

Sinossi studio clinico PACT-21

Versione 1.1 del 29/06/2020

Titolo	Studio randomizzato di fase II di confronto tra la chemioterapia pre-operatoria di breve versus lunga-durata con il regime mFOLFIRINOX versus PAXG in pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas (PDAC) allo stadio I-II
Protocollo I.D.	PACT-21-CASSANDRA trial
Razionale	<p>Il trattamento chemioterapico adiuvante prolunga la sopravvivenza complessiva (OS) dei pazienti affetti da PDAC sottoposti a intervento chirurgico, ma nel 65-90% dei casi a 2 anni dall'intervento resettivo questi pazienti vanno incontro a recidiva</p> <p>I dati di OS relativo ai pazienti resecati sopravvalutano però il vero esito dei pazienti con malattia "resecabile", in quanto i pazienti con metastasi intra- o post-operatorie (25-30%) e quelli con morbidità chirurgica o Performance status bassa (-20%) sono inelleggibili per la terapia adiuvante.</p> <p>Recentemente, in uno studio randomizzato di fase II (PACT15) è stata dimostrata sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (EFS) che di OS la superiorità dell'approccio terapeutico che prevede la somministrazione della chemioterapia sia prima che dopo l'intervento chirurgico rispetto all'intervento di resezione seguito da trattamento chemioterapico.</p> <p>La chemioterapia pre-operatoria può offrire una serie di vantaggi teorici in quanto permette di trattare precocemente eventuali micrometastasi, aumenta il tasso di resezione R0/N0 e permette una migliore diffusione del farmaco nei tessuti. Entrambe le linee guida AIOM e NCCN includono questa opzione per il trattamento delle malattie resecabili</p> <p>Lo studio PACT-15 ha mostrato che il 77% dei pazienti randomizzati a gemcitabina (G) dopo l'intervento chirurgico ha avuto la recidiva della malattia entro 1 anno. La chemioterapia adiuvante con PEXG (cisplatino, epirubicina, capecitabina e gemcitabina) aumenta l'EFS ad 1 anno del 50%. Questo stesso regime somministrato sia prima che dopo l'intervento chirurgico ha ottenuto un EFS a 1 anno del 66% e porta l'OS a 5-anni al 49%</p>

rispetto al 13% della terapia adiuvante con gemcitabina o al 25% della PEXG solo in adiuvante.

Nel PDAC localmente avanzato, lo schema chemioterapico PAXG (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina e gemcitabina) ha ottenuto dei risultati promettenti in uno studio randomizzato di fase II in cui questo schema a 4 farmaci è stato paragonato al trattamento con la sola gemcitabina + nab-paclitaxel: la progressione libera da malattia a 12 mesi (PFS-12) è del 62% vs 35%, mentre la OS a 18 mesi è del 68% vs 55%. Analogamente, nei pazienti allo stadio IV, PAXG raggiunge una PFS a 6 mesi del 74% vs 46%, una mediana di OS del 14.4 vs 10.7 mesi, e una OS a 1- and 2-anni del 62% e 24% vs 44% e 12%, rispettivamente

Per questo motivo, lo schema PAXG è candidato per essere testato anche nei pazienti affetti da PDAC allo stadio I/II.

Lo schema terapeutico FOLFIRINOX modificato (mFOLFIRINOX) dopo l'intervento chirurgico migliora significativamente l'OS rispetto al trattamento con gemcitabina ed è attualmente lo standard di cura. Sorprendentemente, mFOLFIRINOX ha prodotto un EFS di 1-anno del 69%, risultato simile a quello riportato con il PEXG adiuvante nello studio PACT-7. Uno studio di fase III del gruppo PRODIGE attualmente randomizza i pazienti per ricevere 4 mesi di mFOLFIRINOX prima dell'intervento chirurgico seguito da altri 2 mesi dello stesso regime rispetto alla chirurgia seguita da 6 mesi di mFOLFIRINOX.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi primari dello studio sono:

- 1) confrontare in termini di EFS ad 1 anno l'efficacia di PAXG a quella di mFOLFIRINOX.
- 2) confrontare in termini EFS ad 1 anno l'efficacia di 4 mesi di chemioterapia preoperatoria e 2 mesi postoperatoria a quella di 6 mesi di chemioterapia preoperatoria

L'endpoint primario è l'EFS, definito come il tempo dalla randomizzazione alla progressione RECIST, CA19-9 failure (definito come 2 aumenti

consecutivi del livello sierico del marcatore del 20%, dosati ad un intervallo di tempo di 4 settimane), progressione/ricorrenza, non resecabilità preoperatoria o intraoperatoria, evidenza intraoperatoria di metastasi o decesso, a seconda di quale si verifichi per primo. Le resezioni R1 NON saranno considerate come eventi.

Gli obiettivi secondari sono valutare l'OS, il tasso di risposta RECIST, il tasso di risposta del CA19.9 e la risposta patologica completa, il tasso di resecabilità, la mortalità chirurgica e il tasso di morbilità, il tasso di metastasi intra e post-operatorio, il tasso di resezioni N0 e R0, il PRO e la tossicità del trattamento.

Disegno dello studio

Studio di fase II in aperto, multicentrico, randomizzato, comparativo.

Sono previste due randomizzazioni:

- 1) **Prima randomizzazione:** I pazienti eleggibili saranno randomizzati (1:1), stratificati per CA19.9 al basale (<5 ULN vs ≥ 5 ULN) e per centro, per ricevere:
 - a) PAXG: (Braccio A; cisplatino 30 mg/m² ogni 2 settimane, nab-paclitaxel 150 mg/m² ogni 2 settimane, gemcitabina 800 mg/m² ogni 2 settimane, capecitabina 1250 mg/m²/giorno per 28 giorni consecutivi) in cicli di 28 giorni per un totale di 4 cicli (4 mesi).
 - b) mFOLFIRINOX: (Braccio B; irinotecano 150 mg/m² al giorno 1, oxaliplatino 85 mg/m² al giorno 1, leucovorina alla dose fissa di 400 mg/m², fluorouracile per continua IV infusione 2,4 g/m² per 46 ore) in cicli di 14 giorni per un totale di 8 cicli (4 mesi).

- 2) **Seconda Randomizzazione.** I pazienti senza evidenza di progressione di malattia o che hanno presentato una buona tolleranza al trattamento dopo 4 mesi saranno randomizzati (1:1), stratificati mediante trattamento assegnato dalla prima randomizzazione, per ricevere altri 2 mesi della stessa chemioterapia PRIMA o DOPO l'intervento chirurgico.

Calcolo della grandezza del campione

È previsto un confronto di superiorità. L'EFS a 1 anno dalla prima randomizzazione dello studio è l'endpoint primario. La dimensione del campione si basa sulla differenza di proporzioni dei pazienti liberi da un evento a 1 anno dopo la prima randomizzazione nello studio.

Prevediamo di osservare una percentuale di eventi del 23% e del 35% entro 1 anno dalla randomizzazione nel braccio A e B, rispettivamente.

Assumiamo una percentuale di pazienti vivi senza un evento a 1 anno dalla randomizzazione del 65% nel braccio A (ipotesi nulla) e ci aspettiamo di osservare una percentuale di pazienti vivi senza un evento a 1 anno dalla randomizzazione del 77% nel braccio B (ipotesi alternativa); con un errore alfa a due code del 20% e una potenza dell'80%, sono necessari 261 soggetti. Supponendo un tasso di maturazione di circa 10 soggetti/mese, sarebbero necessari 24 mesi per completare l'arruolamento e 36 mesi per completare lo studio.

Criteri di inclusione

1. Diagnosi patologica di adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC)
2. Stadio I-II
3. Tumore resecabile o al limite della resecabilità secondo NCCN Guidelines Versione 3.2019 – Adenocarcinoma del Pancreas: criteri che definiscono lo stato di resecabilità. **RESECABILE:** nessun contatto con l'asse celiaco (CA), arteria mesenterica superiore (SMA), arteria comune epatica (CHA); assenza di contatto venoso o contatto $< 180^\circ$ senza distorsione della circonferenza della vena mesenterica o del portale. **AI LIMITI DELLA RESECABILITA':** contatto tumorale con CHA senza estensione a CA o biforcazione che consente una ricostruzione sicura; contatto tumorale con $SMA \leq 180$; contatto tumorale con arterie varianti; contatto tumorale ≤ 180 con CA in caso di tumore corpo-coda; Contatto tumorale con SMV o PV >180 or ≤ 180 con irregolarità del contorno della vena, o trombosi che consente una ricostruzione sicura; contatto tumorale con vena cava
4. Karnofsky $> 60\%$
5. Età compresa tra 18 e 75 anni

6. Midollo osseo adeguato (GB \geq 3500/mm³; neutrofili $>$ 1500/mm³; piastrine \geq 100000/mm³; emoglobina \geq 10 g/dl)
7. Funzione epatica adeguata (ALT e AST \leq 3 ULN)
8. Bilirubina totale del siero \leq 1,5 ULN
9. Funzione renale adeguata (creatinina \leq 1,5 mg/dL)
10. Nessuna chemioterapia, radioterapia o intervento chirurgico precedente per tumore del pancreas
11. Nessuna gravidanza o allattamento
12. Consenso informato scritto

Criteri di esclusione

1. Altri tipi di tumore non-duttale del pancreas, compresi i tumori endocrini o a cellule acinari, i cistoadenocarcinomi e altri tumori periampollari
2. Pregresso o simultaneo tumore in altri siti ad eccezione del carcinoma curato chirurgicamente in-situ della cervice e del carcinoma a cellule basali o squamose della pelle e di altre neoplasie senza evidenza di malattia da almeno 5 anni
3. Stenosi duodenale sintomatica;
4. Infezioni batteriche, virali o fungine attive e incontrollate che richiedono una terapia sistemica;
5. Storia nota di epatite B o C o di HIV o soggetti riceventi terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva che potrebbero aumentare il rischio di complicazioni da neutropenia;
6. Stadio IV (inclusa ascite o versamento pleurico) in accordo alla classificazione TNM 8th Ed. 2017
7. Tumore localmente avanzato in accordo alle linee guida NCCN Guidelines Version 1.2020
8. Seri fattori di rischio che possono coinvolgere i principali organi o seri disturbi psichiatrici che potrebbero compromettere la salute del paziente o l'integrità dello studio. Questo include, ma non è limitato a:

- a. storia di disturbi del tessuto connettivo (lupus, scleroderma)
 - b. storia di malattia interstiziale del polmone, progressiva dispnea e tosse non produttiva, sarcoidosi, silicosi, fibrosi polmonare idiopatica o allergie multiple
 - c. storia di precedenti malattie entro 6 mesi dal giorno 1 dal primo della chemioterapia:
infarto del miocardio, severa/instabile angina pectoris, trapianto bypass di arteria coronarica/periferica, scompenso cardiaco di classe III-IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA), ipertensione non controllata, aritmia clinicamente significativa o anomalie nell'ECG, incidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio o convulsioni.
9. Qualsiasi condizione medica, anomalie di laboratorio o malattia psichiatrica che a parere del medico potrebbe interferire con lo studio.
 10. Qualsiasi condizione, compresa la presenza di anomalie di laboratorio, che pone il soggetto a rischio inaccettabile se dovesse partecipare allo studio
 11. Qualsiasi condizione che confonda la capacità di interpretare i dati dello studio
 12. Qualsiasi condizione fisiologica, familiare, sociologica o geografica che possa interferire con l'adesione al protocollo o al follow-up
 13. Progressiva neuropatia, malattia di Gilbert o genotipo UGT1A1 * 28 / * 28.
 14. Mutazioni DPYD
 15. Trattamento simultaneo con altri farmaci sperimentali
 16. Intolleranza al fruttosio

**Valutazione
clinica, test di
laboratorio tests e
follow up**

Prima del trattamento

- Valutazione clinica (esame fisico, Karnofsky, peso corporeo);
- Conteggio del sangue completo (CBC) e pannello chimico, tra cui CA19.9 e CEA;
- La valutazione clinica e i test di laboratorio (compresi CA19.9 e CEA) devono essere eseguiti entro 14 giorni dall'inizio del trattamento;
- Valutazione diagnostica (cito-istologia), preferibilmente mediante eco-endoscopia;
- Scansione del torace e addominale (TAC) potenziata dal contrasto;
- La risonanza magnetica addominale, la PET, la laparoscopia, la scintigrafia ossea e/o i radiogrammi mirati (solo in caso di sospetto clinico di lesioni secondarie non osservate durante la TAC);
- Tutte le indagini strumentali devono essere effettuate entro 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Durante il trattamento e fino ad 1 anno dalla randomizzazione.

- La valutazione clinica CBC e il pannello chimico devono essere ripetuti ogni 14 giorni e ogni volta che è necessario secondo la pratica locale.
- CA19.9 e CEA, se anormali al basale, devono essere ripetuti ogni 28 giorni per 4 cicli e dopo 6, 9 e 12 mesi dalla prima randomizzazione.
- Tutti gli eventi avversi devono essere segnalati se si sono verificati durante il periodo di trattamento o entro 30 giorni dall'ultima somministrazione o dall' intervento chirurgico, a seconda di quale sia l'ultimo trattamento.
- La valutazione della malattia (TAC) deve essere eseguita alla fine del ciclo 2 e 4 e dopo 6, 9 e 12 mesi dalla prima randomizzazione dello studio.

Dopo 1 anno dalla randomizzazione

In caso di non progressione della malattia la valutazione strumentale e clinica, CBC e pannello chimico (compresi CA19.9 e CEA, se anormale al basale) saranno ripetuti ogni 4 mesi durante il secondo anno e ogni 6 mesi dal terzo anno in poi, o ogni volta se clinicamente indicato.

Dopo progressione

La scelta del trattamento al momento della recidiva o della progressione verrà autonomamente applicata da ciascun centro. Il paziente sarà comunque seguito ogni 3 mesi per valutare la sopravvivenza.

Valutazione dell'efficacia

La sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza senza eventi saranno calcolate a partire dalla data della prima randomizzazione dello studio. La sopravvivenza senza eventi è definita come il tempo trascorso dalla data di randomizzazione alla data di recidiva della malattia o progressione documentata dalle indagini strumentali; preoperatoria o intraoperatoria non resecabilità, prova intraoperatoria di metastasi, CA19-9 failure (definito come 2 aumenti consecutivi dei livelli sierici del marcatore del 20%, separati da almeno 4 settimane); o la morte in assenza di ricadute o progressioni.

Tutte le analisi saranno fatte sull'intenzione al trattamento.

Setting dello studio Lo studio sarà promosso dall' Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP) in accordo alla legge italiana sulla ricerca senza scopo di lucro (no profit).

Lo studio coinvolgerà 22 centri in Italia e sarà coordinato dall'IRCCS Ospedale San Raffaele in collaborazione con la Fondazione GISCAD (responsabile delle attività regolatorie e della farmacovigilanza) e la High Research srl (responsabile del monitoraggio e gestione dei dati) che gestirà lo studio attraverso una piattaforma web che consente la randomizzazione e l'acquisizione elettronica dei dati e il monitoraggio centrale attraverso le e-query.

Un monitoraggio basato sul rischio sarà fatto secondo un piano definito prima dell'inizio dello studio.