

ASL BIELLA

Titolo:	Parere Studio randomizzato di fase II di ritrattamento con Panitumumab seguito da Regorafenib versus la sequenza inversa nei pazienti con carcinoma coloretale metastatico chemio-refrattario RAS e BRAF wild-type
Patologia:	Carcinoma coloretale
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	Età ≥ 18 anni. · Consenso informato scritto per le analisi molecolari. · Diagnosi istologica di carcinoma del colon-retto. · Almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST 1.1. · ECOG PS ≤ 1. · Tumore del colon-retto metastatico non resecabile precedentemente trattato per la malattia metastatica con fluoropirimidine, oxaliplatino, irinotecano e anticorpo monoclonale anti-angiogenico (bevacizumab o aflibercept), a meno di controindicazioni specifiche per uno o più dei suddetti farmaci; · Stato di RAS (codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146 dei geni KRAS e NRAS) e BRAF (mutazione V600E) wild-type del tumore del colon-retto primitivo o delle metastasi (analisi su tessuto eseguite localmente). · Risposta parziale o stabilità di malattia ≥ 6 mesi con un precedente trattamento di prima linea a base di anti-EGFR. · Intervallo di tempo di almeno 4 mesi tra la fine della somministrazione dell'anti-EGFR in prima linea e lo screening. · Somministrazione di almeno un'altra linea di terapia tra la fine della prima linea con anti-EGFR e lo screening. · Disponibilità di campioni di plasma per la biopsia liquida entro 28 giorni precedenti all'arruolamento. · Stato di RAS (codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146 dei geni KRAS e NRAS) e BRAF (mutazione V600E) wild-type del DNA tumorale circolante allo screening (analisi molecolare centralizzata con test Idylla™ ctKRAS-NRAS-BRAF Mutation, Biocartis, Inc.). · Consenso informato scritto per le procedure dello studio. · Attesa di vita di almeno 12 settimane. · Disponibilità del campione tumorale d'archivio (tumore

	primitivo e metastasi o almeno uno dei due) per le analisi dei biomarcatori. · Disponibilità per la raccolta di campioni plasmatici per le analisi dei biomarcatori. · Neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, Emoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$. · Bilirubina totale $1.5 \times$ limite superiore del valore normale (UNL) e AST (SGOT) e/o ALT (SGPT) $2.5 \times$ UNL (o $5 \times$ UNL in caso di metastasi epatiche), fosfatasi alcalina $2.5 \times$ UNL (o $5 \times$ UNL in caso di metastasi epatiche). · Clearance della creatinina $>50 \text{ ml/min}$ o creatinina sierica $1.5 \times$ UNL. · Le donne fertili devono avere test di gravidanza negativo eseguito alla visita basale su campione di sangue. Per questo studio, le donne potenzialmente fertili sono definite come tutte le donne dopo la pubertà, a meno che non siano in post-menopausa da almeno 12 mesi, chirurgicamente sterili, o sessualmente inattive. Un alto livello di ormone follicolo stimolante (FSH) può essere usato per confermare uno stato post-menopausa in donne che non usano contraccettivi ormonali o terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia in assenza di 12 mesi di amenorrea, una singola misurazione dell'FSH è insufficiente. · I soggetti e i loro partner devono essere disposti ad evitare una gravidanza durante lo studio e fino a 8 settimane dopo l'ultimo trattamento in studio. I soggetti maschili con partner fertili devono essere disposti ad utilizzare un adeguato metodo contraccettivo come approvato dallo sperimentatore (misure contraccettive di barriera o contraccezione orale). · Volontà e capacità di aderire il protocollo.
Principali criteri di esclusione	Precedente trattamento con regorafenib. · Trattamento radioterapico in qualunque sede nelle 4 settimane precedenti lo studio. · Metastasi cerebrali non trattate o compressione midollare o tumori cerebrali primitivi. · Evidenza di diatesi emorragica o coagulopatia. · Ipertensione non controllata e precedente storia di crisi ipertensive o encefalopatia ipertensiva. · Malattie cardiovascolari clinicamente significative (in atto) per esempio eventi cerebrovascolari (≤ 6 mesi), infarto del miocardio (≤ 6 mesi), angina instabile, scompenso cardiaco grado NYHA $> II$, gravi aritmie che necessitano di terapia medica. · Malattie cardiovascolari significative (es. aneurisma dell'aorta che richiede un trattamento chirurgico o recente trombosi arteriosa) entro 6 mesi precedenti l'arruolamento in studio. · Qualsiasi precedente trombo-embolia venosa $\geq$ NCI CTCAE Grado 4.

	· Storia di fistola addominale, perforazione gastrointestinale, ascesso intra-addominale o sanguinamento gastrointestinale attivo entro 6 mesi precedenti l'arruolamento in studio. · Altri tumori maligni coesistenti o precedenti (diversi dal carcinoma colon-rettale) diagnosticati negli ultimi 5 anni, fatta eccezione per il basalioma, il carcinoma squamocellulare della cute e il carcinoma in situ della cervice uterina. · Mancanza di integrità fisica del tratto gastrointestinale superiore, sindrome da malassorbimento o incapacità di assumere farmaci per via orale. · Nota ipersensibilità o allergica a qualsiasi componente dei farmaci in studio. · Qualsiasi farmaco concomitante controindicato per l'uso con i farmaci in studio secondo le informazioni del prodotto delle compagnie farmaceutiche. · Diagnosi di polmonite interstiziale o fibrosi polmonare. · Infezioni attive non controllate o altre malattie concomitanti rilevanti che controindicano la somministrazione di panitumumab e regorafenib. · Trattamento con qualsiasi farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti l'arruolamento oppure entro la durata di due emivite del farmaco sperimentale (quale dei due periodi sia più lungo). · Donne in gravidanza o in allattamento. Le donne in età fertile con un test positivo di gravidanza o che non hanno effettuato un test di gravidanza alla visita basale. Donne in post-menopausa devono essere in amenorrea per almeno 12 mesi per essere considerate non fertili. Uomini e donne (in età fertile) sessualmente attivi che rifiutano di utilizzare metodi contraccettivi (metodi di barriera o contraccettivi orali) durante lo studio e fino a 8 settimane dopo l'ultimo trattamento in studio.
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)