risposta ottenuto con la combinazione cetuximab-cisplatino-docetaxel in pazienti non pre-trattati affetti da tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con genotipo FcγR favorevole o non favorevole. <p><u>Obiettivi secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Valutare il tempo a progressione (TTP) ottenuto con la combinazione cetuximab-cisplatino-docetaxel in pazienti non pre-trattati affetti da tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con genotipo FcγR favorevole o non favorevole e rispetto al genotipo EGFR-Intron 1 – Valutare la tossicità ottenuta con la combinazione cetuximab-cisplatino-docetaxel in pazienti non pre-trattati affetti da tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con genotipo FcγR favorevole o non favorevole e rispetto al genotipo EGFR-Intron 1. – Valutare la sopravvivenza ottenuta con la combinazione cetuximab-cisplatino-docetaxel in pazienti non pre-trattati affetti da tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con genotipo FcγR favorevole o non favorevole e rispetto al genotipo EGFR-Intron 1.
<u>Aspetti metodologici</u>	Studio multicentrico di fase II in aperto di valutazione della combinazione cetuximab-cisplatino-docetaxel come trattamento di prima linea nel NSCLC in stadio avanzato in pazienti selezionati secondo il genotipo FcγR.
<u>Numero dei pazienti</u>	203 pazienti in Italia

Studio di fase II di cetuximab in combinazione con cisplatin-docetaxel nel trattamento chemioterapico di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: analisi dell'attività basata su markers biologici

<p><u>Criteri di inclusione</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il paziente deve aver fornito il proprio consenso informato (personalmente firmato e datato) alla partecipazione prima che venga intrapresa qualsiasi procedura legata allo studio. - Maschi o femmine con età ≥ 18 e < 70 anni - Conferma istologica o citologica di tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) - Stadio non operabile IIIB-IV - Performance status secondo ECOG ≤ 1 - Aspettativa di vita ≥ 12 settimane. - Adeguate funzionalità midollare, epatica e renale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ▪ piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ ▪ bilirubina totale ≤ 1.5 ULN ▪ AP, AST e ALT ≤ 2.5 ULN ▪ clearance della creatinina ≥ 50 ml/min - E' ammessa una precedente radioterapia, completata da almeno due settimane prima dell'inclusione in studio, solo se sia presente almeno una lesione misurabile esterna all'area irradiata - Presenza di almeno una lesione misurabile così definita: una lesione che possa essere accuratamente misurata in almeno una dimensione e il cui diametro maggiore sia ≥ 20 mm se misurata con TAC convenzionale o ≥ 10 mm se misurata con TAC multistrato (Criteri RECIST). Le valutazioni radiologiche devono essere eseguite entri i 28 giorni precedenti l'inclusione in studio - Assenza di ogni condizione psicologica, familiare, sociale o geografica che possa compromettere la compliance al protocollo e le procedure di follow-up
<p><u>Criteri di esclusione</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Qualsiasi tipo di precedente chemioterapia sistemica incluse terapie citotossiche, agenti target e terapie sperimentali per la malattia avanzata; la somministrazione di chemioterapia neo-adiuvante o adjuvante è permessa purché sia stata completata almeno 6 mesi prima dell'entrata nello studio - Pazienti che siano: <ul style="list-style-type: none"> in gravidanza o in allattamento; a rischio di iniziare una gravidanza durante il periodo dello studio. Le pazienti verranno sottoposte ad un test di gravidanza prima dell'inclusione nello studio. I pazienti dovranno ricevere un adeguato trattamento anticoncezionale per la durata dello studio. - Pazienti con malattie concomitanti che possano essere aggravate dai trattamenti in studio o che non possano essere controllate: gravi infezioni attive, diabete mellito, pazienti con concomitante cardiopatia [classe New York Heart Association (NYHA) II-III-IV] o con angina instabile, pazienti che abbiano avuto infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi, e/o con ipertensione non controllata o versamento pericardio. - Documentate metastasi cerebrali a meno che il paziente non abbia completato trattamento locale per lesioni secondarie al sistema nervoso centrale e non abbia assunto steroidi almeno nelle 2 settimane prima dell'arruolamento.

Studio di fase II di cetuximab in combinazione con cisplatin-docetaxel nel trattamento chemioterapico di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: analisi dell'attività basata su markers biologici

	<ul style="list-style-type: none"> - Storia di precedenti neoplasie negli ultimi 5 anni eccetto il carcinoma spino-cellulare della cute o il carcinoma <i>in situ</i> della cervice. - Trattamento con altri farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti l'inclusione in studio. - Trattamento concomitante con qualsiasi farmaco antineoplastico. - Sensibilità nota ai farmaci in studi o a farmaci con simile struttura chimica. 										
<u>Somministrazione dei farmaci in studio</u>	<p>I pazienti saranno registrati per ricevere:</p> <p>Cetuximab 400 mg/m² e.v. alla prima infusione, successivamente 250 mg/m² e.v. settimanale e Cisplatino 75 mg/m² e Docetaxel 75 mg/m² e.v. il giorno 1 ogni 21 giorni</p>										
<u>Durata del trattamento</u>	<p>Il trattamento sarà ripetuto ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli in assenza di progressione di malattia, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente. I pazienti che non saranno progrediti dopo 6 cicli potranno proseguire il solo cetuximab in monoterapia fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente</p>										
<u>Criteri di valutazione</u>	<p>La valutazione delle lesioni verrà effettuata secondo i criteri RECIST prima dell'entrata in studio e ogni 2 cicli. La conferma di una risposta obiettiva dovrà essere eseguita non prima di 4 settimane dalla documentazione della risposta</p> <p>La tossicità verrà indagata dopo ogni ciclo tramite:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ esame fisico, comprendente valutazione del PS e del peso; ◆ emocromo; ◆ esami biochimici; ◆ raccolta degli eventi avversi (AEs) secondo il Common Terminology Criteria for Adverse Event version 3.0 (CTCAE) http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf 										
<u>Considerazioni statistiche</u>	<p>Si tratta di uno studio di fase II non randomizzato dove tutti i possibili pazienti saranno arruolati e trattati con cetuximab-cisplatino-docetaxel. L'obiettivo primario dello studio è il tasso di risposta (RR). La proporzione di pazienti che avranno ottenuto una risposta obiettiva (RC+RP) verrà confrontata tra i due gruppi caratterizzati rispettivamente da un genotipo FcγR favorevole e da un genotipo FcγR sfavorevole (30% e 70% della popolazione) Data H0 in cui la RR sia uguale nei due gruppi, assumendo un tasso di risposta atteso del 36%, un totale di 203 pazienti (61 con genotipo favorevole, 142 con genotipo sfavorevole), con un valore di errore alpha di 0.05 (due code), il potere dello studio potrà variare dal 72% al 97% in accordo con varie ipotesi alternative, come mostrato nella seguente tabella:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Genotipo FcγR favorevole (N=142) RR</th> <th>Genotipo FcγR sfavorevole (N=61) RR</th> <th>Δ</th> <th>OR</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30%</td> <td>50%</td> <td>+20%</td> <td>2.33</td> <td>72%</td> </tr> </tbody> </table>	Genotipo FcγR favorevole (N=142) RR	Genotipo FcγR sfavorevole (N=61) RR	Δ	OR	Power	30%	50%	+20%	2.33	72%
Genotipo FcγR favorevole (N=142) RR	Genotipo FcγR sfavorevole (N=61) RR	Δ	OR	Power							
30%	50%	+20%	2.33	72%							

Studio di fase II di cetuximab in combinazione con cisplatino-docetaxel nel trattamento chemioterapico di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: analisi dell'attività basata su markers biologici

	29%	52.3%	+23.3%	2.68	85%
	28%	54.6%	+26.6%	3.09	93%
	27%	57%	+30%	3.58	97%
<u>Follow-up</u>	Il follow-up è il periodo di tempo da 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di trattamento fino all'evidenza di progressione di malattia o all'analisi finale o alla morte. Le informazioni sulla sopravvivenza saranno raccolte ogni 2 mesi fino al decesso del paziente o fino all'analisi finale.				
<u>Studi ancillari</u>	Lo status di EGFR (espressione proteica e mutazioni geniche) e le mutazioni del gene K-ras saranno determinate nel tessuto tumorale e su campioni di sangue.				