



**Studio di fase II con trabectedina
per il trattamento di giovani adulti e adulti
affetti da condrosarcoma mesenchimale
(*HEY1-NOCOA2* positivo) scheletrico e extra-scheletrico
con malattia avanzata**

EudraCT:	<u>2019-003733-41</u>
Codice dello Studio:	<u>ISG-MCS</u>
Clinicaltrial.gov NCT	
Study drug:	Trabectedina
Protocollo, versione e data:	Vers 3.0 09 Gennaio 2023
Promotore:	I.S.G. Italian Sarcoma Group ETS Via Farini 31 – 40124, Bologna – Italy
Contatto telefonico del promotore	+39 333 5359192
Contatto email del promotore:	clinicaltrials@italiansarcomagroup.org
Centro coordinatore:	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano Via Venezian 1 Milano
Sperimentatori coordinatori:	Silvia Stacchiotti (coordinatore principale) Giacomo Giulio Baldi (co-coordinatore) Oncologia Medica-Nuovo Ospedale “Santo Stefano” Prato
Metodologia dello studio:	Non randomizzato, singolo braccio, fase II
Tipo:	No Profit
Supporto:	Pharmamar

Titolo	Studio di fase II con trabectedina per il trattamento di giovani adulti e adulti affetti da condrosarcoma mesenchimale (<i>HEY1-NCOA2</i> riarrangiato) scheletrico ed extra-scheletrico con malattia avanzata
Promotore	I.S.G. Italian Sarcoma Group ETS
Sperimentatori responsabili dello studio	Silvia Stacchiotti, MD Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Via G. Venezian, 1 - 20133 Milano Giacomo Giulio Baldi, MD Nuovo Ospedale "Santo Stefano" Via Suor Niccolina, 20 - 59100 Prato
Fase clinica	II (singolo braccio)
Scopo dello studio	Lo studio ha scopo di valutare l'attività di trabectedina in II, III o IV linea in Pazienti giovani adulti o adulti affetti da condrosarcoma mesenchimale <i>HEY1-NCOA2</i> riarrangiato a partenza scheletrica o extra-scheletrica avanzato e in progressione; è prevista inoltre un'analisi per sottogruppi volta a indagare l'attività di trabectedina nella sotto-popolazione di pazienti con condrosarcoma mesenchimale scheletrico rispetto a quella con condrosarcoma mesenchimale extra-scheletrico e una correlazione della risposta con il profilo trascrizionale del tumore ed il profilo immunologico.
Obiettivi dello studio	<i>Obiettivo Primario</i> Tasso di risposta tumorale (Overall Tumour Response Rate) secondo RECIST v1.1 <i>Obiettivi Secondari</i> - Tasso di risposta tumorale secondo i criteri Choi - Sopravvivenza globale (OS) - Sopravvivenza libera da progressione (PFS) - Tasso di beneficio clinico (Clinical Benefit Rate) - Durata della risposta - Sicurezza del trattamento <i>Obiettivi Esploratori</i> Come ulteriore analisi esploratoria tutti gli obiettivi di efficacia primaria e secondaria saranno valutati nei due sottogruppi con primitivo scheletrico e extra-scheletrico. Sarà inoltre correlata la risposta al trattamento con il profilo trascrizionale del tumore ed il profilo immunologico. Qualora per pratica clinica il paziente dovesse eseguire una biopsia e/o un trattamento chirurgico post-trattamento con trabectedina, il materiale istologico verrà analizzato per correlare le caratteristiche isto-patologiche con la risposta al trattamento oncologico in studio.
Disegno dello studio	Questo è uno studio italiano, multicentrico, a singolo braccio, accademico, di fase II, volto ad esplorare l'attività di trabectedina in una popolazione di pazienti con età ≥ 16 anni con condrosarcoma mesenchimale (<i>HEY1-NCOA2</i> riarrangiato) scheletrico o extra-scheletrico, localmente avanzato o metastatico, in progressione, che abbiano ricevuto almeno una prima linea di trattamento chemioterapico con antracicline. I pazienti eleggibili secondo i criteri previsti dallo studio continueranno a ricevere trabectedina fino a progressione di malattia (PD), tossicità intollerabile, decisione clinica e/o volontà del paziente di voler sospendere il trattamento in studio.
Popolazione in studio	Possono essere inclusi soggetti già pre-trattati con una, due o tre linee di terapia medica oncologica per la malattia avanzata, purché almeno una linea precedente contenga antraciclina. Saranno inclusi nello studio pazienti con età ≥ 16 anni, con diagnosi patologica

	centralizzata di condrosarcoma mesenchimale <i>HEY1-NCOA2</i> riarrangiato (revisione centralizzata richiesta prima dell'inizio della terapia) e con evidenza di progressione secondo i RECIST v1.1 nei sei mesi precedenti l'inizio del trattamento.																
Razionale per l'utilizzo del farmaco di studio	<p>A oggi, non esistono farmaci approvati oltre la seconda linea potenzialmente attivi nel condrosarcoma mesenchimale. Il rationale per l'impiego di trabectedina nei condrosarcomi mesenchimali in progressione a schemi chemioterapici a base di antraciclina si basa su alcune segnalazioni preliminari riportate in letteratura che hanno evidenziato una possibile attività elettiva di trabectedina in questo istotipo.</p> <p>Inoltre trabectedina è nota per la sua attività in altri sarcomi dei tessuti molli caratterizzati da riarrangiamento cromosomico, tra cui in particolare i liposarcomi mixoidi e i sarcomi sinoviali.</p> <p>Infine Trabectedina è approvata per essere utilizzata solo nei Pazienti adulti e con sarcoma dei tessuti molli nei mentre in questo studio verrà utilizzata anche condrosarcomi mesenchimali a partenza scheletrica e in pazienti con età ≥ 16 anni.</p>																
Numero di pazienti previsti	<p>Nello studio saranno inclusi un massimo di 16 pazienti valutabili per l'obiettivo primario. Per raggiungere tale numerosità verrà incluso nello studio un massimo di 20 pazienti in un periodo di arruolamento di circa 48 mesi.</p> <p>Tutti i pazienti che avranno ricevuto almeno un ciclo di trabectedina e avranno effettuato almeno una rivalutazione radiologica della malattia dopo il basale saranno valutabili per l'obiettivo primario.</p> <p>Saranno esclusi dall'analisi tutti i pazienti che andranno incontro a progressione di malattia (PD) nella fase di screening o che saranno deceduti per PD prima della prima rivalutazione radiologica programmata.</p>																
Criteria di Inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1) Età ≥ 16 anni 2) Diagnosi istologica e molecolare centralmente confermata di condrosarcoma mesenchimale <i>HEY1-NCAO2</i> riarrangiato. Per l'arruolamento 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 3) Malattia localmente avanzata e/o metastatica 4) Malattia misurabile secondo RECIST v1.1 5) Evidenza di progressione secondo RECIST v1.1 nei 6 mesi precedenti l'ingresso in studio 6) I pazienti devono essere stati pre-trattati con almeno un trattamento antitumorale contenente antraciclina per la malattia avanzata fino ad un massimo di 3 linee precedenti 7) ECOG PS ≤ 2 8) Adeguata funzionalità midollare definita come segue: <table border="1" data-bbox="596 1608 1394 1796"> <tr> <td>Globuli bianchi</td> <td>$>3.0 \times 10^9/L$</td> </tr> <tr> <td>Numero assoluto di neutrofili</td> <td>$>1.5 \times 10^9/L$</td> </tr> <tr> <td>Piastrine</td> <td>$>100 \times 10^9/L$</td> </tr> <tr> <td>Emoglobina</td> <td>$>9 \text{ g/dL}$</td> </tr> </table> 9) Adeguata funzionalità d'organo definita come segue: <table border="1" data-bbox="432 1939 1528 2119"> <tr> <td>Bilirubina totale</td> <td>$< 1,5$ volte il limite superiore della norma (UNL)</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT)</td> <td>$<2.5 \times \text{UNL}$</td> </tr> <tr> <td>ALT (SGPT)</td> <td>$<2.5 \times \text{UNL}$</td> </tr> <tr> <td>GGT</td> <td>$<2.5 \times \text{UNL}$</td> </tr> </table> 	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	$>9 \text{ g/dL}$	Bilirubina totale	$< 1,5$ volte il limite superiore della norma (UNL)	AST (SGOT)	$<2.5 \times \text{UNL}$	ALT (SGPT)	$<2.5 \times \text{UNL}$	GGT	$<2.5 \times \text{UNL}$
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	$>9 \text{ g/dL}$																
Bilirubina totale	$< 1,5$ volte il limite superiore della norma (UNL)																
AST (SGOT)	$<2.5 \times \text{UNL}$																
ALT (SGPT)	$<2.5 \times \text{UNL}$																
GGT	$<2.5 \times \text{UNL}$																

	<table border="1"> <tr> <td>Lipasi</td> <td>$\leq 1.5 \times \text{ULN}$</td> </tr> <tr> <td>Creatinina</td> <td>$\leq 1.5 \times \text{ULN}$. Creatinina clearance entro i limiti istituzionali normali o creatinina clearance $\geq 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$</td> </tr> <tr> <td>Fosfatasi alcalina</td> <td>$< 2.5 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{UNL}$ per i Pazienti con coinvolgimento epatico e / o che abbiano metastasi ossee)</td> </tr> <tr> <td>PT-INR/PTT</td> <td>$< 1.5 \times \text{ULN}$ (è consentita la partecipazione ai Pazienti in terapia con farmaci come warfarin o eparina a condizione che non vi siano alterazioni dei valori della coagulazione)</td> </tr> <tr> <td>CPK</td> <td>$< 2.5 \times \text{ULN}$</td> </tr> <tr> <td>Albumina</td> <td>$\geq 25 \text{ g/L}$</td> </tr> </table>	Lipasi	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	Creatinina	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$. Creatinina clearance entro i limiti istituzionali normali o creatinina clearance $\geq 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$	Fosfatasi alcalina	$< 2.5 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{UNL}$ per i Pazienti con coinvolgimento epatico e / o che abbiano metastasi ossee)	PT-INR/PTT	$< 1.5 \times \text{ULN}$ (è consentita la partecipazione ai Pazienti in terapia con farmaci come warfarin o eparina a condizione che non vi siano alterazioni dei valori della coagulazione)	CPK	$< 2.5 \times \text{ULN}$	Albumina	$\geq 25 \text{ g/L}$
Lipasi	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$												
Creatinina	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$. Creatinina clearance entro i limiti istituzionali normali o creatinina clearance $\geq 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$												
Fosfatasi alcalina	$< 2.5 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{UNL}$ per i Pazienti con coinvolgimento epatico e / o che abbiano metastasi ossee)												
PT-INR/PTT	$< 1.5 \times \text{ULN}$ (è consentita la partecipazione ai Pazienti in terapia con farmaci come warfarin o eparina a condizione che non vi siano alterazioni dei valori della coagulazione)												
CPK	$< 2.5 \times \text{ULN}$												
Albumina	$\geq 25 \text{ g/L}$												
	<p>10) 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. Le donne in post-menopausa devono essere amenorroiche da almeno 12 mesi per essere considerate potenzialmente non fertili I pazienti maschi e femmine potenzialmente fertili devono accettare di utilizzare un metodo efficace di controllo delle nascite durante lo studio e alla fine dello studio per 3 mesi in caso di donne potenzialmente fertili e per 5 mesi in caso di maschi in età fertile.</p> <p>11) Frazione di eiezione cardiaca $\geq 50\%$ misurata mediante ecocardiogramma</p> <p>12) Anamnesi negativa per eventi trombo-embolici arteriosi e/o venosi negli ultimi 12 mesi</p> <p>13) 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 avviare qualsiasi procedura specifica per lo studio</p> <p>14)</p>												
<i>Criteria di Esclusione</i>	<p>1) Anamnesi positiva per altre neoplasie maligne (eccetto carcinoma basocellulare della cute o carcinoma cervicale in situ, adeguatamente trattati), salvo che non siano in remissione da almeno 5 anni e giudicate a potenziale trascurabile di ricaduta</p> <p>2) Trattamento radioterapico nei 14 giorni precedenti al primo giorno di assunzione di trabectedina o pazienti in cui gli eventi avversi non siano ancora risolti.</p> <p>3) Precedente radioterapia che ha coinvolto il midollo osseo per il 25% o oltre</p> <p>4) Chirurgia maggiore nelle 2 settimane precedenti l'ingresso in studio</p> <p>5) Precedente trattamento con qualsiasi agente antitumorale sperimentale nelle 4 settimane precedenti il primo giorno di assunzione di trabectedina</p> <p>6) Persistenza di tossicità da precedenti trattamenti non risolta (NCI CTCAE v5.0 \geq grado 2), eccetto l'alopecia</p> <p>7) Donne in gravidanza o in allattamento</p> <p>8) Malattia cardiovascolare in atto con NYHA grado III/IV. Storia di insufficienza cardiaca o infarto miocardico meno di 6 mesi dall'inizio del trattamento. Sono esclusi pazienti con angina instabile e con aritmia severa a rischio di morte imminente</p> <p>9) Anamnesi positiva per eventi trombo-embolici arteriosi come infarto cerebrovascolare (compreso l'attacco ischemico transitorio – TIA) o embolia polmonare nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio</p> <p>10) Pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale note</p> <p>11) Pazienti con malattie croniche del fegato (epatite cronica in fase attiva e/o cirrosi epatica)</p> <p>12) Diagnosi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)</p> <p>13) Diagnosi di epatite cronica o in fase attiva B o C che richiede una terapia</p>												

	<p>antivirale</p> <p>14) Anamnesi positiva per emorragia o sanguinamenti di grado ≥ 3 (secondo NCI CTCAE v5.0) nelle 4 settimane antecedenti l'inizio del trattamento in studio</p> <p>15) Evidenza di ogni altra patologia severa o instabile o condizione medica, psicologica o sociale che possano compromettere la sicurezza del paziente e/o la sua compliance alle procedure richieste dallo studio e che possa interferire con la partecipazione allo studio e alla interpretazione dei risultati</p> <p>16) Ipersensibilità nota al farmaco in studio o alla classe di appartenenza o ad eccipienti presenti nella formulazione del farmaco in studio</p> <p>17) Ogni fattore che a giudizio dello sperimentatore possa influenzare la sicurezza dei pazienti sulla base dei dati di sicurezza disponibili per trabectedina</p> <p>18) Ogni situazione che possa pregiudicare la compliance al trattamento</p>
Durata dello studio	E' previsto un periodo di arruolamento di circa 48 mesi con un follow-up di 2 anni dopo la sospensione del trattamento
Trattamento in studio	<p>Il protocollo prevede il trattamento con trabectedina, somministrata per via endovenosa (e.v.) alla dose di 1,5 mg/mq in infusione continua di 24 ore tramite pompa elastomerica attraverso un accesso venoso centrale al giorno 1 di ogni ciclo. Il ciclo di trattamento ha durata di 21 giorni.</p> <p>La somministrazione di trabectedina sarà preceduta da profilassi antiemetica con anti-HT3 e con steroidi, come previsto dalla pratica clinica, il giorno precedente la somministrazione, il giorno dell'inizio dell'infusione e i due giorni successivi dal termine dell'infusione.</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>E' necessario includere nello studio 16 pazienti valutabili per l'obiettivo primario per rilevare un tasso di risposta del 30% o superiore e per escludere un tasso di risposta del 5% o inferiore. L'errore di tipo I (alfa) e di tipo II (beta) sono fissati al 10%.</p> <p>Un tasso di risposta del 5% è considerato il valore di riferimento, poiché rappresenta la percentuale di risposte attese con la chemioterapia di seconda linea nei condrosarcomi mesenchimali extrascheletrici.</p> <p>Un tasso di risposta $\geq 30\%$ è considerato il valore di riferimento per suggerire un'attività farmacologica nei sarcomi dei tessuti molli avanzati, per il trattamento di prima linea.</p>
Studio traslazionale (opzionale)	<p>Per tutti i pazienti che forniranno il loro consenso informato allo studio biologico opzionale verrà correlata la risposta al trattamento con il profilo trascrizionale del tumore ed il profilo immunologico.</p> <p>I campioni tumorali raccolti pre-trattamento, necessari per la revisione centralizzata della diagnosi, verranno profilati anche dal punto di vista molecolare per identificare eventuali prodotti trascrizionali del riarrangiamento <i>HEY1-NCAO2</i> coinvolti nella risposta a trabectedina.</p> <p>Sarà necessario inoltre raccogliere un campione di sangue intero al basale, all'eventuale risposta a trabectedina e alla progressione.</p>

FLOW CHART

	Screening	Ciclo 1 Giorno1	Ciclo 2 Giorno1	Ciclo 3 Giorno1	Ciclo 4 Giorno1	Ciclo 5 Giorno1	Ciclo 6 Giorno1	Ciclo n Giorno n	Fine trattamento	FU (ogni 6 mesi)
	- 28 days	D1	Week 3 (±3 d)	Week 6 (±3 d)	Week 9 (±3 d)	Week 12 (±3 d)	Week 15 (±3 d)	Week n (±3 d)		
Firma del consenso informato	X									
Firma del consenso informato biologico opzionale	X									
Anamensi medica	X									
Segni e sintomi della malattia	X									
Esame fisico ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG ^c	X				X				X	
ECOCARDIOGRAMMA ^c	X				X				X	
Ematologia ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Biochimica ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Coagulazione ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Funzionalità tiroidea ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Test di gravidanza ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Scintigrafia ossea	X									
TAC/Risonanza e total body CT ^d	X		X		X		X	X	X	X
TAC cerebrale e torace/pelvi/addome ^d	X									
Conferma centralizzata della diagnosi	X									
Campione tumorale per l'espressione genic ail profile immunologico ^e	X								X	
Campione di sangue per lo studio biologico		X			X				X	
Somministrazione del farmaco		X	X	X	X	X	X	X		
AE		X	X	X	X	X	X	X	X	
Status di sopravvivenza										X

a = la raccolta dei segni vitali (pulsazioni, temperature, pressione sanguigna) , dell'esame fisico (peso corporeo, altezza, valutazione del dolore, esame neurologico) dei sintomi della malattia, eventi avversi, and ECOG viene effettuato al basale e al Giorno 1 di ogni ciclo (± 3 giorni)

b = il prelievo deve essere effettuato entro 24 ore prima della somministrazione del farmaco. Se necessario per motivi logistici e di pianificazione delle visite, il prelievo può essere effettuato con una finestra di 3 giorni. Debbono essere effettuati le seguenti analisi:

Ematologia : WBC, ANC, Emoglobina e conta delle Piastrine

Biochimica: sodio, potassio, fosforo, calcio, creatinine, urea, bilirubina totale, fosfatasi alcalina, AST, ALT, lipasi, creatinina fosfochinasi, albumina, proteine totali:

Coagulazione: PT, PTT

Funzionalità della tiroide: TSH, FT3, FT4

Testi di gravidanza sulle urine per donne potenzialmente fertili come alternative alla determinazione della beta-HCG sieriche, quando e se applicabile

c = Funzionalità cardica (ECG and Ecocardiogramma) sarà valutata allo screening e successivamente ogni 3 cicli di trattamento e a fine trattamento

d = TAC/Risonanza a livello della/e sede/i di malattia e TAC encefalica, e Torace- Addome-Pelvi (se non già eseguita per la valutazione delle/a lesioni/e tumorali)

TAC/Risonanza verrà eseguita dopo 2 cicli di trattamento (prima di Ciclo 3 a settimana 6, prima di Ciclo 5 a settimana 12, prima di Ciclo 7 a settimana 18) e successivamente ogni 12 settimane

e = per tutti i pazienti che hanno firmato il consenso opzionale per lo studio biologico il campione tumorale utilizzato per la revisione centralizzata della diagnosi, sarà analizzato per le analisi molecolari previste dal sottostudio biologico (così come indicato nella sezione 10 del protocollo).

A campione tumorale post-treatment sarà raccolto quando possibile (in pazienti selezionati per i quali la biopsia post-trattamento venga effettuata)

f = per tutti i pazienti che hanno firmato il consenso opzionale per lo studio biologico, 2 provette da 5-mL di sangue saranno prelevate ai seguenti momenti:

baseline (entro 72 ore prima dell'inizio del trattamento),

alla risposta radiologica documentata (entro 72 ore dopo la risposta radiologica documentata)

e al momento della progressione documentata (entro 72 ore che la PD è stata documentata)