



Tumore Fibroso Solitario: studio di fase II con Trabectedina versus adriamicina in combinazione con DAcarbazina nella malattia avanzata (STRADA)

Solitary fibrous tumor: phase II study on Trabectedin or Adriamycin versus DAcarbazine in advanced patients (STRADA)

EudraCT: 2016-004051-78

ClinicalTrial.gov NCT03023124

Codice dello studio: ISG –STRADA-2016

Promotore : Italian Sarcoma Group (ISG)
c/o Istituti Ortopedici Rizzoli
Via Pupilli 1 – 40136 Bologna - Italy

Contatto telefonico del promotore: +39 051 63.66.740

Versione de data del protocollo: Vers 1.0
23 Gennaio 2017

Tipo: No Profit

Supporto alla condizione: Pharmamar

Razionale

Il tumore fibroso solitario (SFT), in passato anche chiamato emangiopericitoma, è un istotipo raro tra i sarcomi caratterizzato dalla presenza del gene di fusione NAB2-STAT6, che è a sua volta responsabile dell'espressione nucleare del fattore di trascrizione STAT6. In accordo con la classificazione WHO del 2013, gli SFT possono essere classificati in 3 varianti istologiche: SFT tipici (o classici), SFT maligni e SFT dedifferenziati. Gli SFT maligni hanno in genere caratteristiche patologiche coerenti con quelle di un sarcoma a basso grado o a grado intermedio di malignità, ma possono anche avere, o assumere nel corso della storia del Paziente, le caratteristiche di un sarcoma ad alto grado. Gli SFT dedifferenziati sono considerati ad alto grado per definizione.

SFT è in genere caratterizzato da una elevata probabilità di cura quando trattato con un chirurgia completa. Tuttavia la sede della malattia è spesso problematica e il rischio metastatico, che è limitato nelle forme ad aggressività bassa/intermedia (10-15%) può aumentare significativamente nelle forme più aggressive (sino al 40% a seconda delle serie pubblicate). I Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica richiedono un trattamento medico.

Studi clinici

La doxorubicina in monoterapia è considerata il trattamento medico standard di prima linea nei sarcomi in fase avanzata di malattia, e quindi anche negli SFT localmente avanzati/metastatici. Tuttavia la sua attività in questo particolare tipo di tumore è poco nota. Non sono infatti mai stati condotti studi prospettici e sono disponibili solo dati clinici retrospettivi. In particolare vi è uno studio retrospettivo condotto presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori in collaborazione con la Rete Italiana Tumori Rari, su circa 30 Pazienti portatori di SFT trattati con antracicline in monoterapia o con antracicline in combinazione con ifosfamide che ha mostrato una probabilità di risposta intorno al 20% (RECIST) e un intervallo libero da progressione di circa 4 mesi. Tra gli altri farmaci citotossici, vi sono dati preclinici e clinici retrospettivi che hanno mostrato la possibile attività della dacarbazina (DTIC) e della trabectedina, quest'ultima approvata per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli a partire dalla seconda linea, dopo il fallimento di una precedente chemioterapia a base di antracicline. Relativamente ai dati preclinici, sono stati

recentemente condotti presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori e presso l'Istituto Mario Negri di Milano degli esperimenti in modelli animali (PDX) portatori di SFT dedifferenziato ad alto grado per la valutazione comparativa dell'attività di doxorubicina, DTIC, ifosfamide in monoterapia e in combinazione, e della trabectedina. Essi hanno mostrato, tra l'altro, che la combinazione di doxorubicina e DTIC è molto attiva e sinergica, e che anche la trabectedina è molto attiva sulla variante più aggressiva di questo tumore.

Obiettivi

L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare l'attività della trabectedina e della doxorubicina in combinazione con la DTIC in Pazienti portatori di SFT in fase avanzata di malattia, utilizzando come criteri di valutazione della risposta i criteri RECIST 1.1.

Obiettivo primario:

- determinazione della proporzione di risposte obiettive in ciascuno dei due gruppi, definite in base a criteri RECIST 1.1

Obiettivi secondari:

- determinazione della proporzione di risposte secondo i criteri Choi
- sopravvivenza totale (OS)
- tempo libero da progressione di malattia (PFS)
- beneficio clinico definito come la somma delle risposte complete, parziali e delle stabilizzazioni di malattia secondo RECIST dopo 6 mesi dall'avvio del trattamento
- determinazione della proporzione di risposte definite in base a criteri RECIST 1.1 dopo cross-over
- tempo libero da progressione di malattia (PFS) dopo cross-over
- profilo di sicurezza del farmaco
- descrivere l'efficacia dei due trattamenti selezionati nelle due diverse sottopopolazioni di SFT classici/maligni e ad alto grado/dedifferenziati

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio clinico multicentrico italiano, spontaneo, di fase II, randomizzato, non comparativo, in aperto, finalizzato ad esplorare l'attività di trabectedina (braccio A) e doxorubicina più DTIC (braccio B), fino a progressione o tossicità, in una popolazione di Pazienti con SFT in fase avanzata di malattia (ovvero localmente avanzata o metastatica). Possono entrare nello studio i Pazienti che abbiano ricevuto conferma centralizzata della

diagnosi istologica di SFT, che non abbiamo mai ricevuto un trattamento chemioterapico citotossico, con una evidenza radiologica di malattia avanzata, parametrabile secondo i criteri RECIST 1.1 e in progressione nei 6 mesi precedenti all'inizio del trattamento.

I farmaci saranno somministrati fino a progressione o a tossicità (per un massimo di 6 cicli per il braccio B).

E' previsto un cross-over in caso di progressione. Ovvero, i Pazienti del braccio A (trabectedina) che mostreranno progressione in corso di trattamento, sospenderanno la terapia e, in assenza di problemi, passeranno al braccio B per avviare un anno trattamento con doxorubicina più DTIC e viceversa.

Piano statistico

Si prevede che partecipino allo studio un totale massimo di 50 Pazienti così da avere almeno 44 soggetti valutabili per l'end-point primario dello studio (pari a 22 Pazienti per ogni braccio) e per potere osservare un tasso di risposta (RR) del 25% o superiore e escludere un tasso di risposta del 5%, o inferiore, su tutta la popolazione dei Pazienti inclusi in ciascuno dei due bracci, e per osservare un tasso di risposta (RR) del 35% o superiore e escludere un tasso di risposta del 15%, o inferiore nel sottogruppo dei Pazienti con SFT di altro grado/dedifferenziati. Si prevede inoltre che in ciascuno dei due gruppi vengano inclusi almeno 11 pazienti con diagnosi di SFT ad alto grado/maligno.

Verrà utilizzato disegno a due step di Simon avendo fissato i livelli di errore di tipo I (alfa) su 22 Pazienti al 10% e di tipo II (beta) su 22 Pazienti al 10%.

Se, si otterrà un tasso di risposta inferiore al 25% nell'analisi ad interim (ovvero nessuna risposta nei primo 10 Pazienti) o nell'analisi finale (ovvero meno di 3 risposte in 22 Pazienti), lo studio resterà aperto solo per SFT di alto grado/dedifferenziati per valutare il tasso di risposta degli SFT di alto grado.

Criteri di inclusione

I Pazienti che rispettano i seguenti criteri di inclusione possono partecipare allo studio:

1. il Paziente o il Suo rappresentante legale devono essere in grado di leggere, comprendere e firmare il consenso informato
2. Età > 18 anni
3. diagnosi patologica di SFT, confermata centralmente (inclusa valutazione dell'ultimo pezzo tumorale disponibile)
4. malattia localmente avanzata o metastatica

5. malattia parametrabile secondo i criteri RECIST, v 1.1
6. evidenza di progressione di malattia secondo i criteri RECIST nei 6 mesi precedenti all'ingresso nello studio
7. nessun precedente trattamento con chemioterapia citotossica (si includono pazienti naïve).Pazienti trattati con terapia neoadiuvante/adiuvane non possono essere inclusi, mentre sono ammessi pazienti che hanno ricevuto terapia target come regime di front-line
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2
9. adeguata funzionalità midollare definita come: globuli bianchi $>3.0 \times 10^9/L$, numero assoluto di neutrofili $>1.5 \times 10^9/L$, piastrine $>100 \times 10^9/L$, emoglobina ≥ 9 g/dL
10. adeguata funzionalità d'organo, definita come: bilirubina totale $<1,5$ volte il limite superiore della norma (UNL), AST (SGOT) e ALT (SGPT) $<2,5 \times UNL$, lipasi $\leq 1,5 \times UNL$, creatinina $<1,5 \times UNL$. Creatinina clearance entro i limiti istituzionali normali o creatinina clearance ≥ 60 ml / min / $1,73$ m²; fosfatasi alcalina $<2,5 \times UNL$ ($<5 \times UNL$ per i Pazienti con coinvolgimento epatico e / o che abbiano metastasi ossee); PT-INR / PTT $< 1.5 \times UNL$ (è consentita la partecipazione ai Pazienti in terapia con farmaci come varfarina o eparina a condizione che non vi siano alterazioni dei valori della coagulazione).
11. frazione di eiezione cardiaca $\geq 50\%$
12. le Pazienti di sesso femminile in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo effettuato entro i 7 giorni dall'avvio della prima somministrazione del farmaco in studio. Le donne in post-menopausa devono avere una amenorrea da almeno 12 mesi. Pazienti di sesso maschile e di sesso femminile potenzialmente fertili devono accettare di utilizzare un metodo efficace di controllo delle nascite durante tutto la durata dello studio e per un massimo di 3 mesi dopo la sospensione del farmaco in studio.
13. Storia clinica negativa per eventi tromboembolici occorsi negli ultimi di 12 mesi

Criteri di esclusione

1. precedente trattamento con chemioterapia citotossica
2. >1 linea con agenti antitumorali target
3. precedente trattamento con altri farmaci oncologici entro 14 giorni dal primo giorno di somministrazione del farmaco in studio

4. precedente trattamento con radioterapia entro 14 giorni dal primo giorno di somministrazione del farmaco in studio, o Paziente che non ha recuperato gli eventi avversi di un altro agente somministrato più di 4 settimane prima
5. precedente radioterapia sul 25% del midollo
6. chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti all'entrata in studio
7. diagnosi di altro tumore maligno primitivo entro i 5 anni precedenti, ad eccezione del basalioma della cute, del carcinoma in situ della cervice uterina, o altre neoplasie che comportano un basso rischio di recidiva
8. gravidanza e/o allattamento
9. patologie cardiache classificate come classe 2 o superiore secondo New York Heart Association embolia polmonare. Anamnesi di un infarto del miocardio <6 mesi prima dell'inizio del trattamento in studio
10. anamnesi positiva per eventi trombotici arteriosi o eventi embolici o eventi cerebrovascolari (inclusi attacchi ischemici transitori) o embolia polmonare, nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio
11. storia nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana
12. epatite B o C attiva o cronica che richieda un trattamento con terapia antivirale
13. evidenza o storia di qualsiasi diatesi emorragica ≥ 3 (NCI-CTCAE v 4.0) nelle 4 settimane precedenti all'avvio del trattamento
14. presenza di qualsiasi altra malattia grave o instabile, o condizione medica, psicologica o sociale, che potrebbe compromettere la sicurezza del soggetto e/o il suo/la sua conformità alle procedure dello studio, o che può interferire con la partecipazione del soggetto allo studio o con la valutazione dei risultati dello studio
15. ipersensibilità nota al farmaco dello studio, o alla classe farmaceutica a cui appartiene, o a eccipienti presenti nella formulazione del farmaco
16. presenza di qualsiasi condizione di malassorbimento
17. attesa non complicanza al trattamento medico proposto

FLOW CHART

	Screening	Ciclo 1 Giorno1	Ciclo 2 Giorno1	Ciclo 3 Giorno1	Ciclo 4 Giorno1	Ciclo 5 Giorno1	Ciclo 6 Giorno1	Cross over	Fine trattame nto	28 giorno dopo Fine studio	FU (ogni 6 mesi) ^a
	- 28 giorni	Giorno 1	Sett.3 (±3 g)	Sett.6 (±3 g)	Sett.9 (±3 g)	Sett.12 (±3 g)	Sett. 15 (±3 g)			(±3 g)	
Consenso Informato	x										
Anamensi	x										
Sintomi della malattia	x							x			
Esame Fisico^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
ECOG^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
ECG^c	x	x			x			x	x	x	
FEVS^c	x	x			x			x	x	x	
Ematologia^b	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Biochimica^b	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Coagulazione^b	x	x	x	x	x	x	x	x			
Funzionalità tiroidea^b	x	x	x	x	x	x	x	x			
Test di gravidanza^b	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Valutazione Eventi Avversi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Scintigrafia ossea	x							x			
CT/MRI and whole body CT	x		x ^c		x ^c		x ^c	x	x		x ^c

Follow-up di sopravvivenza											x
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

- a** = la visita, compresi i segni vitali (frequenza cardiaca, temperatura, pressione sanguigna), esame fisico (peso, valutazione del dolore, esame neurologico), sintomi legati alla malattia, Eventi Avversi, valutazione del performance status (ECOG), debbono essere valutati al basale, al giorno 1 di ogni ciclo (± 3 giorni) fino a ciclo 6
- b** = Le analisi del sangue debbono essere effettuate entro le 24 ore precedenti la somministrazione del farmaco. Se necessario o in caso di pianificazione della terapia, i prelievi possono essere effettuati entro una finestra di 3 giorni.
Le analisi da effettuare comprendono:
Ematologia : Globuli Bianchi, Conta assoluta dei Neutrofili, Emoglobina, Conta Piastrinica
Biochimica: sodio, potassio, fosforo, calcio, creatinina, urea, bilirubina totale, fosfatasi alcalina, AST, ALT, creatina, lipasi, fosfochinasi, albumin, proteine totali
Coagulazione: PT, PTT
Funzionalità tiroidea: TSH, FT3, FT4
Esami sulle urine : Test di gravidanza per soggetti di sesso femminile, come alternativa alla determinazione del dosaggio delle beta-HCG sieriche
- c** = La funzionalità cardiaca (ECG ed ecorcardiogramma) verrà valutata allo screening, a giorno1Ciclo1, poi successivamente ogni 3 cicli, al CrossOver e a Fine Trattamento
- d** = La rivalutazione tumorale mediante TAC/RMN verrà eseguita dopo ogni 2 cicli di chemioterapia per le prime 18 settimane di trattamento (prima del ciclo 3 a settimana week 6, prima del ciclo 5 dopo 12 settimane di terapia, e settimana 18). Successivamente ogni 12 settimane

SCHEMA dello STUDIO

