

## SINOSI

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titolo dello studio</b>     | Studio di fase II in aperto per valutare l'efficacia e la tossicità di Panitumumab nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino ben differenziato (G1 e G2) pre-trattati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Centro Coordinatore</b>     | Istituto di Oncologia (I.D.O.) - Policlinico di Monza<br>Via Carlo Amati 111, 20900 Monza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sponsor</b>                 | I.T.M.O ( Italian Trials in Medical Oncology )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Area terapeutica</b>        | Oncologia Medica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Fase clinica</b>            | II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Numero dei Centri</b>       | ≥10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Disegno dello studio</b>    | Studio multicentrico, non randomizzato, di fase II, secondo il disegno a 2 stadi di Simon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Indicazione</b>             | Tumore neuroendocrino ben differenziato (G1 e G2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Popolazione</b>             | Tumore neuroendocrino ben differenziato (G1 e G2) metastatico o non operabile a fallimento degli analoghi della somatostatina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Farmaco/Dose/Via/Regime</b> | Panitumumab 6 mg/kg die 1, q 14 i.v.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Razionale</b>               | <p>I tumori neuroendocrini sono neoplasie rare e non vi sono standard terapeutici riconosciuti. Gli analoghi della somatostatina sono il trattamento di riferimento per i tumori endocrini con Sindrome da carcinoide e sembrano indurre un controllo sulla crescita tumorale. Studi con la chemioterapia hanno evidenziato diversi tassi di "Response Rate" in termini di risposte obiettive, ma non sembra evidenziarsi un reale impatto sulla sopravvivenza.</p> <p>Panitumumab agisce legando i domini extracellulari di EGFR (epidermal growth factor receptor) prevenendone l'attivazione. Questo si traduce nel blocco della cascata del segnale intracellulare legato a questo recettore. Questo recettore è espresso e attivato nei carcinoidi e nei tumori endocrini del pancreas.</p> |
| <b>Obiettivo primario</b>      | Valutare l'attività e l'efficacia del panitumumab nel tumore neuroendocrino ben differenziato metastatico o non operabile dopo trattamento con analoghi della somatostatina ed eventuale chemioterapia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Obiettivi secondari</b>     | Ulteriori valutazioni di attività, valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endpoints primari</b>       | L'attività è definita attraverso il tasso di non-progressione, (criteri RECIST v.1.1), valutato a 6 mesi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Endpoints secondari</b>     | <p>Miglior <i>risposta obiettiva</i> (CR+PR secondo criteri RECIST 1.1): risposte complete e parziali valutate a 6 mesi</p> <p>Risposta biochimica (cambiamento nel tempo degli indicatori biochimici di malattia)</p> <p>Tempo di progressione (TTP) e sopravvivenza globale (OS), secondo il metodo di Kaplan-Meier.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Tollerabilità del trattamento, secondo CTC-AE v.3.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Studio Biologico e relativi endpoints</b> | <p>Revisione centralizzata dei vetrini presso il Laboratorio di Anatomia Patologica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori-Milano</p> <p>Verranno determinati EGFR e KRAS in tutti i pazienti</p> <p>Verrà valutata l'attività di Panitumumab in relazione all'espressione dei marcatori molecolari</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Numero dei pazienti</b>                   | 32 pazienti valutabili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Durata del trattamento/paziente</b>       | Fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Durata del reclutamento</b>               | 12 +/- 6 mesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Follow-Up</b>                             | 24 mesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Criteri di inclusione</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi istologica di tumore neuroendocrino ben differenziato (G1 e G2) del tratto gastro-entero-pancreatico o a sede primitiva ignota</li> <li>• Progressione di malattia dopo trattamento con analoghi della somatostatina</li> <li>• E' ammesso un precedente trattamento con farmaci biologici (everolimus, sunitinib o bevacizumab)</li> <li>• E' ammessa una linea di chemioterapia</li> <li>• Malattia metastatica o non operabile</li> <li>• Maschi o femmine di età <math>\geq 18</math> anni</li> <li>• Assenza di sindrome da carcinoide</li> <li>• ECOG performance status 0-1</li> <li>• Aspettativa di vita <math>&gt; 6</math> mesi</li> <li>• Consenso informato scritto</li> <li>• Funzionalità epatica adeguata: bilirubina totale <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>; ALT e AST <math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> in pazienti con metastasi epatiche)</li> <li>• Adeguata funzionalità midollare: ANC <math>\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}</math>; PLT <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math>; Hb <math>&gt; 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>• Creatinina clearance <math>\geq 50 \text{ ml/min}</math></li> <li>• Magnesio e calcio con valori <math>&gt; \text{i limiti inferiori di norma}</math></li> <li>• Almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST</li> <li>• Donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo eseguito nei 7 giorni precedenti l'attivazione del trattamento. Tutti i pazienti devono utilizzare un adeguato metodo contraccettivo</li> </ul> |
| <b>Criteri di esclusione</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con ipersensibilità nota al Panitumumab</li> <li>• Diagnosi istologica di carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (G3)</li> <li>• Diagnosi istologica di tumore neuroendocrino del polmone (carcinoide tipico o atipico, microcitoma, carcinoma neuroendocrino a grandi cellule)</li> <li>• Pazienti che abbiano ogni condizione medica severa o incontrollata che possa condizionare la loro partecipazione allo studio. Per es: angina instabile, cardiopatie sintomatiche,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | <p>I.M.A. nei dodici mesi precedenti l'ingresso in studio, aritmie severe incontrollate, severe alterazioni della funzionalità polmonare, diabete incontrollato, infezioni attive, ipertensione incontrollata, anomalie tiroidee che impediscono un normale controllo della funzione tiroidea, patologie epatiche non controllate (es.: cirrosi, epatite cronica attiva o epatite acuta), disordini ischemici o autoimmuni condizionanti rischio di vita, iperlipidemia non controllata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di malattia polmonare interstiziale documentata</li> <li>• Pazienti con disordini neurologici o psichiatrici severi</li> <li>• Pazienti con metastasi cerebrali</li> <li>• Pazienti con anamnesi positiva per altra neoplasia (fatta eccezione per carcinoma basocellulare o spino cellulare della cute o cancro in situ) se non sono trascorsi 5 anni senza evidenza di recidiva</li> <li>• Pazienti immunocompromessi incluso pazienti con test HIV positivo. Il test HIV non è richiesto per l'ingresso in studio.</li> <li>• Donne in gravidanza o in allattamento.</li> <li>• Pazienti in età riproduttiva che non facciano uso di adeguato metodo anticoncezionale. Forme appropriate di contraccezione sono: IUD, contraccettivi orali o depot, metodo di barriera + spermicida.</li> </ul> |
| <b>Analisi statistica</b>  | <p>Un "successo" è definito come la non evidenza di "progressione di malattia"(secondo i criteri RECIST v.1.1) a 6 mesi. La numerosità del campione è calcolata per ridurre il numero di pazienti trattati con un farmaco eventualmente inefficace, considerando un livello soddisfacente di attività per Panitumumab al 75%.</p> <p>Il disegno a 2 stadi per valutare un tasso di successo <math>P \leq 0.60</math> verso l'ipotesi alternativa di <math>P \geq 0.75</math> richiede un campione di 22.03 e una probabilità di conclusione precoce di 0.367.</p> <p>Se il farmaco non è attivo c'è una probabilità di 0.198 di concludere che lo è ( il target per questo valore è 0.20). Se il farmaco è attivo c'è una probabilità di 0.198 di concludere che non è ( il target per questo valore è 0.20).</p> <p>Dopo aver testato il farmaco in 10 pazienti nel primo stadio, il trial verrà terminato se vi saranno 5 o meno successi. Se il trial andrà al secondo stadio, verranno studiati 32 pazienti. Se il numero totale di risposte è minore o uguale a 21 il farmaco è rifiutato.</p>                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Durata dello studio</b> | <p>Periodo di reclutamento: 12 +/- 6 mesi</p> <p>Follow up: 24 mesi</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |