



**ISTITUTO
ONCOLOGICO
VENETO
IRCCS**

Regorafenib nella recidiva di glioblastoma

Studio REGOMA

Studio clinico di fase II, controllato, randomizzato, in aperto

RIASSUNTO PROTOCOLLO

Identificativo studio: IOV-GB-1-2014 REGOMA

Numero EudraCT: 2014-003722-41

VERSIONE # 2.0, 1 Aprile 2016

CONFIDENZIALE

Questo documento è confidenziale e di proprietà dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV). Nessuna parte di questo protocollo può essere trasmessa, riprodotta, pubblicata od usata senza una preventiva autorizzazione scritta dello IOV.

DICHIARAZIONE DI COMPLIANCE

Questo documento è un protocollo per una sperimentazione clinica. La sperimentazione sarà condotta in aderenza al contenuto di questo protocollo, le condizioni dell'approvazione del Comitato Etico, il Decreto Legislativo n. 200 (6.11.2007), la Normativa delle Good Clinical Practice (CPMP/ICH-135/95) e la Dichiarazione di Helsinki (revisione 2013)

Sperimentatore Principale: Dr. Vittorina Zagonel

RIASSUNTO PROTOCOLLO

Titolo	Regorafenib nella recidiva di glioblastoma. Studio REGOMA Studio clinico di fase II, controllato, randomizzato, in aperto
Sponsor	Istituto Oncologico Veneto – IOV-IRCCS Padova, Italia
Sperimentatore Coordinatore	Dott.sa Vittorina Zagonel Direttore, Oncologia Medica 1 Istituto Oncologico Veneto – IOV-IRCCS Padova, Italia
Razionale	<p>Il glioblastoma multiforme (GBM) è uno dei tumori più vascolarizzati a prognosi rapidamente infausta, per il quale le attuali opzioni terapeutiche hanno solo un modesto impatto positivo e senza un regime terapeutico standard in caso di ripresa di malattia. Le terapie antiangiogenetiche, come il bevacizumab, si sono dimostrate un efficace e sicuro trattamento oncologico in diversi tumori solidi, con risultati interessanti anche nei pazienti con GBM. Bevacizumab è un farmaco antiangiogenetico; è un anticorpo monoclonale umanizzato per VEGF-A che ha ottenuto risultati interessanti nei pazienti con recidiva di GBM, in particolare nei primi mesi di trattamento; comunque, durante la terapia, tutti i pazienti sviluppano resistenza al bevacizumab attraverso l'instaurarsi di un pathway angiogenetico VEGF-indipendente che comprende fattori pro-angiogenici come VEGF-C, VEGF-D, PIGF and PDGF. Regorafenib è un farmaco per uso orale che blocca efficacemente diverse protein-chinasi, comprese le chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale, nell'oncogenesi e nel microambiente tumorale. Negli studi preclinici, regorafenib ha dimostrato una potente attività antineoplastica, mediata dai suoi effetti antiangiogenetici e antiproliferativi, nei confronti di un ampio spettro di modelli tumorali tra i quali il glioblastoma.</p> <p>Regorafenib potrebbe avere una maggiore attività antiangiogenica rispetto al bevacizumab, limitando l'attivazione dell'angiogenesi VEGF-indipendente.</p>
Obiettivi	<p>Questo studio ha l'obiettivo di valutare il ruolo di regorafenib nel prolungare la sopravvivenza complessiva dei pazienti con glioblastoma multiforme in progressione dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia secondo il regime di Stupp con o senza bevacizumab.</p> <p>L'obiettivo principale è valutare la sopravvivenza complessiva (OS) nella popolazione intention to treat (ITT).</p> <p>Obiettivi secondari sono valutare la sopravvivenza libera da progressione</p>

(PFS), la sicurezza, la percentuale di risposte obiettive (ORR), la percentuale di controllo della malattia (DCR) nella popolazione ITT, e la valutazione della qualità di vita (QoL).

Ulteriori **obiettivi esplorativi** riguardano l'analisi di biomarcatori antiangiogenetici e metabolici nel tessuto alla prima e seconda chirurgia (se effettuata) attraverso la valutazione di alcune funzioni metaboliche dei tumori che potrebbero essere coinvolti nelle risposte tumorali ai farmaci.

Disegno

Studio clinico di fase II, in aperto, multicentrico, controllato, randomizzato..

I pazienti eleggibili dovranno avere diagnosi istologica confermata di de novo glioblastoma multiforme, in progressione dopo chirurgia e chemioterapia secondo regime di Stupp con o senza bevacizumab.

I pazienti sono randomizzati nei due bracci di trattamento:

Braccio sperimentale: i pazienti ricevono **REGORAFENIB** in compresse da 40 mg una volta al giorno (160 mg/die), in cicli di 3 settimane, con 1 settimana di pausa, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Braccio di controllo: i pazienti ricevono **LOMUSTINE** 110 mg/m² per via orale al giorno 1, ogni 6 settimane, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

I pazienti saranno valutati al basale, settimanalmente durante i primi due cicli e ogni 21 giorni dal ciclo 3 per il braccio sperimentale, ogni due settimane durante il primo ciclo e nei giorni 1 e 22 nei cicli successivi nel braccio di controllo. A ciascuna visita, i pazienti saranno sottoposti a esame clinico e test ematologici per la tossicità; la ripresa di malattia sarà valutata risonanza magnetica (MRI) cerebrale con gadolinio ogni 8 settimane dalla somministrazione del farmaco fino a progressione di malattia.

Contemporaneamente alla MRI cerebrale, ai pazienti sarà somministrato un questionario sulla qualità di vita. Gli strumenti utilizzati sono i questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20.

End-point

End-point principale :

- Sopravvivenza complessiva, calcolata dalla data di randomizzazione alla data del decesso per ogni causa

End-point secondari :

- Sopravvivenza libera da progressione, calcolata dalla data di randomizzazione alla data di progressione di malattia o alla data del decesso
- Percentuale di risposte obiettive, come percentuale di pazienti con risposta completa o parziale
- Percentuale di controllo della malattia, come percentuale di pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile

- Tossicità durante il trattamento, misurata in accordo ai criteri NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4
- Qualità di vita misurata con i questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20

End-point esplorativi:

- Espressione proteica di VEGFR2, TIE2, PDGFRbeta, FGFR1, MCT1, MCT4, pAMPK, pACC
- Espressione della trascrizione di VEGF-A, FGF, PDGF, IL-8 mRNAs
- Espressione dei MicroRNA attraverso l'analisi degli array di miR per verificare l'espressione di 1,210 miR candidati in gruppi di pazienti identificati in base all'outcome clinico

Durata dello studio

Inizio arruolamento: novembre 2015
Fine arruolamento: maggio 2017
Fine trattamento: ottobre 2017
Fine follow-up e monitoraggio: ottobre 2018
Data per l'analisi della risposta: ottobre 2018
Data per l'analisi finale: l'analisi sarà effettuata dopo l'osservazione del 39° decesso, circa 6 mesi dopo la fine dell'arruolamento.

Trattamenti

I pazienti riceveranno Regorafenib o Lomustine in base ai risultati della randomizzazione.
REGORAFENIB in compresse da 40 mg una volta al giorno (160 mg/die), in cicli di 3 settimane, con 1 settimana di pausa, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile
LOMUSTINE 110 mg/m² per via orale al giorno 1, ogni 6 settimane, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile

Numero di pazienti

Ciascun braccio sarà costituito da 56 pazienti per un totale di 112 pazienti. I pazienti saranno arruolati in circa 10 centri clinici.

Popolazione

Criteri di inclusione

- Entrambi i sessi di ≥ 18 anni di età
- Glioblastoma multiforme de novo istologicamente confermato (grado IV)
- Prima recidiva dopo trattamento adiuvante (chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide con o senza bevacizumab) in pazienti che non hanno ricevuto ulteriori interventi terapeutici
- Progressione di malattia documentata in base ai criteri RANO almeno 12 settimane dopo la radioterapia, a meno che la recidiva non sia esterna al campo di radiazione o sia stata confermata istologicamente
- Per pazienti che in seguito alla recidiva non hanno eseguito una seconda chirurgia, la ricorrenza di malattia deve includere almeno una lesione

contrast-enhancing misurabile alla RMN nelle due dimensioni con margini ben definiti, con diametro minimo di 10 mm, visibile su due o più fette assiali di 5 mm, basata su RMN eseguita entro le due settimane precedenti alla randomizzazione

- Adeguata funzione midollare, epatica e renale, misurata dai seguenti esami di laboratorio eseguiti entro 7 giorni prima dell'inizio dei trattamenti in studio:
 - Emoglobina >9.0 g/dl
 - Conta assoluta dei neutrofili >1500/mm³ senza trasfusione o fattori stimolanti le colonie di granulociti e altri fattori di crescita ematopoietica
 - Conta delle piastrine ≥100,000/μl
 - Conta dei globuli bianchi >3.0 x 10⁹/L
 - Bilirubina totale <1.5 volte il limite normale superiore
 - ALT e AST <3 x il limite normale superiore (<5 x limite normale superiore per pazienti con metastasi epatiche e/o metastasi ossee)
 - Creatinina sierica <1.5 x limite normale superiore
 - Fosfatasi alcalina <2.5 x ULN (<5 x limite normale superiore per pazienti con metastasi epatiche e/o metastasi ossee)
 - PT-INR/PTT <1.5 x il limite normale superiore (pazienti anticoagulati con agenti come coumadin o eparina possono partecipare a condizione che non ci sia evidenza di storia clinica di anomalità in questi parametri)
 - Lipasi ≤ 1.5 x the ULN
- Velocità di filtrazione glomerulare ≥ 30 mL/min/1.73 m² in base alla formula abbreviata della Dieta Modificata nella Malattia Renale
- Analisi dello stato di metilazione del promotore di MGMT sul tessuto tumorale alla prima chirurgia (nel proprio centro)
- In grado di comprendere e di dare il proprio consenso informato scritto prima di qualsiasi procedura studio specifica
- Se femmina e potenzialmente fertile, risultato negativo del test di gravidanza eseguito non più di 7 giorni prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Se femmina e potenzialmente fertile, o se maschio, consenso all'uso di adeguato metodo contraccettivo (es, dispositivo intrauterino, contraccettivo orale, o metodo a doppia barriera) valutato dal responsabile clinico, dalla data di firma del consenso informato fino a 8 settimane dopo l'ultima dose di farmaco
- ECOG Performance status ≤ 1 (o KPS ≥70) entro 14 giorni prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Dosaggio stabile o decrescente di steroidi per 7 giorni prima della risonanza magnetica basale

- I pazienti possono essere stati sottoposti a chirurgia per recidiva; il referto istologico deve documentare la recidiva da glioblastoma. In caso di intervento chirurgico:
 - almeno 28 giorni e massimo 42 giorni di intervallo dalla chirurgia prima di somministrare i farmaci in studio, dopo pieno recupero del paziente

Criteri di esclusione

- Assunzione di forti inibitori del citocromo P (CYP) CYP3A4 (es, claritromicina, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) o forti induttori di CYP3A4 (es, carbamazepine, fenobarbital, fenitoina, rifampin, St. John's Wort)
- Radioterapia entro 12 settimane precedenti la diagnosi di progressione, se la lesione è all'interno del campo di radiazione
- Terapia neoplastica sistemica comprendente terapia citotossica, inibitori della trasduzione del segnale, immunoterapia, e/o terapia ormonale entro 4 settimane prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Recidiva localizzata al di fuori del cervello
- Posizionamento di wafers di carmustina durante la prima o seconda chirurgia
- Altra neoplasia attiva o inattiva (ad eccezione del carcinoma in situ della cervice, della prostata o carcinoma a cellule basali). La neoplasia è considerata inattiva se i pazienti sono in completa remissione per almeno 3 anni prima dell'entrata in studio
- Aver avuto precedenti trattamenti con regorafenib o altri inibitori della chinasi di VEGFR
- Procedure chirurgiche, biopsie o importanti eventi traumatici entro 28 giorni prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Gravidanza
- Allattamento
- Incapace di ingoiare compresse (non è permesso masticare le compresse del trattamento)
- Insufficienza cardiaca congestizia classificata come superiore a 2 (New York Heart Association)
- Angina instabile (sintomi di angina a riposo) o insorgenza di angina meno di 3 mesi prima dello screening.
- Infarto del miocardio < 6 mesi prima dello inizio dei trattamenti in studio
- Aritmia cardiaca che necessita terapia, ad eccezione di betabloccanti o digossina
- Ipertensione non controllata (pressione sistolica > 140 mmHg o diastolica > 90 mmHg) nonostante trattamento medico ottimale

- Eventi arteriosi trombotici o embolici come attacchi cerebrovascolari (compresi attacchi ischemici transitori), o embolia polmonare entro 6 mesi prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Infezioni in corso di severità superiore a Grado 2 (NCI-CTCAE v 4.0)
- Storia nota di infezione da virus HIV
- Epatite B o C attiva che richiede trattamento con terapia antivirale
- Storia di trapianto d'organo
- Diatesi di sanguinamento (inclusa emofilia lieve), indipendentemente dalla gravità
- Episodi di emorragia o sanguinamento \geq Grado 3 (NCI-CTCAE v 4.0) entro 4 settimane prima dell'inizio dei trattamenti in studio
- Ferita non guarita, ulcera o fratture ossee
- Insufficienza renale che richiede emodialisi o dialisi peritoneale
- Disidratazione \geq Grado 1 (NCI-CTCAE v 4.0)
- Segni e sintomi di malattia polmonare interstiziale alla firma del consenso informato
- Persistente proteinuria > 3.5 g/24 ore, misurata in un campione di urine estemporaneo dal rapporto proteine creatinina (\geq Grado 3, NCI-CTCAE v 4.0)
- Qualsiasi altra malattia seria o instabile, o condizione medica, psicologica o sociale che potrebbe compromettere la sicurezza del paziente e la compliance con le procedure dello studio, o che potrebbe interferire con la sua partecipazione allo studio o alla valutazione dei risultati
- Nota ipersensibilità a qualsiasi dei farmaci in studio o eccipienti usati nella loro formulazione
- Condizioni di malassorbimento

**Metodologia,
considerazioni
statistiche**

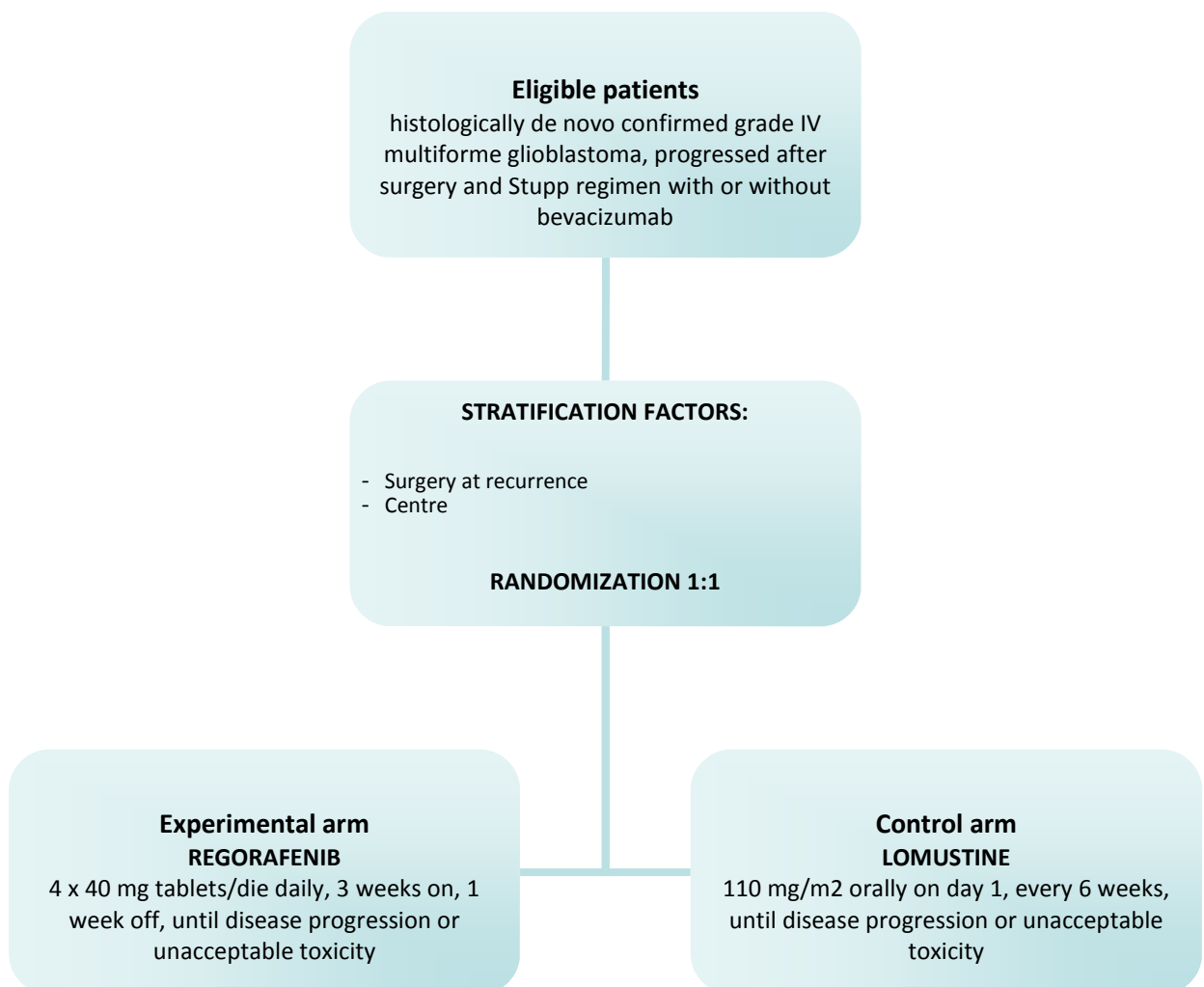
I pazienti eleggibili saranno randomizzati con un rapporto 1:1 nei due bracci di trattamento, usando uno schema a blocchi randomizzati con 2 fattori di stratificazione: Centro Clinico e chirurgia alla ripresa di malattia. Per il calcolo della dimensione campionaria si è ipotizzato che l'uso di **REGORAFENIB** aumenti la sopravvivenza complessiva. Il disegno dello studio è di screening, di fase II, controllato e randomizzato (Rubinstein 2005). L'ipotesi nulla è che la mediana di sopravvivenza complessiva per entrambi i bracci è di 7 mesi, corrispondenti a una sopravvivenza di 6 mesi del 55.2%. L'ipotesi alternativa è che la mediana di sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con Regorafenib avrà un miglioramento a 12 mesi, corrispondente ad una sopravvivenza complessiva a 6 mesi del 70.7%. Con 112 pazienti eleggibili, sarà possibile verificare con una potenza dell'80% una riduzione del 42% nell'hazard ratio (HR), con un livello di significatività del 20% (Log rank test, 1 coda). L'analisi sarà effettuata alla

registrazione del 39° decesso.

DIAGRAMMA DEL DISEGNO DELLO STUDIO

Dopo la firma del consenso informato, verrà valutata l'eleggibilità del paziente e lo stato di malattia al basale. Il paziente può essere sottoposto alle procedure di screening fino a 28 giorni prima di ricevere la prima dose del farmaco in studio.

Il disegno dello studio è rappresentato nella figura seguente:



PROGRAMMA DELLE VISITE E DELLE PROCEDURE

PERIODO	Screening ^A			Trattamento (Tx)								Fine Tx	Follow-up	
				Regorafenib				Lomustine						
Cicli				1-2				≥3	1		≥2			
Giorni entro il ciclo	-28	-14	-7	1	8	15	22	1	1	22	36	1	22	
Finestra di valutazione (giorni)				±3	±3	±3	±3	±7	±3	±3	±3	±3	±3	±7
PROCEDURE AMMINISTRATIVE														
Consenso Informato Firmato (CIF) ^B	X													
CIF analisi genetiche nel tessuto ^B	X													
Assegnazione ID Paziente			X											
Revisione eleggibilità	X	X												
Storia clinica/demografica	X													
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Metilazione	X													
Randomizzazione ^L			X											
Contabilità farmaco				X	X	X	X		X			X	X	
PROCEDURE CLINICHE														
Esame fisico		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Monitoraggio pressione ^N	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Revisione Eventi Avversi			X ^F	X ^F	X ^F	X ^F	X ^F	X	X ^F	X ^F	X ^F	X	X	X ^F
12-Lead ECG	X ^E			X ^E				X ^R	X ^E					
ECOG Performance Status	X	X	X					X	X	X		X	X	X
Stato in vita														ogni 3 mesi ^Q
VALUTAZIONE QUALITA' DI VITA														
EORTC QLQ-C30		X						X ^C				X ^C		X ^C
EORTC QLQ BN-20		X						X ^C				X ^C		X ^C
PROCEDURE DI LABORATORIO														
Test di gravidanza-sangue/urine ^H			X											
Emocromo con differenziale	X ^G	X ^G	X ^G		X ^G			X ^G	X ^G	X ^G	X ^G	X ^G	X ^G	X
Serum chemistry	X	X	X	X ^M	X	X ^M	X	X	X	X	X	X	X	X
Test di coagulazione ^J	X	X	X		X ^K			X	X	X ^K		X		X
Analisi urine con dipstick	X	X	X		X			X						
Calcolo GFR ^I	X	X	X					X						
Funzione tiroidea	X	X	X					X						
MISURE DI EFFICACIA														

Valutazione del tumore (MRI)		X ^D					X ^D			X ^D		X	ogni 3 mesi ^P
BIOPSIA TUMORE/RACCOLTA TISSUTALE													
Campione tessuto tumorale		X											

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ECG = elettrocardiogramma, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ID = identificativo, GFR = indice di filtrazione glomerulare, MRI = risonanza magnetica per immagini.

- a. Le procedure di screening possono essere completate nel corso di più visite ma devono essere completate nei tempi indicati prima della prima dose del farmaco in studio.
- b. CIF deve essere firmato prima di qualsiasi procedura specifica dello studio (comprese le procedure di screening); questo vale anche per il CIF della raccolta di tessuto tumorale per le analisi genetiche.
- c. I dati sulla qualità di vita devono essere raccolti in occasione della valutazione strumentale con MRI.
- d. MRI cerebrale con gadolinium saranno eseguite ogni 8 settimane (± 1 settimana) dalla prima somministrazione del farmaco in studio fino a ripresa di malattia o quando clinicamente indicato.
- e. ECG, esame fisico e valutazioni di laboratorio non sono richieste il giorno 1 del ciclo 1 se eseguite entro 7 giorni dall'inizio del trattamento.
- f. La valutazione degli eventi avversi deve iniziare con l'inizio del trattamento fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di farmaco e a discrezione dello sperimentatore (solo per eventi avversi seri) durante il follow-up.
- g. Il paziente deve avere conta piastrine ($\geq 100,000$ cellule/mm³), emoglobina (≥ 9 g/dL), e conta assoluta neutrofili (≥ 1500 cellule/mm³) senza trasfusione o fattori stimolanti le colonie di granulociti e altri fattori di crescita ematopoietica all'arruolamento.
- h. Pazienti femmine in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo $\delta 7$ giorni prima della randomizzazione.
- i. Misurato in base alla formula abbreviata MDRD. Il calcolo del GFR deve essere fatto entro 7 giorni dall'inizio dello studio, il giorno 1 dei primi 6 cicli, alla fine del trattamento. Calcoli aggiuntivi possono essere effettuati a discrezione dello sperimentatore.
- j. Saranno ammessi pazienti in trattamento con farmaci come warfarin o eparina a condizione che non ci sia storia clinica di parametri della coagulazione anomali. Se un paziente in trattamento con warfarin o eparina ha PT-INR stabile al basale, un attento monitoraggio di PT-INR e aPTT dovrebbe essere eseguito ≥ 1 volta/settimana per controllare la stabilità in relazione alla misurazione prima dell'inizio del trattamento (definita dagli standard di cura locali).
- k. Solo se il paziente è in trattamento con warfarin o eparina.
- l. Randomizzare il paziente. Il trattamento assegnato deve iniziare entro 7 giorni dalla randomizzazione.
- m. AST, ALT, e bilirubina devono essere misurati al basale e monitorati settimanalmente durante i primi 2 cicli di trattamento con regorafenib (cioè, Giorni 1, 8, 15, e 22 dei cicli 1 e 2 [± 3 giorni]), anche se i valori sono normali.
- n. Il monitoraggio della pressione sanguigna deve essere eseguito ogni settimana per le prime 6 settimane.
- o. I pazienti che interrompono il trattamento per progressione di malattia o per altre cause, devono essere rivisti a 30 giorni dall'interruzione (± 7 giorni) e successivamente continuare il follow-up per lo stato in vita.
- p. I pazienti che interrompono il trattamento o escono dallo studio per qualsiasi ragione diversa dal decesso o dalla progressione di malattia, continuano il follow-up a meno che il paziente non ritiri il consenso. Il Follow-up può essere eseguito a intervalli più frequenti rispetto ai 3 mesi richiesti a discrezione dello sperimentatore o a seconda dei livelli locali di assistenza.
- q. I pazienti con progressione di malattia (sia durante il trattamento che durante il follow-up) o che escono dallo studio per motivi diversi dal decesso, saranno seguiti per la sopravvivenza a meno che il paziente non ritiri il consenso. Questi pazienti saranno valutati ogni 3 mesi per determinare il loro stato in vita. Il Follow-up può essere eseguito a intervalli più frequenti rispetto ai 3 mesi richiesti a discrezione dello sperimentatore o a seconda dei livelli locali di assistenza. Il follow-up telefonico è ammesso.
- r. ECG a discrezione dello sperimentatore.