



Tumore Fibroso solitario: studio di fase II su eribulina in pazienti con malattia avanzata

ERibulin in Advanced Solitary fibrous tumor, an ItaliaN sarcoma Group phase II study
(ERASING)

EudraCT:	<u>2018-004571-12</u>
Codice dello studio:	<u>ISG-ERASING</u>
Protocollo, versione e data:	Vers 1.0 19 Dicembre 2018
Promotore:	Italian Sarcoma Group (ISG) Via Ca' Ricchi, 33 40068 San Lazzaro di Savena (BO)
Contatto telefonico del promotore	+39 333/53.59.192
Contatto email del promotore:	clinicaltrials@italiansarcomagroup.org
Centro coordinatore:	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano Via Venezian 1 Milano
Sperimentatore coordinatore:	Silvia Stacchiotti
Metodologia dello studio:	A singolo braccio
Tipo:	No Profit
<u>Supporto:</u>	Eisai

Titolo	Tumore Fibroso Solitario: studio di fase II su eribulina in pazienti con malattia avanzata (ERASING)
Promotore	I.S.G. Italian Sarcoma Group
Sperimentatore responsabile dello studio	Silvia Stacchiotti, MD Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Via G. Venezian, 1 - 20133 Milano
Fase clinica	II
Scopo dello studio	Lo studio ha lo scopo di valutare dell'attività di eribulina in II o III linea in pazienti adulti affetti da Tumore Fibroso Solitario (TFS) avanzato e in progressione, prevedendo un'analisi per sottogruppi volta ad indagare l'efficacia di eribulina nella sotto-popolazione con TSF tipico/maligno, rispetto a quella con TSF-dedifferenziato. In caso di risultati positivi dello studio, l'efficacia sarà valutata in un più ampio studio di fase II.
Obiettivi dello studio	<p><i>Obiettivo Primario</i> Tasso di risposta tumorale (Overall Tumor Response Rate) secondo i criteri RECIST 1.1</p> <p><i>Obiettivi Secondari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasso di risposta secondo i criteri Choi - Sopravvivenza globale (OS) - Sopravvivenza libera da progressione (PFS) - Tasso di beneficio clinico - Durata della risposta - Sicurezza del trattamento <p><i>Obiettivi Esploratori</i> Come ulteriore analisi esplorativa, tutti gli endpoint di efficacia primaria e secondaria saranno valutati nei due sottogruppi TFS-Tipico/Maligno e TFS-Dedifferenziato correlando l'aggressività del tumore con l'outcome del trattamento.</p> <p>Per questo motivo, dove possibile e previsto da pratica clinica, verrà eseguita una valutazione sul materiale tumorale biotico prima del trattamento al fine di determinare l'aggressività del TFS. Qualora, per pratica clinica, non venga eseguita una biopsia prima del trattamento, tale valutazione verrà effettuata sul materiale tumorale di archivio più recente disponibile. Qualora, per pratica clinica, il paziente dovesse eseguire una biopsia e/o un trattamento chirurgico post-trattamento con eribulina, esso verrà analizzato per correlare le caratteristiche istopatologiche con la risposta al trattamento oncologico.</p>
Disegno dello studio	Questo è uno studio italiano, multicentrico, a singolo braccio, accademico, di fase II volto ad esplorare l'attività di eribulina in una popolazione di pazienti con TFS avanzato (localmente avanzato o metastatico) ed in progressione. I pazienti eleggibili secondo i criteri previsti dallo studio continueranno a ricevere eribulina fino a progressione di malattia (PD), tossicità intollerabile, decisione del clinico, decisione del paziente di volere sospendere il trattamento.

<p>Popolazione in studio</p>	<p>Possono essere inclusi soggetti già pretrattati con uno o due linee di terapia medica oncologica per la malattia avanza, indipendentemente dagli/dall'agenti/e utilizzato in prima o seconda linea. Saranno inclusi nello studio i pazienti maggiorenni, con una diagnosi patologica documentata di TSF (revisione centralizzata prima dell'inizio terapia) e con evidenza di progressione (secondo i criteri RECIST 1.1) nei 6 mesi precedenti. Potranno essere inclusi anche pazienti naïve alla chemioterapia, sulla base della limitata attività delle antracicline (trattamento di elezione per i sarcomi dei tessuti molli) in questo sottotipo istologico (TFS)</p>		
<p>Razionale per l'utilizzo del farmaco di studio</p>	<p>Il razionale per l'impiego di eribulina in seconda o terza linea è giustificato dal basso tasso di risposta atteso nel TFS con i trattamenti attualmente approvati per i Sarcomi dei Tessuti Molli (STS) avanzati in II linea e dai dati preclinici su modelli murini e clinici preliminari che suggeriscono un possibile effetto anti-tumorale di eribulina nel TFS. In particolare sono segnalate risposte aneddotiche a eribulina in pazienti con diagnosi di TFS che hanno partecipato agli studi clinici sino ad oggi condotti con eribulina nei sarcomi dei tessuti molli. Inoltre, ad oggi, non vi sono farmaci approvati oltre la II° linea, con una riconosciuta attività nei confronti del TSF.</p>		
<p>Numero di pazienti previsti</p>	<p>Nello studio verranno inclusi un massimo di 16 pazienti valutabili per l'end-point primario. Per raggiungere tale numerosità, un numero massimo totale di 20 pazienti verrà incluso nello studio in un periodo di arruolamento di circa 48 mesi. Tutti pazienti che avranno ricevuto almeno un ciclo di eribulina e che avranno effettuato almeno una rivalutazione della malattia post-basale, saranno valutati per l'end-point primario. Saranno esclusi dall'analisi tutti i pazienti che saranno andati in progressione di malattia (PD) nella fase di screening o che saranno deceduti per PD prima della prima rivalutazione radiologica programmata.</p>		
<p><i>Criteria di Inclusione</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Il paziente (o il suo rappresentante legale) deve essere in grado di leggere e comprendere il modulo di consenso informato e deve fornire il proprio consenso informato scritto prima di qualsiasi procedura specifica per lo studio 2) Età ≥ 18 anni 3) Diagnosi istologica e molecolare (centralmente confermata) di TFS, positivo per STAT6. Per l'inclusione nello studio è necessario avere a disposizione l'inclusione in paraffina di materiale tumorale derivato da eventuale biopsia pre-trattamento (se effettuata per pratica clinica) o del materiale tumorale di archivio più recente disponibile. 4) Malattia localmente avanzata (caso ovvero malattia in cui non sia fattibile una resezione chirurgica, oppure non sia accettata dal paziente) e/o metastatica. 5) Malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 6) Evidenza di progressione secondo i criteri RECIST 1.1 nei 6 mesi precedenti l'ingresso in studio. 7) I pazienti debbono essere stati precedentemente pre-trattati con almeno un trattamento antitumorale per la malattia avanzata (come linee precedenti sono permesse sia chemioterapia citotossica che con agenti target). Sono ammessi al massimo 2 precedenti linee di malattia avanzata. 8) ECOG ≤ 2 9) Adeguata funzionalità midollare, definita come seguente <table border="1" data-bbox="523 1973 1445 2007" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Globuli bianchi</td> <td style="padding: 2px;">>3.0 x 10⁹/L</td> </tr> </table>	Globuli bianchi	>3.0 x 10 ⁹ /L
Globuli bianchi	>3.0 x 10 ⁹ /L		

	<table border="1"> <tr> <td>Conta assoluta dei neutrofili</td> <td>>1.5 x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Piastrine</td> <td>>100 x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Emoglobina</td> <td>≥10 g/dL</td> </tr> </table> <p>10)Adeguata funzionalità di organo definita come segue</p> <table border="1"> <tr> <td>Bilirubina totale</td> <td>< 1.5 Limite Superiore di Normalità (LSN)</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT)</td> <td><3.0 x LSN</td> </tr> <tr> <td>ALT (SGPT)</td> <td><3.0 x LSN</td> </tr> <tr> <td>GGT</td> <td><2.5 x LSN</td> </tr> <tr> <td>Creatinina</td> <td>≤ 1.5 x LSN entro i range istituzionali o una clearance della creatinina di 60 mL/min/1.73 m² per I pazienti con livelli di creatinina superiori al limite di normalità</td> </tr> <tr> <td>Fosfatasi alcalina</td> <td>≤2.5 x LSN</td> </tr> <tr> <td>PT-INR/PTT</td> <td>≤1.5 x LSN Pazienti che sono in terapia anticoagulante con agenti quali warfarina o eparina, possono entrare nello studio purché allo screening non mostrino evidenze di anormalità di tali parametri</td> </tr> <tr> <td>Albumina</td> <td>≥25 g/L</td> </tr> </table> <p>11) Frazione di eiezione cardiaca ≥ 50% misurata mediante ecocardiogramma</p> <p>12) Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo entro 7 giorni prima dell'inizio di ogni ciclo di chemioterapia.</p> <p>Le donne in post-menopausa devono essere amenorroiche da almeno 12 mesi per essere considerate potenzialmente non fertili.</p> <p>I pazienti maschi e femmine potenzialmente fertili devono accettare di utilizzare un metodo efficace di controllo delle nascite durante lo studio</p>	Conta assoluta dei neutrofili	>1.5 x 10 ⁹ /L	Piastrine	>100 x 10 ⁹ /L	Emoglobina	≥10 g/dL	Bilirubina totale	< 1.5 Limite Superiore di Normalità (LSN)	AST (SGOT)	<3.0 x LSN	ALT (SGPT)	<3.0 x LSN	GGT	<2.5 x LSN	Creatinina	≤ 1.5 x LSN entro i range istituzionali o una clearance della creatinina di 60 mL/min/1.73 m ² per I pazienti con livelli di creatinina superiori al limite di normalità	Fosfatasi alcalina	≤2.5 x LSN	PT-INR/PTT	≤1.5 x LSN Pazienti che sono in terapia anticoagulante con agenti quali warfarina o eparina, possono entrare nello studio purché allo screening non mostrino evidenze di anormalità di tali parametri	Albumina	≥25 g/L
Conta assoluta dei neutrofili	>1.5 x 10 ⁹ /L																						
Piastrine	>100 x 10 ⁹ /L																						
Emoglobina	≥10 g/dL																						
Bilirubina totale	< 1.5 Limite Superiore di Normalità (LSN)																						
AST (SGOT)	<3.0 x LSN																						
ALT (SGPT)	<3.0 x LSN																						
GGT	<2.5 x LSN																						
Creatinina	≤ 1.5 x LSN entro i range istituzionali o una clearance della creatinina di 60 mL/min/1.73 m ² per I pazienti con livelli di creatinina superiori al limite di normalità																						
Fosfatasi alcalina	≤2.5 x LSN																						
PT-INR/PTT	≤1.5 x LSN Pazienti che sono in terapia anticoagulante con agenti quali warfarina o eparina, possono entrare nello studio purché allo screening non mostrino evidenze di anormalità di tali parametri																						
Albumina	≥25 g/L																						
<i>Criteria di Esclusione</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pazienti naïve 2) Più di due precedenti linee di trattamento antitumorale per la fase avanzata di malattia 3) Trattamento con qualsiasi agente antitumorale sperimentale o meno nei 21 giorni precedenti il primo giorno di assunzione di eribulina,. Sono inoltre esclusi i pazienti per i quali la tossicità dei precedenti trattamenti non è stata risolta 4) Trattamento di radioterapia nei 14 giorni precedenti al primo giorno di assunzione di eribulina. 5) Precedente radioterapia che ha coinvolto il midollo osseo per il 25% (o oltre) 6) Chirurgia maggiore nei 21 giorni precedenti l'ingresso in studio 7) Anamnesi positiva per altre neoplasie maligne (eccetto carcinoma basocellulare o carcinoma cervicale in situ, adeguatamente trattato), a meno che non sia in remissione da 5 anni o più e giudicato essere a potenziale trascurabile di ricaduta 8) Donne in gravidanza o in allattamento 9) Malattia cardiovascolare con NYHA statu >2. Storia di infarto miocardico meno di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento. Sono 																						

	<p>esclusi i pazienti con angina instabile e con aritmia severa che pone a rischio la vita</p> <p>10) Soggetti a rischio per la sindrome del QT allungato o un prolungamento dell'intervallo QTc ≥ 501 msec in almeno 2 distinti ECG effettuato dopo la correzione dello sbilancio elettrolitico.</p> <p>11) Storia medica di eventi trombotici arteriosi o embolici quali infarto cerebro-vascolare (compreso l'attacco ischemico transiente - TIA) o embolia polmonare nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio</p> <p>12) Storia nota di infezione da virus HIV</p> <p>13) Epatite B o C attiva o cronica che richieda trattamento con farmaci antivirali</p> <p>14) Storia clinica di emorragia o sanguinamenti di grado ≥ 3 (secondo NCI CTCAE v 5.0) nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento in studio</p> <p>15) Evidenza di ogni malattia o condizione medica, psicologica, o sociale grave o instabile che possa compromettere la sicurezza del paziente e/o la sua compliance alla partecipazione allo studio o alla valutazione dei risultati</p> <p>16) Ipersensibilità nota al farmaco in studio, o alla sua classe di appartenenza o ad eccipienti presenti nella formulazione dei farmaci in studio</p> <p>17) Pazienti in cui la tossicità acuta delle precedenti terapie anti-tumorali non è risolta a grado ≤ 1 secondo i criteri CTCAE, con eccezione della neuropatia periferica (vedi criterio di esclusione nr 18) ed alopecia</p> <p>18) Neuropatia periferica pre-esistente $>$ di G2 secondo i criteri CTCAE</p> <p>19) Ogni situazione che possa pregiudicare la compliance al trattamento</p> <p>20) Soggetti con metastasi note a livello del Sistema Nervoso Centrale</p>
Durata dello studio	È previsto un periodo di arruolamento di circa 48 mesi con un follow-up di 2 anni
Trattamento in studio.	<p>Il protocollo prevede il trattamento con eribulina che verrà fornita gratuitamente dal titolare dell'AIC: EISAI</p> <p>Eribulina verrà somministrata per via endovenosa (e.v.) alla dose di 1,23 mg/m² in bolo lento (ovvero in un periodo da 2 a 5 minuti) il giorno 1 e il giorno 8 di ogni ciclo.</p> <p>Il ciclo di trattamento ha durata di 21 giorni.</p> <p>La somministrazione di eribulina sarà preceduta da una adeguata profilassi antiemetica con anti-HT3 e steroidi, come previsto da pratica clinica.</p>
Arruolamento dei pazienti	Dopo aver dato il consenso informato e dopo che saranno stati valutati tutti i criteri di ammissibilità, i pazienti eleggibili saranno registrati nello studio e, previa autorizzazione del promotore, potranno iniziare il trattamento
Analisi statistica	<p>È necessario includere nello studio 16 pazienti valutabile per rilevare un tasso di risposta del 30% o superiore e per escludere un tasso di risposta del 5% o inferiore,</p> <p>L'errore di tipo I (alfa) e di tipo II (beta) sono fissati al 10%.</p> <p>In caso di risultati positivi, sarà preso in considerazione un ulteriore studio di fase II su una serie più ampia di pazienti.</p> <p>Un RR $< 5\%$ è stato escluso poiché tale valore è quello atteso con il trattamento di chemioterapia standard.</p> <p>Un RR $> 30\%$ è considerato il valore di riferimento per suggerire una attività farmacologica nei STS avanzati, per il trattamento di prima linea.</p>
Studio traslazionale (opzionale)	Per tutti i pazienti che avranno fornito il loro consenso informato allo studio biologico opzionale, un campione tumorale pre-trattamento (derivato da biopsia pre-trattamento, se effettuata per pratica clinica, o dal materiale tumorale più recente quelli disponibile da archivio) verrà

	<p>valutato da un punto di vista patologico e molecolare al fine di correlare l'aggressività del tumore con la risposta al trattamento sperimentale. Per tutti i pazienti che avranno espresso il loro consenso e che per parteciperanno a una chirurgia e/o biopsia post trattamento, sarà analizzato il campione tumorale post-trattamento al fine di definire la correlazione tra risposta patologica e profilo molecolare della malattia dopo il trattamento con eribulina.</p>
--	---