

TITOLO	CAVEAT Studio di fase II con Avelumab in combinazione con Axitinib in pazienti con avanzati Tumori Epiteliali del Timo (TET)
GRUPPI COINVOLTI	IEO – Dott. DePas - attivo Istituto Clinico Humanitas - Dott. Zucali - in attivazione Azienda Ospedaliera Universitaria – Dott. Petrini - in attivazione
COORDINATORE	IEO - Dott. Depas / Dott. Conforti
FASE DELLO STUDIO	Fase II
INDICAZIONI	Tumore epiteliale B3 o carcinoma timico in stadio avanzato
OBIETTIVI	Determinazione della Overall response rate secondo criteri (RECIST 1.1)
DISEGNO DELLO STUDIO	Fase II
NUMEROSITA'	15 pazienti, da estendere a 33 pazienti totali se assenza di futilità sui primi 15
CRITERI ELIGIBILITA'	<ul style="list-style-type: none"> • Timoma B3 o carcinoma timico avanzato istologicamente documentato, inoperabile a giudizio dell' investigatore locale (Masaoka Stage IIIb or IV). • Progressione dopo trattamento con almeno una linea chemioterapica contenente platino • Malattia misurabile (RECIST 1.1). • Età ≥18 anni. • ECOG PS ≤2. • Adeguata funzionalità midollare e di organo: <ul style="list-style-type: none"> - Emocromo: globuli bianchi totali (WBC) ≥ 3000/mm³, conta dei neutrofili (ANC) ≥ 1.5 × 10⁹/L, conta piastrinica ≥ 100 × 10⁹/L, emoglobina ≥ 9 g/dL - Bilirubina totale ≤ 1.5 × I massimi valori di norma (ULN), AST e ALT ≤ 2.5 × ULN o AST e ALT s ≤ 5 × ULN (per pazienti con metastasi epatiche). • Creatinine clearance ≥ 30 mL/min (Cockcroft-Gault formula) Test di gravidanza negative per donne fertili
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Condizioni mediche che a giudizio dell' investigatore non possano essere adeguatamente controllate con terapia appropriate o possano compromettere la tolleranza della cura, inclusi: <ul style="list-style-type: none"> - patologie cardiovascolari clinicamente significative: evento cerebrale (< 6 mesi prima dell' arruolamento), infarto miocardico (< 6 mesi prima dell' arruolamento), angina instabile, scompenso cardiaco (≥ New York Heart Association Classification Class II), o gravi aritmie cardiache che richiedano terapia - Nota positività del test HIV o sindromi da immunodeficienza - Infezione da Hepatitis B virus (HBV) o hepatitis C virus (HCV) allo screening (positive HBV surface antigen o HCV- RNA se positivo di anticorpi anti-HCV) Infezioni in atto che richiedono trattamento sistemico <ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con anamnesi positiva per polmoniti non infettive che hanno richiesto steroidi sistemici o fibrosi polmonare interstiziale - Malattie infiammatorie croniche intestinali <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con metastasi cerebrali non trattate . pazienti con lesioni stabili dopo 4 settimane trattate localmente sono eleggibili

- Patologie autoimmune che possano peggiorare con terapia immunostimolante , in particolari sindromi autoimmune associate al timoma (miastenia gravis, pure aplasia della linea rossa). Pazienti con diabete mellito tipo I, vitiligine, psoriasi, ipo/ipertiroidismo che non richiedono terapia immunosoppressiva sono eleggibili
- Anamnesi positive per tumore ematologico o solido se non in remissione da almeno 2 anni. Pazienti con carcinoma prostatico pT1-2 Gleason score < 6, carcinoma vescicale superficiale , tumori della cute non melanoma o carcinoma in situ della cervice sono eleggibili
- Importanti disordini o ostruzioni gastrointestinali , malassorbimento, vomito non controllato, diarrea non controllata, inabilità ad assumere terapia orale
- Pregresso trapianto di organo incluso trapianto allogenic stem-cell transplantation.
- Vaccinazioni eseguite entro 4 settimane dalla prima dose di avelumab; durante il trail non sono permessi vaccini se non inattivati
- Gravi condizioni psichiatriche o mediche di altro genere che possano interferire con il trattamento
- Trattamenti concomitanti con agenti antitumorali approvati o sperimentali.
- Utilizzo di farmaci immunosoppressivi. eccetto: steroidi a somministrazione endonasale, topica inalatoria, locale (ad es: intra-articolare), steroidi assunti per via sistemica alla dose ≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalenti; steroidi per reazioni da ipersensibilità (es: mdc iodato della TAC)
- Nota ipersensibilità a prodotti sperimentali o componenti nella formulazione, inclusa quella ad anticorpi monoclonali (NCI CTCAE v4.03 Grade ≥ 3)
- Persistenza di tossicità relata ai trattamenti precedenti (NCI CTCAE v. 4.03 Grade > 1); comunque alopecia, neuropatia sensitive G ≤ 2 , oltre tossicità G ≤ 2 che non costituiscono un rischio di safety a giudizio dell'investigatore locale sono permessi

CRONOLOGIA	27/3/2019- 27/3/2021
ARRUOLAMENTO	