

TITOLO	RESOUND TRIAL Studio di fase II in aperto sull'uso di regorafenib in pazienti con neoplasie solide metastatimiche, in progressione dopo la terapia standard
GRUPPI COINVOLTI	Istituto Clinico Humanitas Istituto Europeo di Oncologia
COORDINATORE	Istituto Clinico Humanitas Prof.Santoro
FASE DELLO STUDIO	Fase II
INDICAZIONI	Timoma (tipo B2 – B3) e Carcinoma Timico Carcinoma pancreatico Carcinoma ovarico Melanoma maligno Sarcomi dei tessuti molli (angiosarcoma, leiosarcoma sarcoma sinoviale)
OBIETTIVI	Obiettivo primario di questo studio: Stimare la sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS) Obiettivi secondari: Stimare la sopravvivenza globale (OS) Stimare il tasso di risposta tumorale (ORR) Valutare la sicurezza del regorafenib
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio clinico di fase II a singolo braccio, condotto in soggetti con neoplasie solide avanzate per la quale non esiste un trattamento alternativo standard per valutare l'efficacia di Regorafenib. Il disegno rigetterà l'ipotesi nulla di un tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) $\leq 25\%$ con un errore di tipo I di 0.10 ed una potenza statistica dell'80% con un'ipotesi alternative di un tasso di PFS $\geq 50\%$. Il farmaco sarà raccomandato per studi future se almeno 8 dei 19 pazienti totali valutabili saranno liberi da progressione dopo 2 mesi. Tutti I pazienti che iniziano il trattamento saranno considerati valutabili. I dati saranno raccolti come frequenze e proporzioni o come mediane e range. La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale (OS) saranno stimati come valutazioni esploratorie ed espresso mediante curve di Kaplan-Meier. Ciascuna tipologia tumorale sarà valutata indipendentemente.
NUMEROSITA'	Circa 100 pazienti saranno arruolati per poter avere almeno 19 pazienti valutabili per ciascuna tipologia tumorale.
CRITERI ELIGIBILITA'	CRITERI D'INCLUSIONE I criteri di inclusione devono essere soddisfatti al momento dello screening, se non specificato diversamente. 1. Consenso informato firmato ottenuto prima dell'esecuzione di qualsiasi procedura specifica per lo studio. I soggetti devono essere in grado di e devono accettare di firmare un consenso informato scritto. 2. Soggetti di sesso maschile o femminile ≥ 18 anni d'età. 3. Diagnosi confermata istologicamente di tumore solido (compreso nell'elenco sottostante) in fase avanzata per la quale non esiste un trattamento alternativo standard: - Carcinoma pancreatico - Carcinoma ovarico - Melanoma maligno - Sarcomi dei tessuti molli (angiosarcoma, leiosarcoma sarcoma sinoviale) - Timoma (tipo B2 – B3) e Carcinoma Timico 4. I soggetti devono avere almeno una lesione misurabile in base ai RECIST, versione 1.1. Una lesione in un'area precedentemente irradiata è eleggibile per essere considerata una malattia misurabile, purché esista un'evidenza oggettiva di progressione della lesione prima del reclutamento nello studio. 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status pari a 0 o 1. 6. Aspettativa di vita di almeno 12 settimane 7. Funzionalità midollare, epatica e renale adeguata determinata in base alle seguenti valutazioni di laboratorio eseguite entro 7 giorni dall'inizio del trattamento in studio:

- Conta delle piastrine $\geq 100000/\text{mm}^3$, emoglobina (Hb) $\geq 9,0 \text{ g/dl}$, conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$. Non saranno consentite trasfusioni per permettere ai soggetti di soddisfare i criteri di inclusione.

- Bilirubina totale $\geq 1,5 \times$ limite superiore del normale (ULN).

- Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) $\square 2,5 \times$ ULN ($\square 5 \times$ ULN per i soggetti con coinvolgimento epatico).

- Creatinina sierica $\geq 1,5 \times$ ULN.

- Limite di fosfatasi alcalina $\geq 2,5 \times$ ULN ($\geq 5 \times$ ULN per i soggetti con coinvolgimento epatico o osseo del carcinoma).

- Rapporto internazionale normalizzato (INR) $\leq 1,5 \times$ ULN e tempo parziale di tromboplastina (PTT) o tempo di tromboplastina parziale attivata $\geq 1,5 \times$ ULN. I soggetti trattati con qualche anticoagulante, come warfarin o eparina, potranno partecipare purché non esista nessuna evidenza precedente di un'anomalia latente in tali parametri. Sarà eseguito uno stretto monitoraggio almeno delle valutazioni settimanali fino a quando INR e PTT saranno stabili in base a una misurazione pre-dose come definito dallo standard locale di assistenza.

- Lipasi $\leq 1,5 \times$ the ULN

8. Capacità di ingerire farmaci orali.

9. Stima di Clearance Creatinina (CLCr) $\square 30 \text{ ml/min}$ in base alla formula di Crockcroft-Gault.

10. Ritorno a un livello NCI-CTCAE v4.0 Grado 0 o 1, o ritorno al basale pre-trattamento di qualsiasi tossicità correlata a farmaci/procedure precedenti (fatta eccezione per alopecia, anemia e ipotiroidismo).

11. Le donne e gli uomini potenzialmente fertili e in grado di procreare devono accettare di utilizzare metodi contraccettivi adeguati (metodi barriera per il controllo delle nascite) al momento della firma del consenso informato e fino ad almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio. La definizione dei metodi contraccettivi adeguati sarà basata sul giudizio dello sperimentatore curante o di un associato incaricato.

CRITERI D'ESCLUSIONE

1. Trattamento precedente con regorafenib. I soggetti ritirati in modo permanente dalla partecipazione allo studio non potranno accedere nuovamente alla ricerca.

2. Intervento chirurgico maggiore, biopsia aperta o lesione traumatica significativa entro 28 giorni prima dell'inizio della somministrazione del farmaco in studio.

3. Insufficienza cardiaca congestizia New York Heart Association (NYHA) \geq classe 2.

4. Angina instabile (sintomi di angina a riposo, angina di nuova insorgenza, ovvero, entro gli ultimi 3 mesi)

5. Infarto miocardico (MI) negli ultimi 6 mesi prima dell'inizio del farmaco in studio.

6. Aritmie cardiache che necessitano di una terapia antiaritmica (sono consentiti beta bloccanti o digossina).

7. Ipertensione incontrollata (pressione sanguigna sistolica $> 140 \text{ mmHg}$ o pressione diastolica $> 90 \text{ mmHg}$ nonostante una gestione medica ottimale).

8. Soggetti con effusione pleurica o ascite che determina una compromissione respiratoria (\square NCI-CTCAE version 4.0 dispnea CTC Grado 2).

9. Infezione in corso $>$ grado 2 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versione 4.0.

10. Storia nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

11. Epatite B o C attiva oppure epatite B o C cronica in trattamento antivirale.

12. Soggetti con disordine epilettico che necessitano di trattamento.

13. Storia di trapianto allogenico d'organo. Eventi arteriosi trombotici o embolici come accidenti cerebrovascolari (inclusi attacchi ischemici transitori), o embolismo polmonare entro i 6 mesi prima dell'inizio del farmaco in studio.

14. Soggetti con evidenza o storia di diatesi emorragica. Qualsiasi evento emorragico o di sanguinamento $>$ NCI-CTCAE versione 4.0 grado 3 o superiore entro 4 settimane prima dell'inizio della somministrazione del farmaco in studio.

15. Eventi venosi trombotici, quali trombosi venosa profonda, entro i 3 mesi prima dell'inizio della somministrazione del farmaco in studio

16. Tumori sintomatici metastatici cerebrali, o meningei

17. Ferite, ulcere o fratture ossee che non guariscono.

	<p>18. Insufficienza renale che necessita di emodialisi o dialisi peritoneale.</p> <p>19. Disidratazione NCI-CTCAE versione 4.0 di grado > 1.</p> <p>20. Abuso di sostanze o condizioni mediche, psicologiche o sociali che potrebbero interferire con la partecipazione del soggetto allo studio o con la valutazione dei risultati della ricerca.</p> <p>21. Ipersensibilità nota al farmaco in studio, alla classe del farmaco in studio o a eccipienti nella formulazione.</p> <p>22. Qualsiasi malattia, o condizione medica instabile, o che potrebbe mettere a rischio la sicurezza del soggetto e la sua compliance allo studio.</p> <p>23. Malattia polmonare interstiziale con segni e sintomi in atto al momento dello screening.</p> <p>24. Proteinuria persistente NCI-CTCAE versione 4.0 di grado 3 o superiore (> 3,5 g/24 ore, misurata in base alla proporzione urinaria proteina:creatinina su un campione casuale di urina).</p> <p>25. Qualsiasi condizione di malassorbimento.</p> <p>26. Partecipazione concomitante a un altro studio clinico.</p> <p>27. Trattamento con altre terapie sistemiche antitumorali incluse terapie citotossiche, inibitori del segnale di trasduzione, immunoterapie e terapie ormonali nel corso dello studio o nelle 4 settimane precedenti all'ingresso in studio (6 settimane se il precedente trattamento comprendeva Mitomicina C)</p>
CRONOLOGIA	<ul style="list-style-type: none"> - Data inizio studio: Dicembre 2014 - FPFV: Dicembre 2014 - Fine dell'arruolamento: Dicembre 2017 - LPLV: Dicembre 2018 - Primo data base lock: Marzo 2018 - Termine del follow up: Gennaio 2019 - Secondo data base lock: Aprile 2019 - Rapporto finale studio: Luglio 2019
ARRUOLAMENTO	<p>Inizio Dicembre 2014</p> <p>Fine Dicembre 2017</p>