



TR1US STUDY

TRABECTEDIN FIRST LINE THERAPY IN UNFIT SARCOMA STUDY

SAFETY AND ACTIVITY OF TRABECTEDIN AS FIRST LINE IN ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA (STS) PATIENTS UNFIT TO RECEIVE STANDARD CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY WITH CLINICAL AND MOLECULAR CORRELATES (TR1US)

EudraCT number: 2013-001467-23

Final Version: 23 Aug 2013

Test Drug:	Trabectedine
Sponsor's Name and Address:	Italian Sarcoma Group c/o Istituti Ortopedici Rizzoli Via di Barbiano, 1/10 – 40136 Bologna
Sponsor's Telephone Number:	+39/051.6366400
Study Number/Version/Date:	TR1US STUDY vers. 1.1, 23 Aug 2013
Development Phase:	Phase II
Type:	No Profit
Study Principal Investigator:	Dr. Federica Grosso SS Antonio e Biagio General Hospital, Alessandria Dipartimento Onco-ematologico e Medicina Specialistica
Translational Study Coordinator:	Pharmacokinetics- Maurizio D'Incalci Pharmacogenomics-Bruno Vincenzi Thrombosis and Hemostasis-Mario Mandalà and Giuseppe Avvisati
Central Data Management:	Coordinamento Ricerca Clinica in Oncologia E.O. Ospedali Galliera, Genova
Statistical Analysis:	Matteo Puntoni E.O. Ospedali Galliera, Genova
Supporter:	Phamamar

TITOLO	Sicurezza e attività della trabectedina, come prima linea di trattamento nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli (STS) con malattia avanzata/non operabile non idonei a ricevere la chemioterapia standard con antraciclina e/o ifosfamide: studio prospettico di fase II con correlati clinici e molecolari
SPONSOR	Italian Sarcoma Group
PRINCIPAL INVESTIGATOR	Federica Grosso
TIPO DI STUDIO	Fase II, non randomizzato, in due fasi secondo Bryant & Day
POPOLAZIONE	Pazienti affetti da STS metastatici o localmente avanzati non idonei a ricevere la chemioterapia standard con doxorubicina/epirubicina e/o ifosfamide.
RAZIONALE	<p>I sarcomi dei tessuti molli (STS) sono tumori rari di origine mesenchimale che comprendono più di cinquanta differenti istotipi. L'incidenza è di circa 3 casi su 100000 abitanti l'anno, rappresentando meno dell' 1% di tutti i tumori che colpiscono gli adulti, l'età media alla diagnosi è di 65 anni.</p> <p>Nonostante un trattamento chirurgico adeguato, circa il 50 % dei pazienti affetti da STS sviluppa metastasi a distanza entro 3 anni dalla diagnosi e muore a causa della malattia.</p> <p>Le antracicline (adriamicina ed epirubicina) e l'Ifosfamide sono i due farmaci più attivi e sono ampiamente utilizzati da soli o in combinazione come terapia di prima linea in pazienti con STS localmente avanzato e/o metastatico. La probabilità di risposta è di circa il 20-30% per la monoterapia e non supera il 30-40% per la combinazione e grandi studi randomizzati non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza della combinazione rispetto alla monoterapia. Trabectedina (Yondelis®) è un composto citotossico di origine marina che è stato recentemente approvato dall'EMA per il trattamento dei pazienti con STS dopo fallimento della terapia standard (antracicline e/o ifosfamide) o per quei soggetti non idonei a ricevere questi farmaci. Anche se la probabilità di risposta non supera il 10%, la trabectedina è in grado di fornire un beneficio clinico significativo, arrestando la progressione della malattia in quasi il 50% dei pazienti trattati, con probabilità di sopravvivenza libera progressione del 20% a 6 mesi. La trabectedina è particolarmente attiva in alcuni istotipi come i liposarcomi e i leiomiomasarcomi e i sarcomi sinoviali. Il profilo di tossicità della trabectedina in seconda linea è stato ampiamente valutato in numerosi studi clinici: la maggior parte degli eventi avversi sono reversibili e non cumulativi. Il buon profilo di tollerabilità osservato negli studi clinici sembra essere confermato anche nella pratica clinica quotidiana, mentre ad oggi sono disponibili solo pochi dati circa profilo di tollerabilità per i pazienti trattati con trabectedina in prima linea perché non ritenuti idonei a ricevere il trattamento standard.</p> <p>Lo scopo di questo studio è proprio quello di valutare e descrivere il profilo di tossicità della trabectedina nel sottogruppo di pazienti con STS, non operabili, in stadio avanzato, e considerati non idonei a ricevere il trattamento standard.</p>

OBIETTIVO PRIMARIO	Valutare l'attività della trabectedina come trattamento di prima linea nei pazienti con STS localmente avanzato/metastatico non idonei a ricevere il trattamento standard.
END-POINTS	<p>L'endpoint primario dello studio è: -la probabilità di sopravvivenza libera da progressione a 3 mesi (PFS3) La progressione è definita come CR, PR o SD secondo i criteri RECIST v.1.1. Gli endpoints secondari sono: -la tossicità intollerabile e il tempo all'insorgenza di reazioni avverse. La tossicità intollerabile è definita come ogni evento avverso che porti alla sospensione del trattamento o alla riduzione della dose, inoltre l'insorgenza di eventuali eventi avversi di grado almeno pari a 3 che nonostante la corretta gestione degli stessi, non si risolvano entro 3 settimane sono considerati di tossicità intollerabile. Per la tossicità ematologica, dato che l'uso di fattori di crescita sarà consentito, la tossicità intollerabile è definita come qualsiasi evento di grado 4, o un evento di grado 3 non risolto con un trattamento adeguato. Gli eventi avversi saranno classificati secondo i criteri NCI-CTCAE v 4.0 al primo ciclo di terapia. -la probabilità di risposta obiettiva (ORR) -la sopravvivenza libera da progressione (PFS) -la sopravvivenza globale (OS).</p>
METODI	<p>I pazienti reclutati in questo studio di fase II, riceveranno trabectedina per via endovenosa alla dose di 1,5 mg/mq oppure 1.3 mg/mq (a scelta sperimentatore, con un top-dose di 2,6 mg totale per ciclo) per 24 ore ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità inaccettabile. I pazienti saranno valutati come segue: -esame clinico, al momento dell'inserimento nel trial e poi ogni ciclo; - esami del sangue completi, al momento al momento dell'inserimento nel trial, settimanali per i primi due cicli e almeno una volta tra i trattamenti per i cicli successivi; - TAC torace-addome al momento dell'inserimento nel trial. La prima valutazione completa del tumore, dopo la valutazione basale, verrà effettuata dopo tre settimane dal secondo ciclo e prima del terzo ciclo (circa alla settimana 6/7) come previsto dalle indicazioni Aifa per poter usufruire del rimborso del farmaco trabectedina. Le valutazioni successive saranno effettuate circa ogni 3 cicli, in settimana 15/16 e 24 a partire dalla data di inserimento del paziente nel trial e non deve essere influenzata da ritardi nella terapia. La tossicità al trattamento sarà valutata prima di ogni ciclo e saranno raccolti tutti i dati di sicurezza. Gli eventi avversi (saranno compresi tutti gli eventi: serio, fatale, di grado 3, grado 4, e relativo trattamento) saranno classificati secondo il CTCAE versione 4.0 del NCI.</p>
CALCOLO DEL CAMPIONE E CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p>Lo studio è suddiviso in due fasi secondo il disegno Bryant & Day. Il numero massimo di soggetti previsto è n=24. I soggetti inseriti nella prima fase proseguiranno con il trattamento fino a interruzione per progressione o per tossicità</p>

	<p>intollerabile, la seconda fase si attiverà se ci sarà un numero sufficiente di risposte al trattamento e un'incidenza di eventi avversi accettabile.</p> <p>Per il calcolo del campione sono stati applicati i seguenti assunti:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Errore AlphaR: probabilità di raccomandare un trattamento con risposta inadeguata = 0.10; -Errore AlphaT: probabilità di raccomandare un trattamento che provochi una tossicità inaccettabile = 0.10; -Beta: probabilità di non raccomandare un trattamento che è accettabile per quanto riguarda sia la risposta che la tossicità = 0,10. - Ipotesi nulla: H0: PFS3 ≤ 10% o evento grave trattamento-correlato G3-4 AE ≥ 60% - Ipotesi alternativa: Ha: PFS3 > 10% o evento serio trattamento-correlato G3-4 AE < 60% <p>Nella prima fase dello studio, per valutare l'efficacia del trattamento, saranno inclusi 12 pazienti valutabili. Se più di un paziente otterrà una PFS3 e 7 o più pazienti svilupperanno una tossicità seria lo studio sarà interrotto.</p> <p>Se, tra i pazienti trattati durante la prima fase almeno due avranno una PFS minima di 3 e massima di 6, anche se svilupperanno "gravi" tossicità, lo studio continuerà attraverso una seconda fase fino a un totale di 24 pazienti valutabili per l'efficacia. Se in almeno 5 pazienti fino ad un massimo di 11 sarà sviluppata una tossicità grave sarà necessario accettare Ha.</p> <p>Per descrivere le caratteristiche dei soggetti, i cambiamenti nei valori di laboratorio e nei segni vitali, saranno utilizzate statistiche riassuntive standard. Saranno valutati i farmaci concomitanti e le dosi di somministrazione.</p> <p>Tabelle descrittive sulla storia medica dei soggetti e sugli eventi avversi gravi correlati al trattamento, saranno fornite dopo il periodo di post trattamento e di follow-up.</p> <p>Stimatori degli endpoints di tossicità e di attività saranno la proporzione di risposte e di eventi avversi corredati dei relativi intervalli di confidenza al 90% (IC90%). Un'analisi esplorativa delle possibili relazioni tra fattori legati ai pazienti o alla malattia e gli endpoints relativi, verrà effettuata mediante l'utilizzo di modelli di regressione logistica.</p>
<p>NUMERO DEI CENTRI PARTECIPANTI</p>	<p>Fare riferimento alla lista centri allegata</p>
<p>CRITERI DI SELEZIONE</p>	<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pazienti adulti (≥ 18 anni), che, a giudizio clinico, non sono idonei a ricevere chemioterapia con antracicline e/o ifosfamide -Diagnosi patologica di STS; -Tumore inoperabile metastatico e/o localmente avanzato; <p>Soggetti non idonei a ricevere doxorubicina e ifosfamide per aritmia stabile, precedente infarto miocardico, età ≥ 80 anni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Performance Status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 -Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ≥ 30 mL per min -Adeguata funzionalità ematologica: emoglobina ≥ 9 g / dl; conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 1.500 / mL, piastrine ≥ 100.000 / mL -Creatinina fosfochinasi (CPK) <2,5 ULN -Adeguata funzionalità epatica: bilirubina totale <ULN, fosfatasi alcalina <2,5 ULN, o se > 2,5 ULN considerare frazione alcalina fosfatasi epatica o GGT o 5 'nucleotidasi deve essere <ULN, AST e ALT <2,5 x ULN, albumina > 20 g / L. -consenso informato scritto <p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p>

	<p>-Precedente esposizione a Trabectedina.</p> <p>-Precedente trattamento con antracicline e/o ifosfamide.</p> <p>-Storia di altre neoplasie maligne (eccetto il carcinoma delle cellule basali o carcinoma cervicale in situ, adeguatamente trattati), a meno che in remissione per 5 o più anni e giudicati non recidivabili.</p> <p>-Presenza di epatite virale attiva o con patologie epatiche croniche, che, a giudizio dello sperimentatore principale rappresenta una controindicazione clinica alla terapia.</p> <p>-Condizione di instabilità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia o angina pectoris, infarto al miocardico entro 6 mesi prima dell'arruolamento, ipertensione arteriosa non controllata o aritmie, FEVS <40%</p> <p>-Presenza di infezione attiva maggiore.</p> <p>-Altre gravi malattie concomitanti.</p> <p>-Soggetti in stato di gravidanza o allattamento, o che stanno pianificando una gravidanza entro 6 mesi dalla fine del trattamento. Tutti i pazienti sessualmente attivi di sesso femminile in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo (siero o urine) entro i 7 giorni precedenti l'arruolamento e devono accettare di utilizzare un contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.</p>
TRATTAMENTO	Trabectedina somministrata alla dose di 1,5 mg/mq oppure 1.3 mg/mq (a scelta sperimentatore, con un top-dose di 2,6 mg totale per ciclo).
SOMMINISTRAZIONE	Il trattamento sarà somministrato in infusione endovenosa continua in soluzione fisiologica o 5% di glucosio (preceduto da desametasone 20 mg) tramite catetere venoso centrale nell'arco di 24 ore, ogni 21 giorni. La profilassi con eparina a basso peso molecolare è consentita in base alle pratica clinica di ogni centro.
TOLLERABILITA'	<p>Saranno eseguiti esami del sangue completi ogni settimana durante i primi due cicli e almeno una volta tra i trattamenti nei cicli successivi.</p> <p>Per l'ingresso in studio e prima di ogni infusione dovranno essere soddisfatti i seguenti criteri.</p> <p>In caso contrario, il trattamento deve essere ritardato per un massimo di 3 settimane finchè i criteri non saranno soddisfatti:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500 / \text{mm}^3$ - Piastrine $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ - Bilirubina \leq limite superiore della norma (ULN) - Fosfatasi alcalina $\leq 2,5$ ULN - Albumina $\geq 25 \text{ g / L}$ - Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ - Creatina fosfochinasi (CPK) $\leq 2,5$ ULN - Emoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ <p>Riduzioni di dose, se durante il trattamento si verificano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia $<500 / \text{mm}^3$ (grado 4) che dura per più di 5 giorni oppure associata a febbre o infezione - Trombocitopenia $<25.000 / \text{mm}^3$ (grado 4) -Aumento della bilirubina $> \text{ULN}$ (grado 1) e / o della fosfatasi alcalina $> 2,5 \times \text{ULN}$ (grado 2) - Aumento delle aminotransferasi (AST o ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (Grado 2), tra i cicli di trattamento

	<p>-Eventuali altre reazioni di grado 3 o 4 avversi (nausea, vomito, affaticamento ...)</p> <p>La stessa dose deve essere somministrata per tutti i cicli (a condizione che non vi siano gradi 3/4 di tossicità e il paziente soddisfi i criteri per riciclare il trattamento). L'aumento di dosaggio non è consentito nei cicli successivi.</p>
VALUTAZIONI AL BASALE	<ul style="list-style-type: none"> -Storia medica -Esame fisico -ECG e valutazione cardiologica con LVEF -Consenso informato scritto -Esami ematologici -TAC Torace/Addome o MRI
PIANO DI TRATTAMENTO FOLLOW UP	<p>Il soggetto effettuerà un esame clinico ed un esame ematico completo ogni 21 giorni durante il periodo di trattamento e fino a progressione di malattia. La prima TAC di rivalutazione sarà eseguita dopo il 2° ciclo e poi ripetuta ogni 3 cicli.</p> <p>I pazienti in risposta o stabili, in assenza di effetti collaterali gravi che possano determinare il ritiro dallo studio, potranno proseguire il trattamento fino alla progressione.</p>
DURATA DELLO STUDIO	Il periodo di reclutamento avrà una durata di 18 -24 mesi.
STUDI ANCILLARI	
POLIMORFISMO ERCC1: VALUTAZIONE PREDITTIVA IN PAZIENTI STS TRATTATI CON TRABECTEDINA	<p>Il meccanismo di azione della trabectedina non è ancora completamente noto: ET-743 lega DNA nel solco minore, alchila il sito N2 della guanina mediante un legame covalente e, dopo l'alchilazione, piega l'elica del DNA a livello del solco maggiore. È stato dimostrato che l'attività della trabectedina è fortemente influenzata dallo stato/condizioni delle principali vie di riparazione del DNA: la riparazione per escissione di nucleotidi (NER) e la ricombinazione omologa (HR). È interessante notare che le valutazioni precliniche sull'attività della trabectedina su sistemi di cellule a funzionali e non per NER rilevano una diminuzione significativa della sensibilità alla trabectedina per le cellule non funzionali per NER.</p> <p>Questo risultato è stato confermato ripristinando l'efficacia del farmaco tramite transfezione del gene mancante/carente.</p> <p>Non vi è una chiara spiegazione, ma è possibile che le linee cellulari carenti per NER non siano in grado di riconoscere ed processare il danno sul DNA indotto dal farmaco e, pertanto, sono in grado di sopravvivere. D'altra parte, nelle cellule NER funzionali, l'interazione tra gli addotti ET-743 al DNA e il complesso NER indurrebbe rotture del filamento di DNA che porterebbero all'attivazione dei segnali di apoptosi. ERCC1 è uno dei componenti principali del complesso NER; esso è e anche uno dei geni più studiati nella ricerca sul cancro. Studi recenti, in accordo con precedenti risultati, hanno evidenziato come un'elevata espressione immunostochimica di ERCC1 e ERCC2 sul campione tumorale correli con una migliore risposta clinica alla trabectedina. Inoltre, un profilo favorevole NER (sovraespressione di ERCC1 e ERCC2) è più spesso rilevato in sottotipi di sarcoma caratterizzati da traslocazioni genomiche specifiche (liposarcoma mixoide, sarcoma sinoviale, sarcoma</p>

	<p>alveolare delle parti molli)), che sono anche noti per essere più sensibili alla trabectedina. Sulla base di questi dati, ERCC1 potrebbe rappresentare un marcatore predittivo affidabile e facilmente valutabile nei pazienti affetti da sarcoma e trattati con trabectedina. L'obiettivo principale del presente studio è quello di valutare l'associazione tra polimorfismi di ERCC1 in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli e l'efficacia della trabectedina. Data la bassa numerosità del campione pianificata per lo studio clinico probabilmente non consentirà di chiarire definitivamente questo quesito. Tuttavia, il sangue raccolto potrà essere analizzato insieme ad altri campioni provenienti da pazienti arruolati in studi simili.</p>
<p>FARMACOCINETICA</p>	<p>La trabectedina viene ampiamente metabolizzata nel fegato e la sua escrezione avviene principalmente per via biliare. La quantità di farmaco o dei metaboliti eliminato nelle urine è trascurabile, il che suggerisce che la funzionalità renale non dovrebbero svolgere un ruolo significativo nel mediare l'eliminazione per il farmaco. Su queste basi, la clearance della trabectedina non dovrebbe variare in base a diversi gradi di funzionalità renale e la sua somministrazione è sicura anche in pazienti con compromissione renale, compresi i pazienti anziani con una riduzione fisiologica della clearance della creatinina. Ci proponiamo di studiare la farmacocinetica della trabectedina nei pazienti partecipanti a questo protocollo che hanno una funzione renale anormale, compresi i pazienti con più di 75 anni con una diminuzione fisiologica della clearance della creatinina. In questi pazienti si potranno determinare le concentrazioni plasmatiche di trabectedina a differenti tempi, mediante HPLC-MS metodi analitici, con lo scopo di confrontare i risultati con i dati oggi disponibili riguardanti pazienti con funzione renale normale.</p> <p>Campioni di raccolta.</p> <p>Dieci campioni di sangue (5 ml) saranno raccolti per ogni paziente secondo il seguente schema temporale: 0 (prima infusione) - 4h - 8h - 23h 30' - 24 h - 24 h 30' - 25h - 28h - 32h - 48h.</p>
<p>COAGULAZIONE</p>	<p>La fisiopatologia del tumore è legata al tromboembolismo venoso (TEVs) e si sovrappone, con molti dei meccanismi coinvolti nella invasione del cancro, alla progressione e l'angiogenesi (1-2). In questo studio ancillare valuteremo un pannello di marcatori trombotici e/o il verificarsi di trombosi conclamata (o coagulazione intravascolare disseminata) in pazienti con sarcoma avanzato trattati con trabectedina.</p> <p>Il pannello di marcatori trombotici sarà composto da:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombina-generazione (TG) potenziale di plasma dal thrombogram calibrato automatico (saggio CAT) -Analisi fenotipica delle microparticelle plasma (MP) mediante analisi citofluorimetrica -D-dimero -protrombina frammento 1 +2 (F1 +2) - Plasma fattore tissutale (TF) -MP-associata attività pro coagulante