

**S.I.C.O.G. – O.N.L.U.S.**  
**SOUTHERN ITALY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP**  
 Sede Legale: Istituto Nazionale Tumori – Fondazione Giovanni Pascale  
 Via Mariano Semmola - 80131 Napoli  
 C.F.: 94199610638 - Iscriz.Associac.Anagrafe Onlus Prot 2010/34047

**B-FOLFIRI followed by B-FOLFOX/B-XELOX or the reverse sequence versus standard B-FOLFIRI for the first-line treatment of inoperable and metastatic colorectal cancer: a randomized SICOG study. SEveSTA study (Sequential vs Standard) SICOG 13/02**

**Codice EudraCT: 2013-003244-23**

**SINOSI**

<b>Titolo ufficiale:</b>	<b>BFOLFIRI seguito da BFOLFOX/BXELOX o sequenza inversa versus standard B FOLFIRI per la prima linea nel carcinoma del colon-retto inoperabile e metastatico: studio di fase III randomizzato. SEveSTA (Sequenziale vs Standard) SICOG 13/02</b>
<b>Coordinamento e responsabile dello studio</b>	<i>Centro coordinatore : U.O.C. di Oncologia Medica dell'A.O.U. CAGLIARI – Presidio Policlinico di Monserrato</i> <i>Responsabile: Dott.ssa Maria Teresa Ionta</i> <i>Data Manager: Dr Cristiano Serci, Dott.ssa Stefania Defraia</i>
<b>Tipologia dello studio</b>	<i>Studio randomizzato in aperto di fase III, multicentrico a braccio triplo</i> <i>La randomizzazione sarà effettuata in modo centralizzato, in pazienti successivi</i>
<b>Sponsor dello studio</b>	<i>SICOG (Southern Italy Cooperative Oncology Group)</i>
<b>Popolazione dello studio</b>	Pazienti non precedentemente trattati per malattia avanzata e metastatica del colon-retto
<b>Obiettivi dello studio</b>	<p>Il presente studio è disegnato per confrontare, in termini di efficacia e tossicità, due strategie di trattamento con bio-chemioterapia, standard versus sequenziale, in prima linea metastatica in pazienti non precedentemente trattati per malattia avanzata e metastatica. Il regime B_Folfiri è ritenuto il braccio standard (<b>braccio C</b>) e la terapia sequenziale è ritenuto il braccio sperimentale, confrontato nelle due sequenze inverse (<b>braccio A e B</b>).</p> <p>L'obiettivo principale è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e gli obiettivi secondari sono: tempo al fallimento della strategia terapeutica (TTF), tasso e durata di risposta, safety, tossicità e sopravvivenza globale a 2 e 5anni</p> <p><b>Arm A.</b> Bevacizumab-FOLFIRI x 6 cicli, seguiti da Bevacizumab-XelOx (x4) or B-FOLFOX x 6 cicli seguiti da mantenimento con bevacizumab-Xeloda fino ad un anno.</p> <p><b>Arm B.</b> Bevacizumab-XelOx(x4) or B-FOLFOX x 6 cicli seguiti da Bevacizumab-FOLFIRI x 6 cicli, seguiti da mantenimento con bevacizumab-Xeloda fino ad un anno.</p> <p><b>Arm C.</b> Bevacizumab-FOLFIRI x 12 cicli seguiti da mantenimento con Bevacizumab-Xeloda fino ad un anno.</p>

**Introduzione e razionale**

Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 55.000 diagnosi stimate per il 2013. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 14%. Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8 e il 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. Al netto dell'effetto età, questo tumore conferma il trend in crescita sia nei maschi (+3,7%/anno dal 2004 al 2010; + 1,8%/anno per le sole forme coliche; +1,2% per le forme rettali), che nelle femmine (+0,8%/anno dal 1996 al 2010; +1,1%/anno per le forme coliche), con stabilità delle forme rettali.

I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente, dal Nord-Centro verso il Sud sia nei maschi (Sud -25% rispetto al Nord-Centro) che nelle femmine (Sud -20%), anch'esso coerente con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati

Sulla base della situazione attuale si prevedono per il 2013 quasi 19.000 decessi per carcinoma del colon-retto (di cui il 52% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (10% nei maschi, 12% nelle femmine), e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita. Dagli anni '80 la mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,6%/anno, che per le femmine (-1,0%). Non si rileva un significativo gradiente Nord-Centro-Sud: nelle regioni settentrionali, centrali e meridionali i tassi standardizzati di mortalità per 100.000 sono rispettivamente di 24,7, 24,1 e 23,2 per i maschi e 14,5, 14,3, 14,4 per le femmine.

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole e progressivamente in aumento: dal 50% a 5 anni dei primi anni '90 al 64% del 2005-2007 nei maschi a rispettivamente 51% e 63% nelle femmine. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 74% e 91% tra gli uomini e 74% e 92% tra le donne. Non si osservano differenze sostanziali tra le varie aree del Paese.

Sono quasi 300.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (51% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 13,2% di tutti i pazienti oncologici. Il 16% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 14% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (23-24% per ogni periodo). In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.722 casi ogni 100.000 abitanti, più che doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8,5 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 632/100.000 nel NO, 598 nel NE, 639 nel Centro) rispetto al Sud (317/100.000). Un modesto aumento di prevalenza è stato osservato nell'ultimo decennio rispetto agli anni 90. (AIOM-AIRTUM 2013 in press).

Storicamente il tumore metastatico del colon è stato trattato con il 5-Fluoruracile.

Numerosi studi hanno mostrato un beneficio clinico con la aggiunta di IRI o OXA al 5-Fluoruracile nel trattamento della prima linea metastatica. (de Gramont JCO 2000; Douillard Lancet 2000; Saltz NEJM 2000). Gli studi di confronto dei due regimi hanno mostrato uguale efficacia e differenti peculiari tossicità. (Tournigand 2004). La sopravvivenza globale dei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico è passata da meno di 15 mesi con il solo Fluoro-Folato a 15-20 mesi con la combinazione di FOLFOX o FOLFIRI. (Goldberg 2006)

Sappiamo che il 5-Fluoruracile può essere sostituito dalla capecitabina per simile efficacia (Van *et al.*, 2000), anche quando associata a Oxaliplatino (Cassidy *et al.*, 2008).

L'aggiunta del bevacizumab alle fluoro-pirimidine da sole e combinate con IRI e OXA aumenta il tasso di risposte, la PFS e la OS, particolarmente evidente per gli schemi B-FOLFIRI e B-FOLFOX, B-XELOX con una estensione della sopravvivenza globale a oltre 24 mesi e una PFS intorno a 10-11 mesi. (-Hurwitz H, 2004; Kozloff M 2006; Grothey A 2008; Van Cutsem E 2009)

La capecitabina in associazione al bevacizumab ha un effetto sinergico in modelli in vivo xenograft, con una maggiore inibizione della crescita tumorale rispetto alla sola capecitabina (Kolinsky *et al.*, 2009).

Mediamente solo il 50% dei pazienti trattati con FOLFIRI o FOLFOX in prima linea riescono ad eseguire 12 cicli (6 mesi di trattamento) (Tournigand 2004), prima di passare alla seconda linea di trattamento, dovuto sia a progressione sia a tossicità o per mancata compliance da parte dei pazienti.

L'incremento della sopravvivenza mediana a 5 anni è stata correlata con la proporzione di pazienti che riescono a ricevere tutti i chemioterapici attivi. (Grothey *et al.*, 2004). Solo il 50-80% dei pazienti riesce ad effettuare tutti i farmaci utilizzando le doppiette. D'altra parte la simultaneità di tutti 3 tre i farmaci comporterebbe una riduzione del dosaggio di ciascun farmaco e potrebbe produrre una maggiore tossicità.

La chemioterapia associata a bevacizumab rappresenta una delle strategie standard nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico. Attualmente la continuazione della chemioterapia e bevacizumab fino a progressione o a tossicità rappresenta il trattamento standard per questo setting di pazienti. Tuttavia lo studio OPTIMOX1 ha mostrato un equivalente controllo di malattia con una strategia rappresentata da induzione a base di fluoro pirimidina e oxaliplatino e un mantenimento senza oxaliplatino e una reintroduzione della doppietta a progressione, rispetto alla somministrazione della doppietta sino a progressione. (Tournigand C, 2006)

Simile strategia: induzione, mantenimento con solo Beva o con Beva più fluoro pirimidina o osservazione è attualmente in studio dall' AIO-Studien-gGmbH al fine di dimostrare uno stesso controllo di malattia, una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita rispetto alla continuazione della induzione fino a progressione. Lo studio

<p><i>Commenti al rationale del disegno dello studio</i></p>	<p>CAIRO 3 recentemente pubblicato studia il mantenimento di bevacizumab-xeloda dopo l'induzione con CAPOX versus osservazione. Il risultato è nettamente a favore del braccio con il mantenimento Beva-Xeloda. Mediamente sono stati eseguiti 9 cicli di mantenimento.</p> <p>Nello studio MACRO, recentemente pubblicato, il mantenimento con BEVA da solo rispetto alla prosecuzione di Beva-XELOX non è statisticamente inferiore in termini di PFS, risposte e durata di risposta, con beneficio per quanto riguarda la tossicità. Lo studio dimostra che il mantenimento con il solo bevacizumab può essere una valida alternativa ad un trattamento prolungato con la tripletta fino alla progressione. (DÍAZ-RUBIO, 2012)</p> <p>In letteratura viene riportato che mediamente il numero di cicli di chemioterapia è di circa 12 per una durata media di 6 mesi nei regimi FOLFOX/FOLFIRI e la durata di bevacizumab è di circa 9 mesi (Alberto Sobrero 2009)</p> <p>In termini di sopravvivenza, non vi è differenza in termini di sopravvivenza globale utilizzando la doppietta IRI base in prima linea seguita dalla doppietta OXA base a progressione rispetto alla sequenza inversa, ma solo una differenza in tossicità e possibilità di eseguire la seconda linea. (Tournigand C, 2004)</p> <p>Non ci sono studi randomizzati che valutino tali obiettivi in prima linea metastatica con la tripletta contenente bevacizumab. Resta una questione aperta</p> <p>Un'altra questione aperta resta la valutazione della possibilità di superare la farmaco resistenza che si instaura inevitabilmente dopo un certo tempo di trattamento utilizzato continuativamente fino a progressione. Una strategia possibile potrebbe essere quella di instaurare una terapia sequenziale con farmaci non cross-resistenti prima che la malattia progredisca. <b>Questa modalità di trattamento potrebbe assicurare la eliminazione dei cloni resistenti favorendo una migliore outcome e una ridotta tossicità data da ciascun farmaco quando utilizzato per lungo tempo. Tale strategia permetterebbe inoltre di reintrodurre gli stessi farmaci alla progressione.</b> (Goldberg 2007).</p> <p>Pertanto lo scopo principale del nostro studio che si accinge a confrontare un regime di sequenze di farmaci non cross-resistenti senza attendere la progressione di malattia verso un regime standard di chemioterapia continuata sempre uguale per un numero preordinato di cicli, è principalmente il superamento della resistenza ai farmaci. Tale strategia potrebbe inoltre, limitando il tempo di esposizione, ridurre le tossicità peculiari di ciascun regime, spesso causa di interruzione di trattamento con conseguente riduzione del tempo a fallimento della terapia. Il numero totale di cicli e/ o la durata del trattamento sarà uguale per tutti i bracci di trattamento.</p> <p><i>Sulla base delle premesse e di quanto riportato in letteratura abbiamo stabilito il numero dei cicli da somministrare, la durata del trattamento e la schedula di trattamento (standard versus sequenziale)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premettendo che il numero medio di cicli con regime B-FOLFIRI somministrati è 11-12 per un periodo medio di circa 6 mesi, abbiamo stabilito di somministrare la bio-terapia di induzione per 12 cicli per un periodo di circa 6 mesi.( il regime B-XELOX per uniformità di dose e tempi di somministrazione sarà somministrato per 4 cicli ).</li> <li>- Premettendo che il tempo medio del trattamento di mantenimento con Beva-Xeloda è di circa 9-12 mesi, abbiamo stabilito di utilizzare il mantenimento con Beva-xeloda fino ad 1 anno</li> <li>- Premettendo che la PFS è stata mediamente di 10 mesi nei regimi contenenti B-FOLFIRI; abbiamo stabilito che nel braccio definito sperimentale vogliamo ottenere una PFS di 14 mesi</li> <li>- Premettendo che il TTF è mediamente 6 mesi nei regimi contenenti B-FOLFIRI, abbiamo stabilito che nel braccio definito sperimentale vogliamo ottenere una tempo al fallimento della strategia terapeutica di 9 mesi</li> <li>- Premettendo che FOLFIRI a seguire FOLFOX alla progressione o la sequenza inversa non hanno differenze di outcome, ma solo di tossicità, abbiamo stabilito di confrontare la eventuale differenza delle sequenze inverse quando associate al bevacizumab</li> <li>- Ipotizzando che la sequenza di tutti i farmaci disponibili ed efficaci utilizzati a rotazione prima della progressione prevenga la resistenza farmacologica e riduca la tossicità, abbiamo stabilito di introdurre i regimi a sequenza versus la somministrazione standard</li> <li>- Response rate: 45-50%; nei regimi contenenti B-FOLFIRI ; con il braccio definito sperimentale vogliamo ottenere un aumento del 15 %</li> <li>- Compliance e durata del trattamento: storico mediamente il 50% dei pazienti eseguono 11-12 cicli nei regimi contenenti B-FOLFIRI ; con il braccio definito sperimentale vogliamo ottenere che almeno il 75% dei pazienti esegua tutti i 12 cicli di trattamento di induzione previsti;</li> <li>- Safety: circa 30 % hanno AEs globali di grado 3/4 nei regimi contenenti B-FOLFIRI fino a progressione o comunque dopo una media di 6-8 cicli (max leuco-neutropenia, e ipertensione, diarrea); in regimi contenenti B-FOLFOX la percentuale di neuropatia di tutti i gradi è circa 70% (16% grado 3) dopo circa 6-8 cicli. Pertanto con il braccio definito sperimentale vogliamo ridurre del 50% gli AEs globali di grado 3/4.</li> </ul>
<p><i>Versioni del protocollo di studio</i></p>	<p>Versione 1.0 del 31 Luglio 2013 Versione 1.1 del 13 Marzo 2014</p>
<p><i>Disegno dello studio</i></p>	<p>Studio multicentrico, di fase III, a braccio triplo arruolamento 2:1:1( 200:100:100)</p> <p><b>factorial design      2:1:1   A vs B ; A+B vs C ; A vs C ; B vs C</b></p>

<b>Dimensione del campione</b>	<i>Fino a 400 pazienti</i>
<b>Centri partecipanti</b>	<i>Circa 20 centri afferenti al S.I.C.O.G. (Southern Italy Cooperative Oncology Group)</i>
<b>Criteria di eleggibilità</b>	<p><i>Criteria d'inclusione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Consenso informato scritto</li> <li>○ Pazienti con diagnosi citologica o istologica di carcinoma del colon retto metastatico non suscettibile di chirurgia</li> <li>○ Carcinoma del colon retto metastatico o localmente avanzato non operabile</li> <li>○ Almeno una lesione misurabile secondo I criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)</li> <li>○ Trattamento adiuvante deve essere terminato 6 mesi prima dell'ingresso nello studio</li> <li>○ Età 18 anni</li> <li>○ ECOG performance status (PS) 0-2 70 anni [ECOG 0 età 71-75]</li> <li>○ Funzionalità renale, epatica ed ematologica nella norma al momento dell'ingresso nello studio e inizio della terapia, in accordo con le linee guida</li> <li>○ Utilizzo di metodi di contraccezione durante lo studio (per i soggetti in età fertile e per i loro partner)</li> </ul> <p><i>Criteria di esclusione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Assenza di consenso informato scritto Absence of Signed Informed Consent Form</li> <li>○ Precedente trattamento con Bevacizumab</li> <li>○ Ipersensibilità nei confronti di uno qualsiasi dei farmaci o componenti dello studio</li> <li>○ In trattamento o recente trattamento (fino a 4 settimane prime dell'inizio dell'infusione dei farmaci dello studio) con altri farmaci sperimentali</li> <li>○ Storia di altra patologia maligna (ad eccezione del carcinoma squamoso o basocellulare della pelle, carcinoma in situ della cervice o carcinoma in situ del colon o retto trattato efficacemente) a meno che non vi sia stata una remissione completa e sia fuori terapia per la patologia maligna da almeno 5 anni.</li> <li>○ Metastasi cerebrali o compressione midollare</li> <li>○ Precedente trattamento per carcinoma del colon retto metastatico</li> <li>○ Precedente trattamento con agenti anti angiogenetic, come terapia adiuvante o metastatica</li> <li>○ Uso concomitante di agenti anti-neoplastici in fase di sperimentazione (fino a 4 settimane prima dell'arruolamento)</li> <li>○ Patologie mediche o psichiatriche che potrebbero interferire con il consenso informato o con la compliance del paziente per la partecipazione a questo studio e le sue procedure di follow-up</li> <li>○ Infezioni attive che necessitino di antibiotico terapia nel giorno 1</li> <li>○ Malattie cardiovascolari severe di grado II o superiori secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA)</li> <li>○ Evidenza di diatesi emorragica o coagulopatie</li> <li>○ Neuropatia periferica di Grado &gt; 1 (secondo la classificazione NCI CTCAE, v3.0)</li> <li>○ Mancanza di integrità fisica del tratto gastrointestinale superiore o storia di sindrome malassorbimento</li> <li>○ Pressione sanguigna &gt; 150/100 mmHg</li> <li>○ Procedure chirurgiche maggiori, biopsie a cielo aperto o traumi significativi fino a 30 giorni prima rispetto a giorno 1 di terapia; necessità di anticipare un intervento di chirurgia maggiore durante il periodo di studio</li> </ul>



	<p><b>Valutazione della malattia (ogni 6 cicli):</b>          Biochimica clinica: bilirubina (totale e diretta), ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, creatinina, glucosio, elettroliti, calcemia          Emocromo con formula e piastrine          CEA e CA 19,9          TAC torace e addome          Valutazione della qualità di vita (QoL)          Qualsiasi procedura richiesta per valutare lo stato di malattia</p>
<b>Parametri di efficacia:</b>	<p>Progressione libera da malattia, tasso di risposta, durata della risposta, safety, tossicità, tempo al fallimento del trattamento, e sopravvivenza a 2 e 5 anni          La Progressione libera da malattia, che rappresenta l'obiettivo principale è calcolata dal momento della randomizzazione al momento della progressione o alla morte per qualsiasi causa.          La sopravvivenza globale, che rappresenta l'obiettivo secondario, è calcolata dal momento della randomizzazione al momento della morte per qualsiasi causa o alla data dell'ultimo follow-up.          Il tempo al fallimento del trattamento, che rappresenta l'obiettivo secondario, è calcolato dal momento della randomizzazione al momento della progressione o al momento della interruzione del trattamento per qualsiasi causa.</p> <p>La risposta al trattamento verrà valutata in base ai criteri RECIST ogni 6 cicli (3mesi)          La durata della risposta è calcolata dal momento dell'ottenimento della risposta al momento della progressione.</p>
<b>Parametri di sicurezza</b>	<p><i>Eventi avversi e parametri di laboratorio. Tutti gli eventi saranno classificati mediante i NCI common toxicity criteria versione 3.0</i></p>
<b>Considerazioni statistiche</b>	<p>Abbiamo stimato che con un totale di 278 eventi (progressione o morte), lo studio dovrebbe avere l'80% di potere di evidenziare un miglioramento del 29% in PFS (progressione libera da malattia) ( mediana di 14 mesi versus 10 mesi) e HR 0,71, con la terapia sperimentale ( braccio sequenziale (A+B) versus la terapia standard (braccio C), con alfa 0.05, randomizzando 2:1:1 a braccio di controllo C : sequenza sperimentale A: sequenza sperimentale B. <b>Sono necessari 400 pazienti:</b> 200:100:100</p> <p>La randomizzazione sarà centralizzata, per pazienti consecutivi. L'accrual durerà 36 mesi e l'osservazione 24 mesi, dopo l'ultimo paziente arruolato.</p> <p>Tutte le analisi saranno fatte come intention to treat, intendendo su tutta la popolazione randomizzata a prescindere dall'avvenuto trattamento.</p> <p>Le curve di sopravvivenza saranno stimate con metodo Kaplan-Meier e confrontate usando il log-rank test. Il modello proporzionale di Cox verrà utilizzato per il calcolo delle Hazard Ratios con i relativi intervalli di confidenza ( CI 95%).</p> <p>I pazienti saranno stratificati in accordo al performance status PS (ECOG 0 o 1 versus 2); chemioterapia adiuvante sì/no; siti metastatici ( 1 versus &gt;1); età 65 versus &gt; 65</p>
<b>Durata dello studio</b>	<p>Reclutamento di 36 mesi più 24 mesi di follow-up dopo che l'ultimo paziente è stato arruolato.</p>

## DISEGNO DELLO STUDIO

**arm A)** B-FOLFIRI x 6 → \*no PD → B-XELOX x 4/B-FOLFOX x 6 → \*\*NO PD → B-Xeloda fino ad un anno

VERSUS SEQUENZA INVERSA

**arm B)** B-XELOX x4/B-FOLFOX x 6 → \*no PD → B-FOLFIRI x 6 → \*\*NO PD → B-Xeloda fino ad 1 anno

VERSUS STANDARD

**arm C)** B-FOLFIRI x 6 → \*no PD → B-FOLFIRI x 6 → \*\*NO PD → mantenimento B-Xeloda fino ad un anno