

	GEIS 40 Sinossi ITA-version	Giugno 2015
		V.01-14

PROMOTORE	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas)
TITOLO	Studio di fase II, multicentrico, non randomizzato, a braccio singolo sull'utilizzo di regorafenib in monoterapia in prima linea, per il trattamento di pazienti con GIST KIT/PDGFR Wild Type metastatico o non candidabili a chirurgia
CODICE DEL PROMOTORE	GEIS 40
CODICE DEL PROTOCOLLO	REGISTRI
PROJECT MANAGEMENT CENTER	CLINICAL RESEARCH CENTER-GEIS C/ Diego de Leon 47, 28006 Madrid (Spain) Tel: +34 644.289.162 / +34 912.866.807 Fax: +34 918.388.588 Project Manager : Melissa Fernandez Pinto melissa.crc@grupogeis.org Project Coordinator: Mamen Roncero mamen.crc@grupogeis.org
EUDRACT NUMBER	2015-001048-12
VERSIONE	1.1 del 2 Settembre 2015 (ITA version)
COORDINATORI NAZIONALI	<u>Spagna</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Javier Martín Broto. Grupo Español de Investigación en Sarcomas-GEIS (Spain) jmartin@mustbesevilla.org ○ Dr. Virginia Martinez Marín Hospital Universitario La Paz (Madrid) Virgimarin9@hotmail.com <u>Italia</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr. Elena Fumagalli Italia Sarcoma Group- ISG (Italy) Elena.Fumagalli@istitutotumori.mi.it
RESPONSABILI DELLA RICERCA TRASLAZIONALE	<u>SPAGNA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Irene Felipe (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) • Cristina Tous (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) • Cesar Serrano (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona) <u>ITALIA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dr Angelo Paolo Dei Tos (Istituto Nazionale Dei Tumori, Milan)
REVIEWER	<u>SPAGNA:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dr Ricardo Gonzalez (Hospital Virgen de la Macarena) • Radiologo – Dr Diana Hernandez Jover • Biologo Molecolare: Dr Jose Antonio Lopez Guerrero (IVO) <u>ITALIA:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patologo: Paolo Dei Tos (Istituto Nazionale Dei Tumori, Milan)
CENTRI PARTECIPANTI	Centri spagnoli: 10 Centri italiani: 8
TEMPISTICA	Attivazione dello studio: Settembre 2015 Periodo di arruolamento: 36 mesi Durata del follow up: 24 mesi (dopo l'ultimo paziente)

	GEIS 40 Sinossi ITA-version	Giugno 2015
		V.01-14

TIPO DI STUDIO	Studio di fase II, multicentrico, internazionale, non randomizzato, a braccio singolo sull'utilizzo di <i>regorafenib</i> in monoterapia in prima linea, per il trattamento di pazienti con GIST KIT/PDGFR Wild Type metastatico o non candidabili a chirurgia
IPOTESI DELLO STUDIO	Valutare la risposta tumorale e clinica del trattamento con <i>regorafenib</i> in monoterapia, in pazienti affetti da GIST KIT / PDGFR wild type metastatico o localmente avanzato, non operabile.
OBIETTIVI	<p>Primari</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasso di controllo della malattia (Disease Control Rate - DCR) <p>Secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sopravvivenza libera da progressione (PFS) ○ Sopravvivenza globale (OS) ○ Risposta secondo i criteri CHOI ○ Correlazioni con la ricerca traslazionale ○ Valutazione della risposta precoce mediante PET (se clinicamente indicato) ○ Profilo di sicurezza in accordo a CTCAE 4.03
POPOLAZIONE IN STUDIO	Pazienti adulti con GIST KIT/PDGFR Wild Type metastatico e/o non operabile.
NUMERO TOTALE DI PAZIENTI	33
CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	<p>Criteria di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consenso informato scritto prima dello svolgimento delle specifiche procedure e valutazioni previste dallo studio. Esiti di esami clinici di routine (ad esempio emocromo, test di imaging, ecc) ottenuti prima della firma del consenso informato possono essere utilizzate per lo screening purché queste procedure siano condotte come specificato nel protocollo. 2. Pazienti adulti ≥ 18 anni, maschi e femmine 3. Diagnosi istologica di GIST KIT/PDGFR wild-type, non operabile o metastatico (confermata dal laboratorio centralizzato). Dovrà essere fornito un blocchetto del campione di tumore in paraffina. 4. Precedente Analisi di mutazione negli esoni 11, 9, 13 e 17 del gene KIT e negli esoni 12 e 18 del gene PDGFR. 5. Malattia misurabile secondo i criteri RECIST. Una lesione precedentemente irradiata è eleggibile se misurabile secondo i criteri previsti e purché vi sia evidenza obiettiva di progressione prima dell'ingresso in studio. 6. Performance Status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 7. Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale valutata con i seguenti esami di laboratorio nei 7 giorni prima dell'inizio del trattamento: <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubina Totale ≤ 1.5 Limite Superiore di Normalità (LSN). E' consentito l'ingresso a pazienti con Sindrome di Gilbert documentata se la bilirubina totale è lievemente aumentata (≤ 6mg/dl). Alanina Aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) $\leq 3.0 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN per i soggetti con malattia che coinvolge il fegato) - Lipasi $\leq 1.5 \times$ LSN - Creatinemia $\leq 1.5 \times$ LSN - Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ≥ 30ml/mn/1.73 m² in accordo con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). - INR $\leq 1.5 \times$LSN e Tempo di Tromboplastina parziale (PTT) o (aPTT) $\leq 1.5 \times$LSN. Soggetti che sono in trattamento con terapia anticoagulante con eparina o warfarina possono partecipare allo studio purché dimostrino di non avere storia di anomalie relativamente a taliparametri.

Dovrà essere effettuata una valutazione almeno settimanale affinché i valori di INR e PTT, eventualmente alterati, si stabilizzino al livello dei valori pre-trattamento definiti come da pratica locale.

- Conta piastrinica $\geq 100.000\text{mm}^3$, emoglobina (Hb) ≥ 9.0 g/dL, conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$. Sono permesse emotrasfusioni per rispondere ai criteri di inclusione.
- Fosfatasi alcalina $\leq 2.5 \times \text{LSN}$ ($\leq 5 \times \text{LSN}$ per soggetti aventi coinvolgimento epatico).

8. Donne potenzialmente fertili e pazienti di sesso maschile devono acconsentire all'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo dal momento della firma del consenso informato fino almeno a 3 mesi dopo l'ultima assunzione di farmaco sperimentale.

Lo sperimentatore è tenuto ad informare il paziente sui metodi considerati adeguati per il controllo delle nascite. Vengono considerati come adeguati i metodi contraccettivi comunemente raccomandati per pratica clinica.

9. Donne potenzialmente fertili debbono avere test di gravidanza negativo sul sangue o urine effettuato entro al massimo 7 giorni prima dell'inizio della terapia. Il risultato negativo di questi test deve essere documentato prima dell'inizio del trattamento.

Criteri di esclusione

1. Precedente trattamento per la malattia in fase avanzata. I pazienti che hanno ricevuto imatinib in setting adiuvante per il trattamento del GIST, sono eleggibili se hanno mostrato ricaduta dopo un minimo almeno di 6 mesi dalla fine del trattamento con imatinib
2. Altro tipo di tumore, ad eccezione del GIST, nei 5 anni precedenti al ingresso in studio. Fanno eccezione il carcinoma in situ della cervice uterina trattato, carcinoma della pelle non melanoma, carcinoma superficiale della vescica Ta (Non Invasive tumor), e Tis (Carcinoma in situ)
3. Procedure chirurgiche maggiori, biopsia in aperto o altra ferita-trauma significativo, nei 28 giorni precedenti l'inizio del trattamento
4. Insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA ≥ 2
5. Angina instabile (sintomi di angina a riposo, insorgenza di angina nei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento) o infarto del miocardio (IM) nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio.
6. Aritmia cardiaca che richiede una terapia antiaritmica (l'impiego di beta-bloccanti o digossina è permesso).
7. Ipertensione non controllata (valori di pressione sistolica > 140 mmHg o diastolica > 90 mmHg, nonostante trattamento farmacologico).
8. Soggetti con feocromocitoma.
9. Eventi trombotici o embolici arteriosi quali attacco cerebrovascolare (incluso attacco ischemico transiente), o embolia polmonare nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio.
10. Eventi di trombosi venosa, quali trombosi venosa profonda nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio.
11. Infezione in corso di grado > 2 secondo NCI-CTCAE 4.03
12. Storia di infezione da virus dell'Immunodeficienza (HIV).
13. Soggetti con crisi convulsive che richiedono trattamento
14. Metastasi cerebrali sintomatiche o tumori ad interessamento meningeale.
15. Soggetti con storia di trapianto allogenico.
16. Soggetti con anamnesi o evidente diatesi emorragica. Qualsiasi emorragia o episodio di sanguinamento di grado ≥ 3 secondo CTCAE 4.03, nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento.
17. Ferite non rimarginate, ulcere o fratture ossee.

	GEIS 40 Sinossi ITA-version	Giugno 2015
		V.01-14

	<p>18. Insufficienza renale che richieda emodialisi o dialisi peritoneale</p> <p>19. Disidratazione di grado ≥ 1 secondo CTCAE 4.03</p> <p>20. Abuso di sostanze, o qualsiasi condizione medica, psicologica o sociale che possa interferire con la partecipazione del soggetto nello studio o nella valutazione dei risultati dello studio.</p> <p>21. Nota ipersensibilità al farmaco in studio, alla classe di farmaco o eccipienti utilizzate nella formulazione impiegata.</p> <p>22. Qualsiasi malattia o condizione medica instabili che possa mettere a repentaglio la sicurezza del soggetto o la sua capacità di essere compliant con le procedure e richieste dello studio</p> <p>23. Malattia polmonare interstiziale con segni e sintomi presenti al momento dello screening.</p> <p>24. Soggetti incapaci di deglutire farmaci per via orale</p> <p>25. Persistente proteinuria di grado 3 o superiore ($>3.5g/24hrs$) secondo la versione 4.03 NCI-CTCAE, misurata tramite rapporto proteina creatinina su campioni presi a caso</p> <p>26. Qualsiasi condizione di malassorbimento.</p> <p>27. Frazione di eiezione ventricolare sinistra LVEF $< 50\%$ or al di sotto del limite inferiore di normalità previsto dall'Istituto</p> <p>28. Versamento pleurico o ascite che causa una compromissione respiratoria (Dispnea di grado ≥ 2 secondo CTCAE 4.03)</p>
TRATTAMENTO	<p>Regorafenib: 4 compresse (40 mg) al giorno, per una dose totale di 160 mg.</p> <p>3 settimane di trattamento e una settimana di intervallo (cicli di 28 giorni). Il trattamento si prolungherà fino a che sia osservabile un beneficio nel paziente o fino a tossicità inaccettabile.</p>
CAMPIONE TUMORALE DI ARCHIVIO	<p>Per la determinazione della diagnosi e dell'assenza delle mutazioni a carico dei geni KIT/PDGFR, sono obbligatoriamente richiesti campioni di tumore di archivio per la conferma della diagnosi da parte del laboratorio centralizzato.</p> <p>Sono necessari 2 blocchetti di campione tumorale per paziente (uno per la conferma della diagnosi e l'altro per l'analisi mutazionale); in alternativa, è richiesto 1 blocchetto di campione tumorale per la conferma della diagnosi e 3 vetrini (di uno spessore di 10 micron) con la presenza di almeno il 70% di cellule tumorali per l'analisi genetica delle mutazioni. L'eventuale materiale rimanente verrà rispedito all'ospedale di provenienza al termine dello studio.</p>
STUDIO TRASLAZIONALE/ BIOLOGICO OPZIONALE	<p>Un sotto studio opzionale biologico/traslazionale è associato allo studio principale nel quale sono previste analisi di sangue e campioni di biopsie tumorali (fresche) dei pazienti arruolati.</p> <p>Tale studio verrà effettuato solo sui pazienti che forniranno lo specifico consenso informato opzionale relativo allo studio biologico/traslazionale.</p> <p>I campioni ematici saranno prelevati al baseline e al giorno 21 del ciclo 1.</p> <p>Le biopsie tumorali saranno effettuate ai seguenti tempi: basale, in un giorno compreso tra giorno 14-21 del Ciclo 1 e alla fine del trattamento.</p>