



GEIS-32

PROTOCOLLO

Titolo

Studio di fase II in aperto su pazopanib in monoterapia in pazienti affetti da tumore fibroso solitario o condrosarcoma mixoide extrascheletrico, in fase avanzata di malattia (malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica).

Numero di protocollo: GEIS-32
Numero EudraCT: 2013-005456-15

Versione del protocollo: 1.1 of March 13th 2014

**Sponsor internazionale: Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)
Sponsor in Italia: Italian Sarcoma Group ISG)**

Sperimentatori Coordinatori in Spagna:

- Dr. Josefina Cruz – Hospital Universitario de Canarias
- Dr. Javier Martín – Hospital Universitari Son Espases

Sperimentatori Coordinatori in Italia:

- Dr. Silvia Stacchiotti – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Sperimentatori Coordinatori in Francia:

- Prof. Jean-Yves Blay – Centre Léon Bérard

Coordinatori della Ricerca Traslazionale

- Dr. Silvia Stacchiotti – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
- Dr. Enrique de Álava – Hospital Universitario Virgen del Rocío

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e non possono rivelate ad altre persone senza autorizzazione scritta dello sperimentatore, ad eccezione di quelle necessarie all'ottenimento del consenso informato dei pazienti che dovranno ricevere il trattamento oggetto di studio, in aggiunta alle autorità sanitarie, ai comitati etici e a tutti i professionisti coinvolti nella conduzione dello studio.

1. RIASSUNTO DELLO STUDIO

Titolo dello Studio	Studio di fase II in aperto su pazopanib in monoterapia in pazienti affetti da tumore fibroso solitario o condrosarcoma mixoide extrascheletrico, in fase avanzata di malattia (malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica).
Numero di Protocollo	GEIS-32
Numero EudraCT	2013-005456-15
Disegno dello Studio	Studio di fase II, in aperto, non randomizzato, internazionale, multicentrico, sull' utilizzo di pazopanib in pazienti affetti da tumore fibroso solitario o condrosarcoma mixoide extrascheletrico, in fase avanzata di malattia (malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica).
Promotore in Italia	Italian Sarcoma Group (ISG) Via di Barbiano 1/10 40136, Bologna www.grupogeis.org
Promotore Interazionale	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) Velázquez, 7, 3 rd Floor 28001, Madrid, Spain www.grupogeis.org
Coordinatori dello studio	Parte Clinica: <ul style="list-style-type: none"> • Corte del tumore fibroso solitario: Dr. Josefina Cruz (Hospital Universitario de Canarias) & Dr. Javier Martín (Hospital Universitari Son Espases) • Corte del condrosarcoma mixoide extrascheletrico: Dr. Silvia Stacchiotti (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) Ricerca Traslazionale: <ul style="list-style-type: none"> • Silvia Stacchiotti (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) • Enrique de Álava (Hospital Universitario Virgen del Rocío)
Coordinatori per le single nazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Italia: Silvia Stacchiotti (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) • Spagna: Josefina Cruz (Hospital Universitario de Canarias) & Javier Martín (Hospital Universitari Son Espases) • Francia: Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard)
Obbiettivi	<i>Obbiettivi primari</i> <ul style="list-style-type: none"> • Frequenza di risposte obbiettive (objective response rate -ORR) intese come la somma delle risposte complete (CR) e delle risposte parziali (PR) , in pazienti con diagnosi di tumore fibroso solitario o di condrosarcoma mixoide extrascheletrico, in fase avanzata di malattia (localmente avanzata non resecabile o metastatica). La risposta verrà valutata utilizzando rispettivamente i criteri di risposta Choi e RECIST 1.1..

	<p><i>Obiettivi secondari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS) mediana • Sopravvivenza globale (overall survival: OS). • Beneficio clinico (clinical benefit CBR) definito come percentuale di pazienti con risposta completa o parziale o stabilità di malattia di durata pari o superiore ai 6 mesi dall'inizio del trattamento. • Profilo di sicurezza a lungo termine, in accordo al CTCAE 4.0. <p><i>Obiettivi dello studio traslazionale</i></p> <p>Corte dei Pazienti tumore fibroso solitario (TFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisione centralizzata della diagnosi con valutazione immunohistochimica di STAT6 • Profilo sierico mediante valutazione di alcune citochine circolanti , come possibili indicatori di risposta al trattamento con pazopanib. Per l'analisi delle 12 citochine verrà utilizzata la tecnica Liminex [VEGF-A, PlGF-1, SDF-1 alpha (CXCL12), TNF alpha, IL-8, IL-6, PDGF-beta, HGF, E-Selectine, ICAM1, MMP-9 e FGFb]. • Valutare il profilo dei marcatori angiogenici nel tumore primario. La densità dei microvasi (MVD) e il pathway VEGF/PDGF verrà valutato tramite l'espressione di IHQ. In particolare verrà studiato se vi è una correlazione tra la loro e la prognosi ed il loro ruolo quali possibili fattori predittivi della risposta a pazopanib (risposta, PFS e OS) • Nei pazienti che dispongono di una biopsia pre e post trattamento potranno inoltre essere valutati i marcatori farmacodinamici (MVD, VEGF/PDGF) e la loro modulazione prima e dopo terapia con pazopanib <p>Corte del Condrosarcoma Mixoide Extrascheletrico (CME):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisione centralizzata della diagnosi comprensiva di l'analisi FISH analisi e/o RT-PCR per la ricerca del riarrangiamento di NR4A3, e dei suoi partners (EWSR1, TAF15, altri). • Espressione e il profilo di attivazione dei target angiogenici nel tumore primitivo (VEGFR, PDGFR, RET, MCSR1) mediante immunohistochimica, pRTK array e IP/WB
<p>Malattia in studio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tumore Fibroso Solitario (TFS) • Condrosarcoma Mixoide Extrascheletrico (CME)
<p>Popolazione</p>	<p>Pazienti affetti da Tumore Fibroso Solitario e Condrosarcoma Mixoide Extrascheletrico in fase avanzata di malattia (malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica).</p>
<p>Dimensione del Campione</p>	<p>70 pazienti: 46 pazienti nel primo gruppo (TFS) e 24 nel secondo gruppo (CME)</p>

Trattamento	Pazopanib 800 mg/die (2x400 mg/die o 4x200 mg/die), somministrato come agente singolo, sino a progressione di malattia, o tossicità, o ritiro del consenso da parte del paziente o decisione dello sperimentatore.																
Informazione sul farmaco in studio	Il farmaco in studio (IMP) è PAZOPANIB CLORIDRATO (codice GW786034B) fornito in compresse rivestite da 400 mg e 200 mg.																
Criteri di Inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Firma del consenso informato scritto prima dell'avvio delle procedure o delle valutazioni studio-specifiche. Il consenso informato deve essere ottenuto prima dell'avvio della fase di screening. Le procedure condotte come normale pratica della gestione clinica del paziente (es. ematologia, valutazioni radiografiche...) ed ottenute prima della firma del consenso informato, possono essere utilizzate per la fase di screening o basale, qualora queste procedure siano state condotte come richiesto dal protocollo. 2. Diagnosi istologica di tumore fibroso solitario (gruppo 1) o condrosarcoma mixoide extrascheletrico (gruppo 2) confermata da revisione patologica centralizzata. Blocchetti del tumore in paraffina debbono essere disponibili e forniti per tutti i pazienti arruolati per l'analisi dei biomarcatori allo screening e, dove possibile, a fine trattamento con pazopanib. 3. Pazienti con tumore avanzato, localmente avanzato o metastatico; pazienti con malattia avanzata candidabili alla resezione completa, possono essere inclusi. In assenza di progressione di malattia, questi pazienti debbono essere trattati con pazopanib per almeno 6 mesi. 4. Età ≥ 18 di anni. 5. Per i pazienti che hanno ricevuto precedenti terapie antitumorali, deve essere dimostrata una progressione di malattia entro 6 mesi prima dall'arruolamento. 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status di 0-2. 7. Malattia misurabile secondo i criteri Choi (TFS) e secondo RECIST 1.1 (CME). I pazienti debbono avere almeno una lesione misurabile (in area non precedentemente irradiata). Se la sola lesione misurabile è localizzata in un'area precedentemente irradiata, deve essere documentata una progressione di malattia avvenuta dopo la radioterapia nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. 8. Non oltre 4 linee di chemioterapia per la malattia metastatica . 9. Normale capacità di deglutire e assumere il farmaco per via orale. 10. Adeguata funzionalità d'organo definite come nella tabella sottostante: <p>Tabella 1: Definizione di adeguata funzione di organo</p> <table border="1" data-bbox="419 1749 1406 2029"> <thead> <tr> <th>Sistema</th> <th>Valori di laboratorio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Ematologico</td> </tr> <tr> <td>Conta assoluta dei neutrofili (ANC)</td> <td>≥1.5 X 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Emoglobina^a</td> <td>≥9 g/dL (5.6 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>Piastrine</td> <td>≥100 X 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Tempo di Protrombina (PT) o INR^b</td> <td>≤1.2 X LSN (limite superiore di normalità)</td> </tr> <tr> <td>Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)</td> <td>≤1.2 X LSN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Epatico</td> </tr> </tbody> </table>	Sistema	Valori di laboratorio	Ematologico		Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	≥1.5 X 10 ⁹ /L	Emoglobina ^a	≥9 g/dL (5.6 mmol/L)	Piastrine	≥100 X 10 ⁹ /L	Tempo di Protrombina (PT) o INR ^b	≤1.2 X LSN (limite superiore di normalità)	Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	≤1.2 X LSN	Epatico	
Sistema	Valori di laboratorio																
Ematologico																	
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	≥1.5 X 10 ⁹ /L																
Emoglobina ^a	≥9 g/dL (5.6 mmol/L)																
Piastrine	≥100 X 10 ⁹ /L																
Tempo di Protrombina (PT) o INR ^b	≤1.2 X LSN (limite superiore di normalità)																
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	≤1.2 X LSN																
Epatico																	

	<table border="1"> <tr> <td>Bilirubina Totale</td> <td>≤1.5 X LSN</td> </tr> <tr> <td>Alanina aminotransferasi (ALT) and Aspartato aminotransferasi (AST)^c</td> <td>≤2.5 X LSN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Renale</td> </tr> <tr> <td>Creatininemia</td> <td>≤1.5 mg/dL (133 μmol/L)</td> </tr> <tr> <td>O se >1.5 mg/dL: Clearance della creatinina calcolata (Cl_{CR})</td> <td>≥30 mL/min to ≥50 mL/min</td> </tr> <tr> <td>Rapporto Proteine/ Urinarie Clearance della Creatinina (UPC)^d</td> <td><1</td> </tr> <tr> <td>O proteine nelle 24 ore nelle urine</td> <td><1g</td> </tr> </table> <p>a. I pazienti non debbono avere ricevuto trasfusioni nei 7 giorni precedenti alle valutazioni di screening. b. Pazienti che ricevono terapia anticoagulante sono eleggibili se il loro INR è stabile ed è entro il range raccomandato per il tipo di anticoagulante assunto. c. Il concomitante rialzo di bilirubina e AST/ALT oltre 1.0 x LSN (Limite Superiore di Normalità) non è permesso. d. Se UPC ≥1, allora le proteine urinarie nelle 24 hr debbono essere valutate. I pazienti, per essere eleggibili, debbono avere un valore di proteinuria nelle 24 ore <1 g. L'utilizzo di dipstick per la valutazione della funzionalità renale non è accettabile.</p> <p>11. Donne potenzialmente fertili debbono avere un test di gravidanza negativo effettuato sul siero o sulle urine, entro 7 giorni prima dell'inizio del trattamento. Tutti i pazienti (sia maschi che femmine) debbono acconsentire all'utilizzo di un efficace metodo contraccettivo, come definito nel protocollo.</p> <p>12. La Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF) deve essere superiore al limite inferiore di normalità (definito per singolo istituto) valutato mediante Ecocardiogramma o MUGA.</p>	Bilirubina Totale	≤1.5 X LSN	Alanina aminotransferasi (ALT) and Aspartato aminotransferasi (AST) ^c	≤2.5 X LSN	Renale		Creatininemia	≤1.5 mg/dL (133 μmol/L)	O se >1.5 mg/dL: Clearance della creatinina calcolata (Cl _{CR})	≥30 mL/min to ≥50 mL/min	Rapporto Proteine/ Urinarie Clearance della Creatinina (UPC) ^d	<1	O proteine nelle 24 ore nelle urine	<1g
Bilirubina Totale	≤1.5 X LSN														
Alanina aminotransferasi (ALT) and Aspartato aminotransferasi (AST) ^c	≤2.5 X LSN														
Renale															
Creatininemia	≤1.5 mg/dL (133 μmol/L)														
O se >1.5 mg/dL: Clearance della creatinina calcolata (Cl _{CR})	≥30 mL/min to ≥50 mL/min														
Rapporto Proteine/ Urinarie Clearance della Creatinina (UPC) ^d	<1														
O proteine nelle 24 ore nelle urine	<1g														
Criteri di Esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Precedente diagnosi di tumore, con l'eccezione di pazienti che hanno avuto altra neoplasia e che siano liberi da malattia da almeno 10 anni o che hanno avuto una resezione completa di tumore epiteliale diverso da melanoma o che sono stati trattati con successo per un carcinoma in situ. 2. Metastasi a livello del sistema nervoso centrale, con eccezione dei pazienti che sono stati precedentemente pre-trattati per metastasi al SNC (chirurgia ± radioterapia, radiocirurgia o coltello gamma) e che presentano entrambi i seguenti requisiti: a) sono asintomatici e b) non necessitano di terapia con steroidi o con anticonvulsivanti enzima-induttori nei 6 mesi precedenti. 3. Pazienti che hanno già ricevuto agenti antiangiogenetici. 4. Anormalità gastrointestinali clinicamente significative che possono aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale, inclusi, ma non limitati: <ul style="list-style-type: none"> • Ulcera peptica attiva • Lesione(i) metastatiche note a livello intraluminale con rischio di sanguinamento • Malattia infiammatoria intestinale (es. Colite ulcerativa, Morbo di Chron), o altre condizioni gastrointestinali che possono aumentare il rischio di perforazione. • Storia di fistola/e addominale, perforazione gastrointestinale, o ascesso intra-addominale nei 28 giorni precedenti l'inizio del trattamento <p>Anormalità gastrointestinali clinicamente significative che possono influenzare l'assorbimento del farmaco in studio, incluse, ma non limitate a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da malassorbimento • Resezione maggiore dello stomaco o dell'intestino tenue 5. Intervallo QT corretto > 480 msec 														

	<p>6. Storia di uno o più delle seguenti condizioni cardiovascolari nei precedenti 6 mesi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Angioplastica cardiaca o inserzione di stent• Infarto Miocardico• Angina Instabile• Chirurgia per impianto di bypass artero-coronarico• Malattia vascolare periferica sintomatica• Scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA II, III o IV (New York Heart Association) <p>7. Ipertensione scarsamente controllata [definita come un valore di pressione sistolica ≥ 140 mmHg o di pressione diastolica ≥ 90 mmHg]. L'inizio o l'aggiustamento di una terapia antipertensiva prima dell'ingresso in studio è permessa. Dopo l'inizio o l'aggiustamento della terapia antipertensiva, la pressione sanguigna deve essere rimisurata 3 volte ad intervalli di circa 2 minuti. La media di questi 3 valori deve essere calcolata sia per la pressione sistolica (SBP) che per quella diastolica (DBP) ed il rapporto delle medie SBP/DBP deve essere $< 140/90$ mmHg (o $150/90$ mm Hg) affinché il paziente possa partecipare allo studio.</p> <p>8. Storia di malattia cerebrovascolare, incluso l'attacco ischemico transitorio (TIA), embolia polmonare o trombosi venosa profonda (DVT) non trattata nei precedenti 6 mesi. I pazienti con recente trombosi venosa profonda che sono in trattamento con anticoagulanti da almeno 6 settimane, sono eleggibili.</p> <p>9. Chirurgia maggiore o trauma nei 28 giorni precedenti la prima dose di farmaco sperimentale e/o presenza di ferite non rimarginate, fratture o ulcere (l'inserzione di catetere o procedure similari non sono considerate come chirurgia maggiore).</p> <p>10. Evidenza di sanguinamento attivo o diatesi sanguinanti.</p> <p>11. Lesioni endobronchiali note e/o lesioni infiltranti a livello dei vasi polmonari maggiori che possono aumentare il rischio di emorragia polmonare. Le lesioni infiltranti i vasi polmonari maggiori (contigue al tumore e ai vasi) sono escluse; tuttavia la presenza di tumore che tocca, ma non è infiltrante i vasi, è accettabile (si raccomanda fortemente l'esecuzione di una TAC con mezzo di contrasto per la valutazione di questo tipo di lesioni).</p> <p>12. Recente emottisi ($\geq \frac{1}{2}$ ad un cucchiaino da tè di sangue) nelle 8 settimane precedenti la prima dose di farmaco</p> <p>13. Ogni pre-esistente severa e/o instabile condizione medica, psichiatrica o di altro tipo, che possa interferire con la sicurezza del paziente, con la possibilità di fornirgli il consenso informato, o l'aderenza alle procedure dello studio.</p> <p>14. Impossibilità o mancata volontà a sospendere l'utilizzo di farmaci non consentiti dallo studio come elencato nel protocollo per almeno 14 giorni o 5 volte l'emivita del farmaco (a seconda di quale periodo sia più lungo) prima dell'assunzione della prima dose di farmaco sperimentale e nel corso dello studio.</p> <p>15. Trattamento con qualsiasi delle seguenti terapie anti-tumorali:</p> <ul style="list-style-type: none">• Radioterapia, chirurgia o embolizzazione del tumore nei 28 giorni precedenti la prima dose di pazopanib o• Chemioterapia, immunoterapia, terapia biologica, terapia sperimentale od ormonale nei 14 giorni o 5 volte l'emivita del farmaco (a seconda di quale periodo sia più lungo) precedenti la prima dose di pazopanib
--	---

	<p>16. Somministrazione di qualsiasi farmaco sperimentale non oncologico nei 30 giorni o 5 volte l'emivita del farmaco (a seconda di quale periodo sia più lungo) prima di ricevere la prima dose di farmaco in studio.</p> <p>17. Ogni tossicità relativa alla precedente terapia anti-tumorale maggiore di Grado 1 (fatta eccezione della anemia, vedi tabella 1 sotto) e/o che sia in progressione di severità, con esclusione dell'alopecia.</p> <p>18. Avere una nota immediata o ritardata reazione da ipersensibilità o idiosincrasia nei confronti dei farmaci chimicamente correlati a pazopanib.</p>										
<p>Procedure di studio</p>	<p>Sezione nel protocollo</p>	<p>Stadio dello Studio >></p>	<p>PRE-TRATTAMENTO</p>	<p>TRATTAMENTO</p>					<p>FINE TRATTAMENTO</p>		
		<p>Screening (≤ 28 gg dall'inizio trattamento)</p>	<p>Settimana 0 Giorno 1</p>	<p>Settimana 1 Giorno 8</p>	<p>Settimana 2 Giorno 15</p>	<p>Ogni 4 settimane</p>	<p>Ogni 4 settimane</p>				
	<p>7.2</p>	<p>Informazione al paziente e Consenso informato</p>									
		<p>Informativa al paziente</p>	<p>X (pre-screening)</p>								
		<p>Consenso Informato</p>	<p>X (pre-screening)</p>								
	<p>7.3</p>	<p>Procedure di Eleggibilità e di arruolamento</p>									
		<p>Assegnazione del numero di screening</p>	<p>X</p>								
		<p>Revisione istologica centralizzata</p>	<p>X</p>								
		<p>Conferma di eleggibilità</p>	<p>X</p>								
		<p>Arruolamento del paziente</p>	<p>X</p>								
	<p>7.4</p>	<p>Valutazioni Cliniche</p>									
		<p>Dati demografici ed anamnesi</p>	<p>X</p>								
		<p>ECOG⁽¹⁾</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>			<p>X</p>	
	<p>7.5</p>	<p>Valutazioni di Laboratorio (+/- 3 giorni)</p>									
		<p>Biochimica⁽²⁾</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X⁽³⁾</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	
		<p>Ematologia</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	
		<p>Test di coagulazione</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>				
		<p>Analisi delle urine per proteinuria (UPC)</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>				
		<p>Test di funzione tiroidea</p>	<p>X</p>					<p>X⁽⁴⁾</p>			
		<p>Test di Gravidanza⁽⁵⁾</p>	<p>X</p>							<p>X</p>	
	<p>7.6</p>	<p>Valutazioni di Sicurezza</p>									
		<p>Esame fisico</p>	<p>X</p>				<p>X⁽⁶⁾</p>			<p>X</p>	
		<p>Segni Vitali</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X⁽⁷⁾</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>	
	<p>Eventi Avversi</p>		<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>		
	<p>Farmaci Concomitanti</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>	<p>X</p>			<p>X</p>		
	<p>ECG</p>	<p>X</p>				<p>X⁽⁸⁾</p>					
	<p>LVEF</p>	<p>X</p>							<p>X</p>		
<p>7.7</p>	<p>Valutazioni di Efficacia</p>										
	<p>TAC/RMN torace-addome</p>	<p>X</p>					<p>X</p>		<p>X</p>		
	<p>Scitigrafia ossea (se clinicamente indicata)</p>	<p>X</p>	<p>Ogni 6 mesi fino a progression di malattia</p>								
	<p>Revisione radiologica centralizzata</p>								<p>X</p>		
<p>7.8</p>	<p>Farmaco Sperimentale</p>										
	<p>Dispensazione</p>		<p>X</p>			<p>X</p>					
	<p>Compliance al trattamento</p>					<p>X</p>			<p>X</p>		
<p>7.9</p>	<p>Raccolta di material biologico</p>										
	<p>Raccolta del blocco tumorale in paraffina</p>	<p>X⁽⁹⁾</p>							<p>X⁽¹⁰⁾</p>		
	<p>Raccolta ematica⁽¹¹⁾</p>	<p>X</p>							<p>X</p>		

- (1) ECOG performance status verrà valutato allo screening: 14 e 7 giorni prima dell'inizio della terapia sperimentale.
- (2) Monitoraggio della funzionalità epatica pre e post arruolamento. Test di monitoraggio sierico della funzionalità epatica: prima dell'inizio del trattamento con pazopanib. Settimane 3, 5, 7 e 9. Mese 3. Mese 4. Successivamente come clinicamente indicato. Monitoraggio periodico dovrà continuare dopo Mese 4.
- (3) Test per ipoglicemia
- (4) Test di funzionalità della tiroide (T4 e TSH) monitorati ogni 8 settimane dopo 6 mesi di trattamento.

	<p>(5) Test di gravidanza deve essere eseguito entro 7 giorni dalla prima somministrazione di farmaco sperimentale.</p> <p>(6) Esame fisico ogni 4 settimane fino a 6 mesi di trattamento e poi ogni 8 settimane dopo 8 mesi di trattamento.</p> <p>(7) Monitoraggio della sola pressione sanguigna (BP): La misurazione della BP deve essere effettuato a giorno 8+/-3 gg. La determinazione della BP può essere fatta con qualsiasi metodo (i.e. at a casa, o da un altro medico) purché il medico dello studio venga informato della misurazione e, in caso di anormalità, prenda le dovute azioni.</p> <p>(8) ECG: Ogni 4 settimane fino a 6 mesi di trattamento. Successivamente ogni 8 settimane fino al termine del trattamento.</p> <p>(9) Campioni di tessuto tumorale saranno raccolti prima del trattamento.</p> <p>(10) Pazienti selezionati per i quali una biopsia post-trattamento può essere eseguita.</p> <p>(11) Il siero verrà raccolto come descritto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entro 72 ore dall'inizio del trattamento (baseline). - Entro 72 ore dopo la risposta radiologica confermata. - Entro 72 ore dopo progressione di malattia confermata.
<p>Disegno dello studio e statistica</p>	<p>Studio clinico di fase II, non-randomizzato, multicentrico internazionale che prevede 2 coorti di Pazienti (Pazienti portatori di Tumore fibroso solitario –SFT- e di Condrosarcoma Mixoide Extrascheletrico – EMC).</p> <p>Lo studio coinvolge 8 centri in Spagna, 5 centri in Italia e 5 centri in Francia.</p> <p>I pazienti riceveranno pazopanib per via orale alla dose di 800 mg in modo continuativo. I pazienti continueranno a ricevere il trattamento fino a progressione di malattia, tossicità ritiro del consenso o decisione medica.</p> <p>Il disegno previsto per questo studio è quello di uno studio di fase II, in due stadi, secondo Simon.</p> <p>Per la prima coorte di pazienti, con diagnosi di tumore fibroso solitario si prevede che il primo stadio comprenda 18 pazienti. Nel caso vengano osservate meno di 8 risposte (secondo i criteri Choi) lo studio verrà chiuso e pazopanib verrà considerato non sufficientemente attivo. $P_0=0.40$, $P_1=0.60$; $\alpha=0.1$ and $\beta=0.1$. Se le risposte osservate saranno almeno 8, lo studio verrà esteso ad altri 28 pazienti (per un totale di 46 pazienti inseriti nello studio in questa coorte) . Per escludere l'ipotesi nulla sarà quindi necessario osservare 23 risposte (secondo i criteri Choi) su 46 pazienti complessivi.</p> <p>Per la seconda coorte di pazienti, con diagnosi di condrosarcoma mixoide extrascheletrico si prevede che il primo stadio comprenda 9 pazienti. Nel caso non venga osservata neppure una risposta (secondo RECIST) lo studio verrà chiuso e pazopanib verrà considerato non sufficientemente attivo. $P_0= 0.05$, $P_1= 0.25$, $\alpha=0.1$ e $\beta=0.1$. Se le risposte osservate saranno almeno 1, lo studio verrà esteso ad altri 15 pazienti (per un totale di 24 pazienti inseriti nello studio in questa coorte) . Per escludere l'ipotesi nulla sarà quindi necessario osservare almeno 3 risposte (secondo RECIST) su 24 pazienti complessivi.</p> <p>Per le variabili che seguono la distribuzione binomiale (es: il tasso di risposta) frequenza e percentuale saranno calcolate, insieme al loro corrispondente esatto intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>Per le variabili tempo all'evento (es: PFS o OS) verrà utilizzata la stima di Kaplan-Meier. Per l'analisi della riduzione del rischio e l'influenza di altre variabili nel tempo-all'evento , verrà applicato il modello di Cox</p> <p>Per correlare i marcatori farmacodinamici e i biomarcatori con la risposta clinica, verranno utilizzati metodi standard per il calcolo della regressione bivariata e multivariata</p>
<p>Obiettivi</p>	<p><i>Obiettivo Primario</i></p> <p>Percentuale di Risposte Obiettive (Objective response rate (ORR): La risposta verrà valutata secondo i criteri Choi e RECIST sulla/e lesione/i targets identificata/e al basale e seguita/e fino a progressione di malattia</p> <p><i>Endpoint Secondari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacia misurata dal tasso di sopravvivenza mediana libera da progressione

	<p>(PFS)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sopravvivenza Globale (OS) calcolata dall'inizio del trattamento fino alla data dell'exitus, per qualsiasi causa.• Beneficio Clinico (CBR) calcolato come la somma dei pazienti che hanno ottenuto una CR, PR o SD per almeno 6 mesi.• Profilo di sicurezza a lungo termine di pazopanib, valutato attraverso la determinazione del tipo di eventi avversi, della loro incidenza, della loro gravità, del tempo alla loro comparsa, la definizione della presenza di una correlazione causale con l'assunzione di pazopanib. La tossicità verrà classificata secondo i criteri NCI-CTCAE 4.0.
--	--