

**PROTOCOLLI CLINICI GI ATTIVI @ IRCCS Candiolo (03/2022)**

Protocollo (fase, farmaci, obiettivo)	Patologia	Linea	Assetto molecolare	Principali criteri inclusione/esclusione
<b>INCB 54828-302 (FIGHT-302)</b>				
<b>Fase III, randomizzato, open-label, multicentrico.</b>	<b>COLANGIOCARCINOMA</b> non resecabile o metastatico non pre-trattato (colangioca intraepatico, no colecisti)	<b>1° linea</b>	<b>FGFR2 riarrangiato</b> (pre-screening, tramite <b>test foundation medicine offerto al paziente</b> )	- colangioca intraepatico - pz sottoposti a trattamenti a scopo neoadiuvante/adiuvante, purchè terminati almeno 6 mesi prima dell'arruolamento - pz che hanno ricevuto RT terminata almeno 4 settimane prima dell'arruolamento - presenza di lesione/i misurabile/i secondo RECIST versione 1.1 - ESCLUSI Child-Pugh B o C - ESCLUSI pazienti con patologie oculari (corneali o retiniche) - ESCLUSI se metastasi cerebrali note
<u>2 bracci, randomizzato 1:1</u> Pemigatinib (farmaco per OS) in monoterapia versus gemcitabina e cisplatino  <i>CROSSOVER: permesso</i>			Esito Pre-screening: 10 giorni lavorativi.  <u>Probabilità pre-test</u> : maggiore in colangioca intraepatico (13-15 % in ICC)	
				<b>NECESSARIO: 1 blocchetto in paraffina o 20 slides in bianco</b>
<b>ZWI-ZW25-203</b>				
<b>Fase II, open label, singolo braccio, multicentrico</b>	<b>COLANGIOCARCINOMA</b> non resecabile o metastatico pre-trattato (colecisti, vie biliari intra ed extraepatiche)	<b>2° o successiva linea</b>	<b>HER2 amplificato</b> (necessaria conferma test centralizzato, può essere receduta o meno da test locale)	- colecisti/vie biliari extraepatiche/vie biliari intraepatiche - pazienti sottoposti ad almeno 1 linea precedente contenente gemcitabina - ESCLUSI pz con metastasi cerebrali note
<u>Monobraccio</u> ZW25 (farmaco EV) in monoterapia			Esito Pre-screening: 10 giorni lavorativi. <u>Probabilità pre-test</u> : 20%, maggiore in colecisti ed extraepatici	<b>NECESSARIO: 1 blocchetto in paraffina o 10 slides in bianco</b>

Protocollo (fase, farmaci, obiettivo)	Patologia	Linea	Assetto molecolare	Principali criteri inclusione/esclusione
<b>ROME</b>				
<b>Fase II, randomizzato, open label, multicentrico</b>	<b>NEOPLASIE SOLIDE</b>  Pazienti affetti da malattia progressiva (recidivante e/o metastatica) in particolare di: - <b>carcinoma mammario</b> , - <b>gastro-intestinale (non pancreatico)</b> - <b>carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)</b> o - <b>altre neoplasie solide</b> . I pazienti devono aver completato almeno 1	<b>2° o 3° linea</b>	Previsto screening molecolare ( <b>pannello Foundation Medicine, esito a disposizione del paziente</b> ) mediante biopsia del tessuto tumorale al momento dell'inclusione nello studio del paziente e mediante biopsia liquida (test liquido di FM)	- <b>ECOG PS 0-1</b>  - <b>Malattia biopsiabile</b> (mandatoria per il profilo tumorale). La biopsia va eseguita dopo l'ultima somministrazione di farmaci della precedente linea di terapia. I campioni d'archivio accettati solo se raccolti entro 3 mesi dalla firma dell'ICF ed in pazienti non ulteriormente trattati. Campioni > 3 e < 6 mesi, verranno presi in considerazione in base al giudizio clinico del medico e solo in pazienti non sottoposti a terapia oncologica in questo intervallo di tempo.
<u>2 bracci, randomizzato 1:1</u> Terapia standard (scelta da investigator) vs terapia a bersaglio molecolare/immunoterapia  <i>CROSSOVER: permesso</i>				

	linea di trattamento e non più di 2.		Verranno <u>inclusi solo i pazienti con alterazioni molecolari giudicate potenzialmente sensibili a terapia target prevista nello studio</u> , da parte di valutazione del Tumor Molecular Board	<p><b>- Malattia misurabile</b> (secondo i criteri RECIST 1.1 o irCS), candidabile alla terapia standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ESCLUSI</b> Pazienti con metastasi <b>solo</b> ossee/cerebrali</li> <li>- <b>ESCLUSI</b> Pazienti con target azionabili noti per i quali siano disponibili in commercio farmaci target approvati (ad esempio: NSCLC con mutazione di EGFR o traslocazioni di ALK, melanoma B-RAF mutato, GIST con mutazioni di KIT o carcinoma mammario con amplificazione di HER2).</li> <li>- <b>ESCLUSI</b> Pazienti affetti da infezione da HIV, HBV o HCV con anamnesi nota o da test specifico eseguito alla visita di screening.</li> </ul>
--	--------------------------------------	--	--	--

Protocollo (fase, farmaci, obiettivo)	Patologia	Linea	Assetto molecolare	Principali criteri inclusione/esclusione
<b>LIBIMAB</b>				
Fase III randomizzato, open label, multicentrico	<b>CARCINOMA COLORETTALE</b> metastatico inizialmente non resecabile RAS e BRAF wild-type	<b>1° linea</b>	<b>RAS e BRAF WT</b> (valutazione locale) → valutazione RAS su biopsia liquida per alloggiamento in gruppo di terapia (randomizzazione e immediata o dopo 8 cicli)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1.</li> <li>- ECOG PS 0-1-2</li> <li>- Concessa precedente adiuvante, purché ≥ 6 mesi tra il suo termine e la randomizzazione</li> <li>- Disponibilità campione tumorale (primitivo e/o metastasi)</li> <li>- NO Tumori maligni ≤5 anni precedenti (eccetto: basalioma, ca squamocell cute e ca in situ cervice uterina)</li> <li>- NO nota infezione HBV, HCV, HIV</li> </ul>
<u>2 bracci, randomizzato 1:1</u> FOLFIRI-cetuximab <i>versus</i> FOLFIRI-bevacizumab				
<b>ARC-9</b>				
Fase II, randomizzato, open label, multicentrico <u>2 bracci, randomizzato 2:1</u>  - <b>COORTE 2° linea</b> FOLFOX + Beva + Zimberelimab (anti-PD1) + AB928 (antagonista recettore adenosina) vs FOLFOX + Beva  <i>CROSSOVER: permesso come accesso alla coorte di 3° linea</i>  - <b>COORTE 3° linea</b> FOLFOX + Beva + Zimberelimab (anti-PD1) + AB928 (antagonista recettore adenosina) vs regorafenib  <i>CROSSOVER: permesso</i>	<b>CARCINOMA COLORETTALE</b> metastatico inizialmente non resecabile.	<b>2° linea</b> <b>3° linea</b>  (2 coorti)	Qualsiasi RAS. BRAF WT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG PS 0-1</li> <li>- almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1</li> <li> </li> <li>Progressi trattamenti ammessi per coorte 2° linea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 linea di terapia per malattia metastatica contenente oxaliplatino o irinotecan eventualmente in combinazione con agente biologico (bevacizumab, aflibercept, cetuximab, panitumumab)</li> </ul> </li> <li>Progressi trattamenti ammessi per coorte 3° linea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 linee di terapia per malattia metastatica contenente oxaliplatino e irinotecan eventualmente in combinazione con agente biologico (bevacizumab, aflibercept, cetuximab, panitumumab)</li> <li>- NB: per entrambe le coorti la re-introduzione (non il re-challenge) di un</li> </ul> </li> </ul>

				<p>farmaco non conta come linea aggiuntiva</p> <p><b>ESCLUSI tutti i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBV positivi (inclusi unicamente i HbcAb pos con HBVDNA neg)</li> <li>- HCV o HIV positivi</li> <li>- pazienti in PD precoce ad oxaliplatino (&lt;2 mesi dall'ultimo ciclo)</li> <li>- affetti da patologie richiedenti &gt;10 mg/die di prednisone o equivalenti</li> <li>- fibrosi polmonare</li> <li>- neuropatia G2 o superiore</li> <li>- pregressa esposizione ad anti-PD1/PDL1</li> <li>- BRAF mut</li> </ul>
<b>PARERE</b>				
<p><b>Fase II randomizzato, open label, multicentrico</b></p> <p><u>2 bracci, randomizzato 1:1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Braccio A: panitumumab seguito da regorafenib</li> <li>- Braccio B: regorafenib seguito da panitumumab</li> </ul>	<p><b>CARCINOMA COLORETTALE</b></p> <p>metastatico non resecabile RAS e BRAF wild-type</p>	<p><u>3° o successiva linea</u></p>	<p><b>RAS e BRAF WT (analisi locali)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG PS 0-1</li> <li>- Almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1.</li> <li>- 1° linea con anti-EGFR (pani o cet)</li> <li>- Precedentemente trattato con fluoropirimidine, oxaliplatino, irinotecan e anti-angiogenico (bevacizumab o aflibercept), a meno di controindicazioni specifiche per uno o più dei suddetti farmaci</li> <li>- Risposta parziale o stabilità di malattia ≥ 6 mesi con un precedente trattamento con anti-EGFR.</li> <li>- Intervallo di tempo di almeno 4 mesi tra la fine della somministrazione dell'anti-EGFR e lo screening. NB: somministrazione di almeno un'altra linea di terapia tra la fine di linea con anti-EGFR e lo screening.</li> <li>- fibrosi polmonare</li> <li>- HBV/HCV tranne alcune eccezioni</li> </ul>
<b>C4221015 → IN APERTURA AD APRILE</b>				
<p><b>Fase III randomizzato, open label, multicentrico</b></p> <p><u>3 bracci, randomizzato 1:1:1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- encorafenib-cetuximab</li> <li>- encorafenib-cetuximab-mFOLFOX6/FOLFIRI</li> <li>- standard (1° linea sec LG AIOM 2022)</li> </ul> <p>CROSSOVER: non permesso</p>	<p><b>CARCINOMA COLORETTALE</b></p> <p>metastatico inizialmente non resecabile BRAF mutato</p>	<p><u>1° linea</u></p>	<p><b>BRAF V600E MUTATO</b> (valutazione locale)</p> <p><b>RAS WT MSS</b></p> <p>NB: necessaria analisi di conferma centralizzata tuttavia non precludente arruolamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1.</li> <li>- ECOG PS 0-1</li> <li>- Concessa precedente adiuvante, purché ≥ 6 mesi tra il suo termine e la <b>progressione</b></li> </ul> <p><b>ESCLUSI tutti i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RAS mut o non noto</li> <li>- MSI-H</li> <li>- Peso corporeo inferiore a 40kg</li> <li>- Precedente trattamento con anti-BRAF</li> <li>- HBV+/HCV+ tranne alcune eccezioni</li> </ul>
<b>KRYSTAL-10 → IN APERTURA AD APRILE</b>				
<p><b>Fase III randomizzato, open label, multicentrico</b></p> <p><u>2 bracci, randomizzato 1:1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adagrasib+cetuximab</li> <li>- mFOLFOX6/FOLFIRI +/- anti-VEGF</li> </ul> <p>CROSSOVER: non permesso</p>	<p><b>CARCINOMA COLORETTALE</b></p> <p>metastatico inizialmente non resecabile KRAS G12C mutato</p>	<p><u>2° linea</u></p>	<p><b>KRAS G12C MUT</b> (valutazione locale)</p> <p><b>RAS WT MSS</b></p> <p>NB: necessaria analisi di conferma centralizzata</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1.</li> <li>- ECOG PS 0-1</li> <li>- Concessa precedente adiuvante, purché ≥ 6 mesi tra il suo termine e la <b>progressione</b></li> </ul> <p><b>ESCLUSI tutti i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RAS mut o non noto</li> <li>- MSI-H</li> <li>- Peso corporeo inferiore a 40kg</li> </ul>

			tuttavia non precludente arruolamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedente trattamento con anti-BRAF</li> <li>- HBV+/HCV+ tranne alcune eccezioni</li> <li>- Disponibilità campione tumorale d'archivio (blocchetto o 15 slides)</li> </ul>
--	--	--	---------------------------------------	--

Protocollo (fase, farmaci, obiettivo)	Patologia	Linea	Assetto molecolare	Principali criteri inclusione/esclusione
<b>ZWI-ZW25-301 → IN APERTURA AD APRILE</b>				
<b>Fase III randomizzato, open label, multicentrico</b>  <b>3 bracci, randomizzato 1:1:1</b> - standard (platino + fluoro + trastuzumab) → mantenimento (trastuzumab) - zanidatamab (ab anti HER2) + platino + fluoro → mantenimento (zanidatamab) - zanidatamab (ab anti HER2) + tislelizumab (anti-PD1) + platino + fluoro → mantenimento (zanidatamab + tislelizumab)	<b>ADENOCARCINOMA GASTRICO o ESOFAGEO</b>	<b>1° linea</b>	<b>HER2 pos (IHC 3+ o 2+ con FISH pos).</b> <b>NB: necessaria analisi di conferma centralizzata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG PS 0-1</li> <li>- Almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1.</li> <li>- Concessa precedente adiuvante, anche chemioradio, purché ≥ 6 mesi tra il suo termine e la progressione</li> <li>- Concessi precedenti trattamenti RT anche a scopo palliativo</li> </ul> <b>ESCLUSI:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pregressa esposizione ad anti-PD1/PDL1 o antiHER2</li> <li>- affetti da patologie richiedenti &gt;10 mg/die di prednisone o equivalenti</li> <li>- fibrosi polmonare</li> <li>- diarrea o neuropatia di grado 2 o superiore</li> <li>- HBV/HCV tranne alcune eccezioni</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilità campione tumorale d'archivio</li> </ul>

Protocollo (fase, farmaci, obiettivo)	Patologia	Linea	Assetto molecolare	Principali criteri inclusione/esclusione
<b>8951-CL-5201 - AAA: prevista riapertura AD APRILE dopo analisi ad interim: contattarci per verificare disponibilità</b>				
<b>Fase II, randomizzato (2:1), open label, multicentrico</b>	<b>ADENOCARCINOMA PANCREATICO</b> metastatico/localmente avanzato/non resecabile non pre-trattato	<b>1° linea</b>	Espressione di <b>CLDN18.2 in ≥75%</b> delle cellule tumorali ( <b>pre-screening</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ECOG PS 0-1</b></li> <li>- Pregressi trattamenti ammessi:</li> <li>- precedente trattamento con Gemcitabina/5FU a scopo radiosensibilizzante in concomitanza a RT e fino a 4 settimane dopo conclusione di RT;</li> <li>- precedente trattamento adiuvante, con recidiva/PD dopo almeno 6 mesi dall'ultima dose di CHT adiuvante</li> <li>- RT per malattia M1 terminata almeno 4 settimane prima dell'arruolamento</li> </ul>
Attività antitumorale e sicurezza di Zolbetuximab in combinazione con Nab-paclitaxel e Gemcitabina <b>VS</b> Nab-paclitaxel e Gemcitabina			Esito Pre-screening disponibile in 10 giorni lavorativi <b>Probabilità pre-test: 20%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- almeno 1 lesione misurabile sec RECIST1.1</li> <li>- bilirubina totale ≤ 1,5 x limite superiore alla norma (ULN); AST e ALT ≤ 2,5 x ULN (o ≤5 x ULN in presenza di metastasi epatiche)</li> </ul>
				<b>NECESSARIO: 1 blocchetto in paraffina o 10 slides in bianco</b>