



STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO DI  
FASE III DI CONFRONTO TRA LA COMBINAZIONE DI 5-  
FLUOROURACILE/ACIDO FOLINICO, OXALIPLATINO E  
IRINOTECAN (FOLFOXIRI) VERSO GEMCITABINA NEL  
TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA DEL  
PANCREAS

STUDIO GRUPPO ITALIANO PANCREAS GIP-2

- PHASE III ITALIAN MULTICENTER STUDY COMPARING THE  
COMBINATION OF 5-FLUOROURACIL/FOLINIC ACID,  
OXALIPLATIN AND IRINOTECAN (FOLFOXIRI) VERSUS  
GEMCITABINE AS ADJUVANT TREATMENT FOR RESECTED  
PANCREATIC CANCER



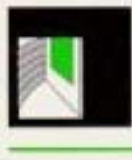

**EUDRACT Number: 2013-003080-59**

*Versione 3, 12 dicembre 2013*

## **PROMOTORE**

|   |  |
|---|--|
| Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana<br>Via Roma 67<br>56126 Pisa | Referente amministrativo<br>U.O. Affari Generali<br>Direttore: Dr.ssa Simonetta Gerali<br>email: <a href="mailto:s.gerali@ao-pisa.toscana.it">s.gerali@ao-pisa.toscana.it</a><br><a href="mailto:s.agostini@ao-pisa.toscana.it">s.agostini@ao-pisa.toscana.it</a><br>Tel: 050/996 Fax: 050/996 |
|---|--|


## **GRUPPI PARTECIPANTI**

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>GISCAD</b><br>Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi<br>dell'Apparato Digerente | <u>Referenti</u><br>Prof. Stefano Cascinu<br>Dr. Roberto Labianca                            |    |
| <b>GOIM</b><br>Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale                                | <u>Referenti</u><br>Dr. Giuseppe Colucci<br>Dr. Evaristo Maiello                             |    |
| <b>GOIRC</b><br>Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica                           | <u>Referenti</u><br>Dr. Rodolfo Passalacqua<br>Dr. Corrado Boni<br>Dr. Francesco Di Costanzo |   |
| <b>GONO</b><br>Gruppo Oncologico del Nord-Ovest   | <u>Referenti</u><br>Dr. Marco Merlano<br>Prof. Alfredo Falcone<br>Dr. Enrico Vasile          |  |

## **PRINCIPAL INVESTIGATOR ED ESTENSORE DEL PROTOCOLLO**

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| Dr. Enrico Vasile | U.O. Oncologia 2 Univ.<br>Polo Oncologico AOUP<br>Via Roma 67, 56126 Pisa | e-mail: <a href="mailto:envasile@tin.it">envasile@tin.it</a><br>Tel: 050/992466 – 993251<br>Fax: 050/992069 |
|-------------------|---|---|

## **FINANZIATORE**

|   |  |
|---|--|
| Regione Toscana - Istituto Toscano Tumori | <br>Istituto Toscano Tumori |
|---|--|

## **RACCOLTA DATI – ANALISI STATISTICHE**

|  |   |  |
|--|---|--|
| Centro di coordinamento studi clinici      | Istituto Toscano Tumori   | <u>Referente:</u> Dr. Luca Boni<br>e-mail: <a href="mailto:luca.boni@ittumori.it">luca.boni@ittumori.it</a><br>Tel. 055/7947553  |
| Ufficio Sperimentazioni<br>Fondazione ARCO | U.O. Oncologia 2 Univ.<br>Polo Oncologico AOUP<br>Via Roma 67, 56126 Pisa | <u>Referente:</u> Dr. Fotios Loupakis<br>Dr. Manfredi Morvillo<br>e-mail: <a href="mailto:fotiosloupakis@gmail.com">fotiosloupakis@gmail.com</a> ,<br><a href="mailto:m.morvillo@ao-pisa.toscana.it">m.morvillo@ao-pisa.toscana.it</a> |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>SINOSSI</b> | <b>STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO DI FASE III DI CONFRONTO TRA LA COMBINAZIONE DI 5-FLUOROURACILE/ACIDO FOLINICO, OXALIPLATINO E IRINOTECAN (FOLFOXIRI) VERSO GEMCITABINA NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEL CARCINOMA DEL PANCREAS</b> |
|----------------|--|

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Titolo del protocollo</b>   | Studio italiano multicentrico randomizzato di fase III di confronto tra FOLFOXIRI e Gemcitabina nel trattamento adiuvante del carcinoma del pancreas   |
| <b>Versione</b>                | Versione 2, 4 novembre 2013  |
| <b>Promotore</b>               | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana   |
| <b>Gruppi partecipanti</b>     | GISCAD, GOIM, GOIRC, GONO  |
| <b>Finanziatore</b>            | Regione Toscana - Istituto Toscano Tumori (ITT)  |
| <b>Fase dello studio</b>       | III  |
| <b>Indicazione</b>             | Trattamento adiuvante del carcinoma del pancreas resecato  |
| <b>Disegno dello studio</b>    | Studio multicentrico randomizzato di fase III a due bracci in aperto   |
| <b>Numerosità del campione</b> | 310 pazienti (155 per braccio)   |
| <b>Numero di centri</b>        | Circa 50 centri sul territorio nazionale   |
| <b>Durata dello studio</b>     | Cinque anni totali, da Agosto 2013 a Luglio 2018<br>Periodo di arruolamento: 36 mesi (Agosto 2013 – Luglio 2016)<br>Follow up aggiuntivo: 24 mesi  |
| <b>Razionale</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il carcinoma del pancreas rappresenta la quarta causa di morte per neoplasia nei paesi occidentali</li> <li>- Alla diagnosi solo il 20% circa dei pazienti presenta una malattia resecabile</li> <li>- Purtroppo, anche dopo un intervento chirurgico radicale oltre l'80% dei pazienti presenta una recidiva di malattia, prevalentemente come metastasi a distanza</li> <li>- Un trattamento chemioterapico adiuvante con Gemcitabina ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza dei pazienti operati, ottenendo una sopravvivenza libera da recidiva di malattia mediana di 13 mesi, una sopravvivenza globale mediana di circa 2 anni e una percentuale di pazienti liberi da malattia a distanza di 5 anni dall'intervento del 16.5%</li> <li>- Un trattamento chemioterapico di combinazione con 5-Fluorouracile, Oxaliplatino e Irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato in un recente studio di fase III in pazienti con malattia avanzata di essere più attivo ed efficace di una monoterapia con Gemcitabina. Tuttavia, il trattamento è risultato anche associato ad importante tossicità in particolare ematologica.</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un regime simile di combinazione degli stessi 3 farmaci (5-Fluorouracile, Oxaliplatino e Irinotecan) (FOLFOXIRI) è stato sviluppato dal GONO nei tumori del colon-retto ed è stato testato in due studi di fase III dimostrando di essere più attivo ed efficace rispetto a una doppietta con FOLFIRI; il regime FOLFOXIRI, nel quale non è prevista la somministrazione di 5-Fluorouracile in bolo, sembrerebbe inoltre meglio tollerato soprattutto dal punto di vista della tossicità ematologica rispetto al FOLFIRINOX.</li> <li>- L'utilizzo di FOLFOXIRI anche nei tumori del pancreas risulta attivo sia nella malattia metastatica che localmente avanzata e con un profilo di tossicità accettabile</li> </ul>                          |
| <b>Obiettivi</b>                                    | <p><b>Primario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sopravvivenza libera da recidiva di malattia</li> </ul> <p><b>Secondari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sopravvivenza globale</li> <li>- Tossicità</li> </ul>   |
| <b>Principali criteri di selezione dei pazienti</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi istologica di adenocarcinoma duttale o carcinoma scarsamente differenziato del pancreas (pT1-4, pN0-1)</li> <li>- Intervento chirurgico di resezione del tumore macroscopicamente radicale entro 10 settimane precedenti l'arruolamento</li> <li>- Assenza di precedenti trattamenti radianti o chemioterapici per la malattia</li> <li>- Assenza di evidenza clinica o strumentale di metastasi a distanza</li> <li>- Età 18-75 anni</li> <li>- ECOG performance status 0-1</li> <li>- Adeguata funzionalità epatica, renale e midollare</li> <li>- Assenza di comorbidità rilevanti o precedenti neoplasie</li> <li>- Consenso informato scritto</li> <li>- Valore di CA19.9 &lt; 2.5 volte il limite superiore della norma</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Trattamenti in studio</b></p>        | <p>I pazienti saranno randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gemcitabina</b> 1000 mg/mq in infusione ev di 30 minuti ai giorni 1, 8, 15<br/>con cicli da ripetersi ogni 28 per 6 cicli</li> </ul> <p>oppure</p> <p><b>FOLFOXIRI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Oxaliplatino</b> 85 mg/mq in infusione ev di 2 ore al giorno 1</li> <li>- <b>Lederfolin</b> 200 mg/mq in infusione ev di 2 ore al giorno 1</li> <li>- <b>Irinotecan</b> 165 mg/mq in infusione ev di 1 ora al giorno 1</li> <li>- <b>5-Fluorouracile</b> 3200 mg/mq in infusione ev di 48 ore dal giorno 1 al giorno 3<br/>con cicli da ripetersi ogni 14 giorni per 12 cicli</li> </ul> <p>Per i pazienti con margini di resezione positivi (R1) è possibile considerare l'utilizzo di radioterapia adiuvante al termine del trattamento chemioterapico.</p> |
| <p><b>Procedure di randomizzazione</b></p> | <p>I pazienti risultati eleggibili per rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione, che forniranno un consenso informato scritto alla partecipazione allo studio, verranno assegnati ad uno dei due braccio di trattamento mediante randomizzazione 1:1.</p> <p>La randomizzazione verrà effettuata stratificando i pazienti per i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0 verso N1</li> <li>• R0 verso R1</li> <li>• Centro</li> </ul> <p>La randomizzazione verrà effettuata utilizzando un sistema elettronico WEB-based.</p>   |
| <p><b>Considerazioni statistiche</b></p>   | <p>Per l'obiettivo primario di DFS, si assume pari a 13.4 mesi la mediana del tempo a ripresa di malattia/decesso nel gruppo di controllo (H Oettle, JAMA, 2007) e una capacità del trattamento sperimentale di ridurre il rischio di ripresa di malattia/decesso pari o superiore al 30% (HR=0.70).</p> <p>Ciò equivarrebbe ad una mediana del tempo a ripresa di malattia/decesso nel gruppo sperimentale pari a 19.1 mesi. In termini di probabilità di sopravvivenza libera da ripresa di malattia ciò significherebbe passare, a due anni dall'inizio del trattamento, dal 29% del braccio di controllo al 42% nel braccio sperimentale.</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Per un log rank test a due code ed un errore alfa del 5%, lo studio avrà una potenza pari all'80% nei confronti della ipotesi formulata se l'analisi di DFS verrà eseguita dopo che saranno stati osservati almeno 253 eventi (riprese di malattie e/o decessi).</p> <p>Ipotizzando una capacità di arruolamento complessiva di 100 pazienti/anno, e garantendo a tutti i pazienti un periodo di osservazione minimo pari a 2 anni, si stima che sarà necessario arruolare un totale di 310 pazienti (155 per braccio) in 3 anni, al fine di osservare i 253 eventi necessari al completamento dell'analisi principale di efficacia.</p> <p>Assumendo una durata mediana della sopravvivenza complessiva nel gruppo di controllo pari a 23 mesi, prolungando la durata del periodo minimo di follow up a 4 anni si dovrebbero raggiungere anche 253 decessi per garantire allo studio una potenza dell'80% per dimostrare la capacità del trattamento sperimentale di ridurre il rischio di morte del 30% (HR=0.70), con un errore alfa a due code del 5%.</p> |
|--|---|