



PROTOCOL GIR1

Sunitinib either before or after cytoreductive nephrectomy
Phase II trial in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

SINOSI PROTOCOLLO GIR1	
TITOLO	Sunitinib precedente e successivo o solo successivo a Nefrectomia Citoriduttiva, Studio di fase II che coinvolge pazienti affetti da carcinoma renale metastatico.
EUDRACT	2007-005977-67
VERSIONE DEL PROTOCOLLO	Versione 1
FASE DELLO STUDIO	Fase II
SOGGETTI	I pazienti con carcinoma renale metastatico non trattato precedentemente con nefrectomia e terapia sistemica. Pazienti target N = 110; 55 pazienti valutabili nel braccio prechirurgico (19 durante il primo stadio e 36 durante il secondo stadio).
OBIETTIVI	<p>Obiettivo primario: valutare nel braccio prechirurgico e comparare al braccio standard :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'attività (grado di risposta)- la sicurezza <p>Obiettivo secondario: valutare e comparare</p> <ul style="list-style-type: none">- il tempo di progressione della malattia (TTP)- la durata della risposta al trattamento- il tempo di sopravvivenza complessivo (OS)
PROGETTO DELLO STUDIO	<p>Si tratta di uno studio randomizzato di fase II con un braccio sperimentale (Sunitinib somministrato prima della nefrectomia citoriduttiva) ed un braccio standard (nefrectomia citoriduttiva seguita da sunitinib) che servirà da braccio di controllo per l'interpretazione dei risultati nel braccio sperimentale.</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Braccio A: Nefrectomia seguita da Sunitinib. Vengono somministrati oralmente 50 gr di Sunitinib al giorno in cicli di 6 settimane di terapia giornaliera per 4 settimane, seguite da due settimane di interruzione.• Braccio B: Sunitinib precedente la nefrectomia. Vengono somministrati oralmente 50 gr di Sunitinib al giorno in cicli di 6 settimane di terapia giornaliera per 4 settimane, seguite da due settimane di interruzione, per 2 cicli (12 settimane). Tutti i pazienti si sottoporranno a nefrectomia dopo il completamento della cura di un ciclo di due settimane. <p>In entrambi i gruppi, i pazienti che presentano una stabilizzazione o una regressione della malattia continuano a ricevere Sunitinib per via orale fino ad un anno in assenza di progressione della malattia o di tossicità inaccettabile. Alcuni pazienti possono continuare la cura per un periodo superiore ad un anno a discrezione dello sperimentatore. Dopo il completamento della terapia dello studio, i pazienti vengono</p>

	seguiti ogni 2 mesi.
METODI STATISTICI E DETERMINAZIONE DELLE DIMENSIONI DEL CAMPIONE	<p>Verrà applicato il test di Simon a due fasi nel braccio sperimentale in base ai seguenti parametri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. P0 (la maggiore probabilità di risposta che, qualora fosse vera, implica che l'attività terapeutica non giustifica ulteriori sperimentazioni sul farmaco): 15%. 2. P1 (La probabilità di risposta ottimale che, se vera, implica che l'attività terapeutica non giustifica ulteriori sperimentazioni sul farmaco) 30%. 3. α (la probabilità consentita nel consigliare ulteriori studi sul farmaco avente una percentuale di risposta pari o inferiore a P0): 0.05. 4. β (la probabilità accettata nel rifiutare ulteriori studi sul farmaco che presenta una percentuale di risposta almeno pari a P1): 0.20. <p>Con i parametri sopra riportati, le dimensioni del campione totale per il braccio sperimentale saranno di 55 pazienti eleggibili/valutabili, verranno incrementati di altri 19 durante il primo stadio e di 36 durante il secondo stadio. Nel caso in cui si riscontrasse un numero di risposte inferiori o pari a 3 durante il primo stadio, lo studio verrebbe sospeso anticipatamente. Qualora si verificassero risposte pari o inferiori a 12 verso la fine dello studio, non verrebbero giustificate ulteriori sperimentazioni sul farmaco.</p> <p>Lo stesso numero di pazienti pianificato per il braccio sperimentale sarà assegnato alla terapia standard tramite randomizzazione.</p> <p>La percentuale di risposte osservate nei pazienti trattati nel braccio standard servirà da controllo per interpretare il risultato ottenuto nel braccio sperimentale. In base ai dati disponibili, nel braccio standard è prevista una percentuale di risposta pari al 30%.</p> <p>Il riscontrarsi di una maggiore o minore percentuale di risposta sarà interpretato come la dimostrazione di una selezione negativa o positiva della popolazione dei pazienti.</p> <p>Tale considerazione sarà utilizzata per discutere sul risultato ottenuto nel braccio sperimentale in base al suggerimento dato da Herson e Carter (vedi referenze Protocollo).</p> <p>La safety verrà analizzata in modo descrittivo (distribuzione degli eventi avversi e della tossicità) in ciascun braccio.</p>
NUMERO DI CENTRI	Trattasi di studio clinico multicentrico Il numero totale di centri partecipanti è fissato ad un massimo di 50.
CRITERI DI SELEZIONE	Criteri di inclusione: <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprovata diagnosi di Carcinoma Renale Metastatico 2. Tumore misurabile (secondo i criteri RECIST) 3. Eleggibilità per nefrectomia citoreducente <ul style="list-style-type: none"> • Il tumore primario è considerato adatto per una totale asportazione chirurgica ed è in attesa dell'intervento. I pazienti con trombosi della vena cava inferiore al di sotto delle vene epatiche non sono esclusi dallo studio. 4. Nessuna precedente chirurgia per Carcinoma Renale



PROTOCOL GIR1

Sunitinib either before or after cytoreductive nephrectomy
Phase II trial in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

	<p>Metastatico</p> <ol style="list-style-type: none">Età ≥ 18ECOG Performance Status 0-1Adeguati valori di: ematologia, coagulazione, epatici, amilasi e lipasi, funzione renale e cardiacaFirma del consenso informato <p>Criteri di Esclusione</p> <ol style="list-style-type: none">Precedente terapia per Carcinoma Renale Metastatico (chemioterapia, ormono-terapia, interferone, interleukina-2, lymphocyte-activated killer cells o altri modificatori della risposta biologica)Pazienti che richiedono immediata nefrectomia per condizioni cliniche avversePresenza di metastasi cerebrali sintomaticheStoria clinica di ipertensione non farmaco-controllata e/o rilevanti eventi clinici a livello cardiovascolare/malattia cardiovascolare nei precedenti 12 mesiPrecedente carcinoma nella storia clinica tuttora presente o paziente libero da tumore da meno di 5 anni o paziente non adeguatamente trattato per tumore basalipoide della cute, tumore squamoso della cute o carcinoma in situ della cervice.
FARMACO SPERIMENTALE	Sunitinib (compresse da 50 mg)
TRATTAMENTO, DOSAGGIO E DURATA DELLO STUDIO	<p>Braccio A: Nefrectomia seguita da Sunitinib. Vengono somministrati oralmente 50 mg di Sunitinib al giorno in cicli di 6 settimane di terapia giornaliera per 4 settimane, cui fanno seguito 2 settimane di interruzione. La terapia verrà somministrata fino all'avanzamento della malattia o alla chiusura anticipata dello studio.</p> <p>Braccio B: Sunitinib seguita da Nefrectomia. Vengono somministrati 50 mg di Sunitinib al giorno in cicli di 6 settimane di terapia giornaliera per 4 settimane, cui fanno seguito 2 settimane di interruzione, per 2 cicli (12 settimane). Tutti i pazienti si sottoporranno a nefrectomia dopo il completamento del ciclo di terapia di 12 settimane. Successivamente, la cura verrà somministrata in cicli di 6 settimane di terapia giornaliera per 6 settimane, cui fanno seguito 2 settimane di interruzione fino all'avanzamento della malattia o alla chiusura anticipata dello studio.</p>



PROTOCOL GIR1

Sunitinib either before or after cytoreductive nephrectomy
Phase II trial in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

PARAMETRI PRINCIPALI DELL'ATTIVITÀ	<ul style="list-style-type: none">• Incidenza di risposta del tumore oggettivo e globale (risposta completa, risposta parziale, malattia stabile e malattia progressiva) in base ai criteri RECIST. Il tempo di progressione (TTP) sarà misurato a partire dal primo giorno di terapia fino a quando si osserva per la prima volta il progredire della malattia o il decesso dovuto a qualsiasi causa oppure dall'ultima data in cui fosse riconosciuta la sopravvivenza del paziente o l'assenza dell'avanzamento della malattia.• La sopravvivenza complessiva (OS) verrà stimata nel tempo che intercorre tra il primo giorno di cura e la data del decesso o nell'ultima data in cui fosse riconosciuta la sopravvivenza del paziente.
PARAMETRI PRINCIPALI DI SICUREZZA	<ul style="list-style-type: none">• Parametri di laboratorio ed eventi avversi.• Tutta la tossicità verrà valutata in conformità ai criteri di terminologia comune per gli eventi avversi dell' National Cancer Institute, versione 3.0 (NCI- CTCAE v3.0) (Appendice IV).
PROCEDURE DELLO STUDIO:	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione a tempo zero: verrà eseguita tramite esame clinico, anamnesi, biochimica ed analisi complete del sangue e delle urine, esami di diagnostica strumentale• Al primo giorno di ogni ciclo (ogni 6 settimane) verrà effettuata un'analisi biochimica completa del sangue e delle urine, esame clinico e valutazione della tossicità.• L'esame del sangue verrà effettuata nel 1°, 8° e 15° giorno di ogni ciclo• Durante il trattamento - Ogni 6 settimane (1 ciclo) verrà effettuato un ECG• Valutazione dello stadio oncologico: verrà eseguita nel 1° giorno del ciclo 1-2 e successivamente ogni 12 settimane utilizzando la stessa tecnica eseguita a tempo zero• Per il braccio B la valutazione dello stadio oncologico sarà eseguita anche prima e dopo la nefrectomia citoreducente• Alla fine dello studio (28 giorni dopo l'ultima dose) verranno effettuate analisi complete del sangue e delle urine, valutazioni dello stadio oncologico e follow-up per ciascun evento avverso non risolto• Follow up a lungo termine - ogni 2 mesi verrà effettuata la valutazione della sopravvivenza
DURATA DELLO STUDIO	Da gennaio 2008 a gennaio 2011 Periodo di reclutamento: 2 anni Follow-up: 1 anno