

Studi clinici nei GIST e nuovi farmaci.

Aggiornamento Giugno 2019

Le fonti per gli studi clinici di seguito riportati sono:

National Institute of Health – USA (lingua inglese)

Link: www.clinicaltrials.gov dove si trovano gli studi clinici avviati

nel mondo; Registro Europeo delle Sperimentazioni

Cliniche <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>;

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica – Studi clinici in Italia

<http://www.aiom.it/studi-clinici/1,108,1>

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Milano <http://www.istitutotumori.mi.it/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=309>

Alla fine un **GLOSSARIO** con termini specifici relativi agli studi clinici

Quando un paziente affetto da GIST non risponde alle terapie standard con i farmaci approvati dagli organi regolatori, quali Glivec/imatinib (farmaco di prima linea), Sutent/sunitinib (farmaco di seconda linea) e Stivarga/regorafenib (farmaco di terza linea), il medico può ritenere opportuno proporre al paziente uno degli studi clinici che sperimentano nuovi farmaci per i GIST o associazioni di farmaci. Ci sono studi clinici in cui si sperimentano nuovi farmaci in prima, seconda o terza linea, nella speranza che questi possano dare risultati migliori di quelli che si stanno ottenendo con le terapie standard. Esistono studi clinici in cui si sperimenta una combinazione di farmaci, o una alternanza di farmaci con l'aspettativa che ciò possa dare risultati migliori rispetto al trattamento monofarmaco. Ogni nuovo approccio terapeutico in campo sperimentale non avrà applicazione immediata, ma necessita di ulteriori conferme e passeranno diversi anni prima che diventi strumento di cura per tutti.

Gli studi clinici sono classificati in quattro Fasi, le cui definizioni, di seguito riportate, sono fornite dall'NCI (National Cancer Institute).

Gli studi di Fase I: valutano il miglior modo di somministrazione del farmaco (per es. per bocca, per somministrazione endovenosa, per iniezione) e la dose ottimale. La dose è di solito aumentata poco alla volta per trovare la dose massima che non provochi effetti collaterali nocivi. Gli studi clinici di Fase I includono di solito un piccolo numero di pazienti.

Gli studi di Fase II: studiano la sicurezza e l'efficacia di un farmaco, valutano se il nuovo trattamento ha un effetto antitumorale (per esempio se riduce la dimensione del tumore o migliora i risultati delle analisi del sangue) e

includono un po' meno di 100 pazienti.

Gli studi di Fase III: confrontano i risultati ottenuti dalle persone che assumono il nuovo farmaco con quelli delle persone che fanno il trattamento standard (per vedere quale gruppo ha una percentuale di sopravvivenza maggiore o minori effetti collaterali). In molti casi gli studi passano alla Fase III solo dopo aver registrato risultati positivi negli studi di Fase I e II. Studi di Fase III possono includere centinaia di pazienti.

Gli studi di Fase IV: dopo che un trattamento è stato approvato ed è in commercio, nello studio di Fase IV si valutano gli effetti collaterali che non erano evidenti nello studio di fase III. Migliaia di persone sono coinvolte in uno studio di fase IV.

Di seguito riportiamo gli studi clinici per GIST:

1. Studi approvati, non ancora aperti al reclutamento dei pazienti
2. Studi clinici aperti in Europa per i quali è in corso l'arruolamento dei
3. Studi clinici in corso in Europa per i quali è chiuso l'arruolamento dei pazienti
4. Studi clinici attivi solamente fuori dall'Europa

Studi clinici approvati, non ancora aperti al reclutamento dei pazienti

(**GIGIST**). Studio di **Fase III**, multicentrico, prospettico, randomizzato per valutare l'efficacia di Imatinib adiuvante in pazienti con tumore stromale gastrointestinale a rischio intermedio con indice di grado genomico ad alto rischio

Sponsor Assistance Publique Hopitaux De Marseille

Lo studio non è ancora aperto all'arruolamento dei pazienti.

Arruolamento stimato n. 80

Centro di sperimentazione **Marsiglia (Francia)**

Contatto Sébastien Salas MD sebastien.salas@ap-hm.fr

Inizio: Ottobre 2015; completamento: Ottobre 2020

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576080?term=gastrointestinal+stromal+tumors>

Studi clinici aperti in EUROPA per i quali è in corso l'arruolamento dei pazienti

Imatinib adiuvante. Studio di Fase III, randomizzato, di 3 anni versus 5 anni di imatinib adiuvante come trattamento di pazienti con GIST operabile con alto rischio di recidiva.

Sponsor Heikki Joensuu

Collaboratori: Scandinavian Sarcoma Group

Arruolamento in corso n. 300

Inizio Maggio 2015 – Completamento maggio 2028

Centro di sperimentazione **Finlandia** Università di Helsinki

ID dello studio SSGXII

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413736?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

ImadGIST Studio randomizzato multicentrico di Fase III per valutare l'efficacia della continuazione di Imatinib adiuvante o l'interruzione dopo tre anni nei pazienti con tumore stromale gastrointestinale. I pazienti arruolati nel primo braccio continueranno il trattamento di imatinib adiuvante per altri tre anni per determinare se la continuazione del trattamento è efficiente ai fini del controllo della malattia in termini di miglioramento della durata di vita libera da malattia. I pazienti del secondo braccio interromperanno il trattamento secondo la pratica standard dopo tre anni, e questo permetterà di stabilire se la reintroduzione di imatinib al momento in cui si verifica una recidiva è ancora un trattamento efficace per il controllo della malattia.

Sponsor: Centre Leon Berard

IMADGIST 2013-001372-37

Arruolamento stimato n 134

Inizio Dicembre 2014.

Compimento Dicembre 2020

Centri n. 16 **Francia** (Marsiglia, Basancon, Bordeaux, Tolosa, Montpellier, Parigi, Saint- Herblain, Saint Priest en Jarez, Reims, Nancy, Lille, Lyon. Villejuif). Principale responsabile Jean-Yves BlayPr Centre Léon Bérard, Lyon)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260505?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=139>

DCC-2618 vs placebo. Studio di Fase III, randomizzato, controllato con placebo, internazionale, multicentrico di DCC-2618 vs placebo in pazienti con GIST avanzato che sono stati trattati in precedenza con altre terapie antitumorali (invictus).

Sponsor Deciphera Pharmaceuticals LLC

Arruolamento concluso, numero n. 129 partecipanti.

Inizio Febbraio 2018, Completamento Dicembre 2020

Centri di sperimentazione USA; Australia; **Belgio**; Canada, **Finlandia**, **Francia**, **Germania**, **Italia** (Istituto

Nazionale dei tumori Milano e Università Campus Biomedico Roma); **Olanda**; **Polonia**, **Spagna**, **UK**; Singapore
D N. DCC-2618-03-001

Contatto: Clinical Team invictus 781. 209.6400 clinicaltrials@deciphera.com

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353753?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=93>

Masitinib (AB1010) Studio di Fase III. Efficacia e sicurezza di Masitinib in confronto a Sunitinib in pazienti con Tumore Stromale Gastrointestinale dopo progressione con Imatinib.

Sponsor AB Science

Arruolamento concluso n. 258.

Compimento Dicembre 2022

Centro di sperimentazione **Francia**, Bordeaux

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694277?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

Studio di Fase III di **Crenolanib** , doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in soggetti GIST avanzato o metastatico con mutazione D842V nel Gene PDGFRA

Sponsor Arog Pharmaceuticals

Collaboratori Centre Leon Berard, Fox Chase Cancer Centre

N.ID ARO-012

Arruolamento in corso, numero stimato 120

Inizio Agosto 2016- Completamento Agosto 2019

Centri di sperimentazione USA (n.6); **Francia** (n.5); **Germania** (3); **Italia** 4 (Istituto Nazionale dei Tumori Milano- **contatto Elena Fumagalli**; Istituto Regina Elena -Roma, **contatto Virginia Ferraresi**; Candiolo Torino- **contatto Giovanni Grignani**; Bologna Policlinico S. Orsola Malpighi, **contatto Maria Pantaleo**); **Norvegia** (1); **Polonia** (1); **Spagna** (4).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847429?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=179>

(VOYAGER) Avapritinib (BLU-285) vs Regorafenb studio di Fase III in pazienti con GIST localmente avanzato non operabile o metastatico. Studio multicentrico, internazionale, open label, randomizzato

Sponsor Blueprint Medicines Corporation

Responsabile Blueprint Medicines Corporation

Inizio: Marzo 2018; Completamento dello studio, aprile 2023

Partecipanti 460

Centri di sperimentazione 88; n.55 USA; 3 Australia; **Austria**; **2 Belgio**, 3 Canada; **Cecoslovacchia**; **7 Francia** ; **7 Germania**, **7 Italia**, (Azienda ospedaliera Sant'Orsola Malpighi ; Candiolo; Careggi Firenze; INT Milano, IEO Milano, Palermo, Policlinico; Campus biomedico Roma); 4 Ungheria, 5 Corea; **2 Olanda** Singapore; 3 Polonia, 6 Spagna; Svezia; 5 UK, 4 Ungheria.

https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03465722?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=179&show_locs=Y#locn

Studio di Fase II di **Ponatinib (POETIG)** non randomizzato, in pazienti con GIST metastatico e/o inoperabile dopo fallimento di precedente terapia con imatinib

Sponsor e responsabile Sebastian Bauer Università di Essen Collaboratori Hannover Medical School, Helios Klinikum Tuebingen, Universitätsmedizin Mannheim, University Hospital, Aachen; Helios Klinikum Bad Sarow, WiSP GmbH

Arruolamento in corso, numero stimato 81

Inizio marzo 2017, completamento settembre 2020

Centro di sperimentazione: **Germania** West German Cancer Center ESSEN. Responsabile Prof Sebastian Bauer.

Contatto Johanna Falkenhorst johanna.falkenhorst@uk-essen.de

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03171389?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=3>

Studio di fase II di **Nilotinib** in prima linea, non randomizzato, open label, multicentrico per il trattamento di pazienti con GIST inoperabile o metastatico.

Sponsor Novartis Pharmaceuticals

ID dello studio N. CAMN107DDE06 2008-000358-11 (EudraCT Number)

Arruolamento concluso 34 partecipanti

Completamento dello studio 30 giugno 2022

Centri di sperimentazione: **Finlandia**, **Francia**, **Germania**, **Italia (Milano INT)**, **Spagna**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00756509?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=56>

Studio di Fase II **Stop- GIST**, sospensione di Imatinib nei pazienti con GIST oligo-metastatico.

Sponsor Oslo University Hospital Studio prospettico, in aperto, 1 gruppo, multicentrico, atto a valutare la

sospensione di imatinib in pazienti altamente selezionati, trattati con imatinib per più di 5 anni per i GIST oligometastatici (< 3 metastasi) e che non hanno rilevabili lesioni GIST palesi, basate sulla TAC / RMN, dopo resezione chirurgica completa (resezione R0/R1) o ablazione con radiofrequenza RFA delle metastasi.

Arruolamento in corso numero stimato 31.

Inizio Gennaio 2017; Completamento Novembre 2022

Centri: **Norvegia**, Oslo University Hospital Direttore dello studio Heikki Joensuu

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924714?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=95>

CABOGIST Studio di Fase II multicentrico, multinazionale, open label, a braccio singolo per valutare la sicurezza e l'attività di cabozantinib in pazienti con GIST metastatico che hanno avuto progressione durante precedente terapia neoadiuvante, adiuvante o terapia palliativa con imatinib e sunitinib.

Sponsor EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ID dello studio EORTC-1317, 2014-000501-13

Arruolamento in corso, n. stimato dei pazienti 50

Inizio 2 febbraio 2017

Completamento stimato Agosto 2019

Centri: **Belgio** Lovanio Campus Gasthuisberg Campus Gasthuisberg ; **Repubblica Ceca** Praga University Hospital

Motol; **Francia** Institut Bergonie Bordeaux; Centre Lyon Berard, Lyon; Gustave Roussy, Villejuif; **Germania**

UniversitaetsMedizin Mannheim; **Ungheria** Budapest, Military Hospital – State Health Centre; **UK** 4 centri

(Bebington Clatterbridge Centre for Oncology NHS Trust; ChelseaRoyal Marsden Hospital – Chelsea, London;

University College London Hospitals NHS Foundation Trust; Manchester The Christie NHS Foundation Trust).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02216578?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=112>

Studio di Fase II di **Regorafenib** come farmaco di prima linea per pazienti con GIST Wild Type KIT/PDGFRA metastatico/non operabile.

(REGISTRI) Studio non randomizzato, multicentrico, a braccio singolo.

Sponsor: Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas.

Collaboratore: Bayer

Arruolamento in corso numero stimato n. 39

Inizio Novembre 2015 Completamento: Novembre 2020

ID n. REGISTRI (GEIS 40)

Centri di sperimentazione: *Spagna* (10); **Italia** n. 8; **Milano** 'Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano' , Responsabile dello studio: Paolo G. Casali; **Milano, Istituto Clinico Humanitas** Responsabile Armando Santoro; **Bologna** Policlinico San Orsola Responsabile Guido Biasco; **Firenze** AO Careggi, Responsabile Silvia Gasperoni; **Napoli** 'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione Pascale", Responsabile dello studio: Gaetano Apice; **Palermo** 'AO Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Responsabile dello studio: Giuseppe Badalamenti; **Roma** 'Policlinico Universitario Campus Bio-Medico', Responsabile dello studio: Bruno Vincenzi; **Torino** 'Istituto di **Candiolo** IRCCS', Responsabile dello studio: Giovanni Grignani. *Spagna* n 10 centri (Hospital Univ.o de Canarias, La Laguna santa Cruz; Hospital de Cruces, Barakaldo; Hosp. De la Santa Creu i Sant Pao Barcelona; Hosp Univ. Vall d'Hebron Barcelona; Hosp. Univ. Gregorio Marañon Madrid; Hosp. Univ. La Paz , Madrid; Hosp. Univ. Virgen del Rocio Sevilla; Hosp. Univ. Virgen de la Macarena Sevilla; Istituto Valenciano de Oncologia, Valencia; Hosp. Univ: Miguel Servet, Zaragoza.)

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638766?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

CYCLIGIST Studio di Fase II per valutare l'efficacia e la sicurezza di PD-0332991 in pazienti con GIST avanzato refrattario a imatinib e sunitinib. Studio esplorativo, multicentrico, singolo gruppo, per valutare l'attività antitumorale di PD-0332991, somministrazione orale, in termini di non progressione in 16 settimane, in pazienti con documentata progressione di malattia durante terapia con imatinib e sunitinib.

Sponsor INSTITUT Bergoniè.

Arruolamento concluso N 63

Inizio Agosto 2013 Completamento aprile 2019

Numero ID IB 201301

Centri di sperimentazione: 9 in **Francia** (Institut Bergoniè- Bordeaux; Centre Georges-Francois Leclerc- Dijon; Centre Oscar Lambret –Lille; Centre Léon Bérard- Lyon; Hôpital de la Timone – Marseille; Centre René Gauducheau- Nantes; Hôpital Saint-Antoine (AP-HP) – Parigi; CHU de REIMS – Hôpital Robert Debré- Reims; Institut Gustave Roussy – Villejuif)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907607?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=33>

ALT-GIST Imatinib alternato a Regorafenib. Studio di Fase II, randomizzato di imatinib alternato a regorafenib in comparazione con imatinib da solo per la prima linea di trattamento dei GIST in fase avanzata. Scopo dello studio è vedere se un regime di alternanza di imatinib e regorafenib ha sufficiente attività e sicurezza in comparazione col solo imatinib nella prima linea di trattamento dei GIST avanzati.

Sponsor: Australian Gastro-intestinal Trials Group Collaboratori:

EORTC; Scandinavian Sarcoma Group.

Arruolamento in corso stimato n. 240

Inizio Febbraio 2015

Completamento Dicembre 2020

Centri di sperimentazione 25: Australia; **Finlandia** (Università di Helsinki); **Francia** (Institut Bergonie; Institut Gustave Roussy; Centre Leon Berard; Centre Georges- Francois Leclerc); **Olanda** (Netherlands Cancer Institute- Antoni Van Leeuwenhoek); **Norvegia** (Haukeland University Hospital; The Norwegian Radium Hospital); Singapore; **Slovacchia** (National Cancer Institute); **Spagna** (ICO L'Hospitalet – Hospital Duran iReynais); **Svezia** (Lund University); **UK** (University Hospital Birmingham-Queen Elizabeth Hospital; Royal Marsden Hospital; Nottingham University Hospitals NHS Trust).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365441?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=21>

Dabrafenib e Trametinib Studio di Fase II, open label, per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza della terapia combinata di Dabrafenib con Trametinib in soggetti con tumori rari con mutazione BRAF V600E, inclusi Tumori Stromali Gastrointestinali.

Sponsor GlaxoSmithKline ID Numero 117019

Arruolamento concluso 206

Inizio Marzo 2014

Completamento Giugno 2020

Centri di sperimentazione: USA (16), **Austria** (Innsbruck, Linz, Salisburgo, Vienna); **Belgio** (Jette,); Canada (Toronto); **Danimarca** (Koebenhavn); **Francia** (Bordeaux, Caen, Dijon, Lille, Lyon, Nantes, Saint Herblan, Strasburgo, Tolosa, Villejuif); **Germania** (Freiburg, Heidelberg, Mannheim, Tuebingen, Berlino, Hamburgo); **Italia** (**Roma Campus Biomedico, Milano IEO, Milano San Raffaele, Milano INT, Verona**); Giappone; Korea; **Olanda** (Amsterdam, Nijmegen, Rotteerdam, Utrecht); **Norvegia**, Oslo; **Spagna** (Barcelona, Madrid, Pamplona); **Svezia**, Stoccolma

https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02034110?term=gastrointestinal+stromal+tumor&show_locs=Y#locn

Studio di Fase I di **BLU-285** in pazienti con tumore stromale gastrointestinale ed altri tumori solidi recidivati o refrattari.(NAVIGATOR)

Sponsor: Blueprint Medicines Corporation. E' uno studio di fase I open label, studio di aumento della dose, per valutare la sicurezza, la tollerabilità, l'efficacia, la farmacodinamica, la farmacocinetica e la preliminare attività antitumorale di BLU 285 somministrata oralmente in pazienti con GIST inoperabile o altri tumori solidi recidivati o refrattari. Lo studio consiste di due parti, una parte di aumento della dose ed una parte di espansione. Nella parte 1 saranno arruolati pazienti con GIST inoperabile, con malattia che ha avuto progressione dopo imatinib e almeno uno dei seguenti agenti: sunitinib, regorafenib, sorafenib, dasatinib, pazopanib o altro farmaco sperimentale inibitore di KIT, o malattia con mutazione D842 nel gene PDGFRA.

Arruolamento in corso, stimato, n.250

Numero ID BLU-285-1101

Inizio Agosto 2015; completamento Gennaio 2021

Centri di sperimentazione 9 USA, **Belgio** (Lovanio); **Corea** (Seul); **Francia** (Lyon, Parigi); **Germania** (Essen); **Italia** (Istituto Nazionale dei Tumori- Milano); **Olanda** (Rotterdam); **Polonia** (Varsavia); **Spagna** (Barcelona); **UK** (Londra).

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02508532?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=88&show_locs=Y#locn

INTUVAX Studio di Fase I, in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Intuvax con somministrazione intratumorale in pazienti con GIST avanzato o metastatico e tumore in progressione, nonostante il trattamento in corso con sunitinib, e con almeno una lesione misurabile. I pazienti continueranno il trattamento con sunitinib fino alla visita di follow up a tre mesi. Studio prospettico, a braccio singolo, in aperto. Intuvax verrà iniettato nella lesione tumorale in due o tre occasioni di trattamento: 1# giorno, 14 giorni (+ 3 giorni) dopo la prima vaccinazione, e 28 giorni (+ 3 giorni) dopo la seconda vaccinazione. Intuvax verrà iniettato nella parte vitale del tumore sotto guida ecografica o TC per una corretta somministrazione.

Sponsor: Immunicum AB

Arruolamento concluso n. 12 partecipanti.

Inizio Giugno 2016

Completamento Giugno 2019

Centro di sperimentazione: **Svezia** Karolinska University Hospital

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686944?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=19>

STUDI OSSERVAZIONALI

cf-DNA tumorale circolante nel plasma di pazienti con tumore stromale gastrointestinale: Rilevazione e correlazione con lo stato di malattia valutato con le tecniche convenzionali.

Studio osservazionale

Sponsor Fondazione del Piemonte per l'Oncologia

Arruolamento in corso n.60

Inizio Giugno 2014

Completamento Giugno 2018

Centro di sperimentazione: Candiolo (TO), Italia

Fondazione del Piemonte per l'oncologia- **Candiolo, TORINO**, Italia Contatti: Dr Giovanni Grignani

giovanni.grignani@ircc.it; Prof Alberto Bardelli alberto.bardelli@ircc.i

N.ID dello studio cf-DNAGIST

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443948?term=NCT02443948&rank=1>

GIST: Valutazione delle mutazioni nei Tumori e nel DNA del tumore circolante nel plasma e misurazione della esposizione del plasma agli inibitori della Tirosina Chinasi per ottimizzare il trattamento.

Sponsor University Medical Centre Groningen Collaboratori: Dutch

Cancer Society Arruolamento in corso, stimato n. 300

Inizio Novembre 2014

Compimento Giugno 2019

Centri di sperimentazione n.5 Olanda

ID 19082014

Il fallimento del trattamento dovuto alla resistenza primaria e secondaria è causata in parte dalle mutazioni nei geni oncogeni che causano cambiamenti nella sensibilità al farmaco. Una nuova tecnica, mediante l'utilizzo del DNA tumorale circolante nel sangue, ha permesso di valutare mutazioni in un semplice campione di sangue ottenuto dai pazienti in trattamento, e, quindi, di rilevare precocemente nuove mutazioni nel corso della malattia. Inoltre differenze nel comportamento farmacocinetico del farmaco si aggiungono alla eterogeneità osservata, e possono causare la resistenza dovuta alla sottoesposizione al farmaco e la proliferazione delle cellule tumorali meno sensibili. Questo offre la possibilità di ottimizzare e personalizzare il trattamento mirato per singoli pazienti con GIST, mediante l'adattamento tempestivo del trattamento basato su una precoce rilevazione delle mutazioni della resistenza secondaria agli inibitori della Tirosina Chinasi. Questo aiuterà anche a svelare i fattori della

resistenza primaria e secondaria agli inibitori della tirosina chinasi in questo modello di malattia

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02331914?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=94>

Database francese dei tumori esogastrici (FREGAT). Studio osservazionale per valutare gli esiti dei tumori stromali gastrointestinali dopo la chirurgia.

Sponsor University Hospital Lille Francia

Collaboratori French- Eso- Gastric Tumor working Group Istituto nazionale Tumori, Francia

Arruolamento in corso n. 15000

Inizio giugno 2014; completamento maggio 2020

Centri di sperimentazione n. 6 in **Francia** (Caen, Lille, Limoges, Lyon) Contact: Christophe MARIETTE,

M christophe.mariette@chru-lille.fr

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526095?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

Studi clinici in Europa per i quali è chiuso l'arruolamento dei pazienti

Completato, si hanno i risultati REGORAFENIB: Studio di Fase III , randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo di Regorafenib (BAY 73-4506) come farmaco di terza linea per pazienti con tumore stromale gastrointestinale (GIST), metastatico e/o inoperabile, la cui malattia ha avuto progressione nonostante precedenti trattamenti con almeno imatinib e sunitinib. Sponsor Bayer

Numero ID: 14874, EudraCT: 2009-017957-37

Arruolamento concluso: numero stimato 199 pazienti

Inizio Gennaio 2011.

Completamento Maggio 2019

Centri partecipanti allo studio 57: USA, Canada, Cina, **Austria, Belgio, Finlandia, Francia, Germania**, Israele, **ITALIA 4 centri (Milano INT; Palermo Policlinico Giaccone; Candiolo- TO; Bologna;)**, Giappone, Korea, **Olanda, Polonia, Singapore, Spagna, UK.**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271712?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=45>

Everolimus e Imatinib Studio di Fase II per valutare l'attività e la sicurezza di everolimus in associazione con imatinib come terapia di prima linea nei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale, caratterizzato da

mutazione a carico dell'esone 18 del gene PDGFRA (D842V), in fase metastatica e/o avanzata

Promotore INT **Milano** Italia Centro di sperimentazione Italia, Milano INT

Arruolamento di 25 pazienti in 2 anni

Studio INT 10/21

<http://www.istitutotumori.mi.it/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=309>

Studio di Fase IV di **Nilotinib**, multicentrico, non randomizzato, per i pazienti che hanno completato un precedente studio di nilotinib sponsorizzato da Novartis e che, a giudizio degli sperimentatori possono beneficiare dal continuare il trattamento con nilotinib.

Sponsor Novartis Pharmaceuticals

ID: CAMN107A2409, 2012-003902-28

Arruolamento in corso n. 300

Inizio Marzo 2013

Completamento Aprile 2023

Centri di sperimentazione 33: USA, Canada; **Austria, Francia, Italia (Bologna, Modena, Roma, Candiolo- TO), Olanda, Slovacchia, Spagna, Svezia, UK, Ungheria**, Hong Kong, Israele, Korea, Singapore, Thailandia,

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01735955?term=GIST&recrs=abc&cntry=IT>

Studi clinici avviati fuori dall'Europa

Studio di **Fase III di DCC-2618** vs Sunitinib in pazienti con GIST avanzato dopo trattamento con imatinib.

Studio randomizzato, open label, internazionale multicentrico per confrontare l'efficacia di DCC-2618 con sunitinib nei pazienti che hanno avuto progressione o erano intolleranti al trattamento con Imatinib.

Sponsor deciphera pharmaceuticals LLC

Arruolamento in corso numero stimato 358 partecipanti.

Inizio dicembre 2018, compimento Marzo 2022.

Centro USA Sandy Spring Georgia

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03673501?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=91>

TERMINATO Studio di **Fase II di BB1503** in pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale avanzato. E' uno studio in aperto, multicentrico, per pazienti che hanno esaurito le opzioni terapeutiche standard attualmente approvate. Il farmaco è somministrato per via orale, ogni giorno alla dose di 300 mg una volta al giorno. ID N. BB1503-205c

Sponsor Boston Biomedical Inc

Arruolamento concluso; attualmente 2 partecipanti

Contatto: Boston Biomedical 617-674-6800 Centro: Canada Ontario

Princess Margaret Centre

Inizio 13 marzo 2017

Compimento Dicembre 2019

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02232620?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=16>

Nivolumab con o senza Ipilimumab. Studio randomizzato di **Fase II** di Nivolumab Monoterapia versus Nivolumab combinato con Ipilimumab in pazienti con GIST metastatico o non operabile. Lo scopo dello studio è quello di vedere come nivolumab con o senza ipilimumab funziona nel trattare i pazienti con tumore stromale gastrointestinale che si è diffuso ad altre parti del corpo o che non può essere rimosso dalla chirurgia. Anticorpi Monoclonali, quali nivolumab e ipilimumab interferiscono con la capacità delle cellule tumorali di crescere e diffondersi.

Sponsor: Jonsson Comprehensive Cancer Center Collaboratori: National Cancer Institute (NCI)

Numero ID 16-000525 NCI-2016-01004 16-000525 P30CA016042

Arruolamento stimato n.40

Inizio Dicembre 2016. Compimento Settembre 2021

Centro di sperimentazione: USA California UCLA/Jonsson Comprehensive Cancer Center

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02880020?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=13>

Temozolomide (TMZ) in GIST avanzato / metastatico con deficienza della succinato deidrogenasi (SDH) Studio di **Fase II**, open label, per pazienti con GIST avanzato o metastatico con deficienza di SDH. Sebbene ci siano farmaci approvati per il trattamento dei GIST avanzati/metastatici, questi farmaci sono inefficaci nel trattamento dei GIST con deficienza della SDH. Scopo dello studio è vedere se i GIST con deficienza della SDH rispondono al Temozolomide. Questo farmaco è approvato dalla FDA (USA) per il trattamento di altri tumori, il glioblastoma multiforme e l'astrocitoma anaplastico refrattario, ma non ancora per GIST. Lo studio determinerà la risposta a 6

mesi del trattamento con l'opzione di continuare se il trattamento dà beneficio fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile.

Arruolamento in corso numero stimato n. 23

Inizio Settembre 2018; completamento Settembre 2024

Centro di sperimentazione USA, Università della California, San Diego.

Sponsor e Principale e responsabile: Adam Burgoyne, MD, PhD Università della California, San Diego ID N. 180114

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03556384?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=128>

Epacadostat e Pembrolizumab in pazienti con GIST. Studio di **Fase II** in singolo gruppo di Epacadostat e Pembrolizumab in pazienti con GIST avanzato refrattario ad imatinib, per valutare l'efficacia della combinazione IDO e PD-1 con apacadostat (IDO inibitore) e pembrolizumab (anti PD-1 anticorpo, in pazienti con GIST refrattari ad imatinib per valutarne la risposta.

Arruolamento concluso n. 23

Inizio Febbraio 2018; compimento Settembre 2019

ID N. AAAR1581

Centri di sperimentazione USA: Michigan U-M Comprehensive Cancer Center; New York Columbia University Medical Center

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03291054?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1>

Regorafenib in pazienti con GIST metastatico e/o non operabile. Studio multicentrico non randomizzato di **Fase II**, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di regorafenib in pazienti con GIST metastatico e/o non operabile resistenti o intolleranti ad imatinib e sunitinib.

Sponsor e collaboratori: Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital; Fox Chase Cancer Center; Oregon Health and Science University; Bayer

Partecipanti n.34

Inizio Febbraio 2010 – Compimento Dicembre 2020

Numero ID dello studio 09-400

Centri di sperimentazione USA: Dana Farber Cancer Institute Boston; Massachusetts General Hospital; Oregon Portland; Pennsylvania -filadelfia

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01068769?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=50>

Vandetanib in bambini e adulti con GIST Wild Type. Studio di **Fase II** non randomizzato. Alcune persone con GIST Wild Type (WT) hanno carenza in una delle proteine chiamate SDH. Vandetanib è un farmaco che è stato approvato per trattare il tumore della tiroide ed è stato usato con successo in altri tumori che hanno una perdita simile di SDH. Gli studiosi vogliono vedere se questo farmaco può ridurre la crescita del tumore in pazienti con GIST WT.

Sponsor NCI National Cancer Institute.

Arruolamento dei pazienti concluso. Numero 9

Inizio Dicembre 2013 Completamento Agosto 2023

Centro di sperimentazione USA, Maryland NIH National Institute of Health

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015065?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=151>

Famitinib Studio di **Fase II** di famitinib in pazienti con tumore stromale gastrointestinale. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco famitinib in pazienti con GIST avanzato o metastatico che hanno fallito terapia con imatinib. E' uno studio a braccio singolo, in aperto, multicentrico.

Sponsor: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd

Arruolamento attuale n 88

Inizio Marzo 2012 Completamento Giugno 2019

Centro di sperimentazione Nanjing Bayi Hospital Jiangsu, Cina

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02336724?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

PDR001 più Imatinib per GIST Metastatici o inoperabili come quarta linea di trattamento in GIST Avanzati, dopo fallimento con le terapie standard incluse Imatinib, sunitinib e regorafenib. Studio di **Fase I/II**. Open label ; L'immunoterapia può essere la nuova strategia per migliorare i risultati del GIST refrattario alla tirosina Kinasi (TKI). Sebbene l'attuale comprensione della risposta immunitaria nel GIST rimanga limitata rispetto ad altri tipi di cancro, diversi dati suggeriscono che l'immunoterapia può essere il modo per superare la resistenza primaria e secondaria a TKI legata alla mutazione e, quindi, l'esplorazione è necessaria. Il PDR001 è un nuovo inibitore anti-PD-1 sotto esame per il trattamento di più tipi di tumore, e i dati di sicurezza disponibili, provenienti da studi clinici in corso, indicano che la monoterapia con PDR001 è generalmente ben tollerata e il profilo di sicurezza sembra essere simile tra i vari tumori. Alla base dello studio c'è l'ipotesi che PDR001, un anticorpo anti-PD-1, con imatinib potrebbe essere efficace nel GIST avanzato dopo fallimento di terapie standard di TKI comprendenti

imatinib, sunitinib e regorafenib. In questa fase di studio I / II di PDR001 più imatinib, si intende valutare la sicurezza e l'efficacia di questo regime come 4a linea di trattamento in GIST avanzato.

Sponsor Asan Medical Center; Collaboratore Novartis

Arruolamento n 41 partecipanti

Inizio Febbraio 2019; Completamento Agosto 2020

Responsabile dello studio Yoon-Koo Kang, Professor, Asan Medical Center

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609424cond=gastrointestinal+stromal+tumors&draw=1&rank=13>

4

Studio di Fase 1 di **XmAB®18087** in soggetti con NET e GIST, multipla dose per valutare la sicurezza e la tollerabilità di XmAB®18087 in soggetti con tumori Neuroendocrini e GIST in fase avanzata.

Sponsor Xencor, Inc.; collaboratori ICON Pic

Arruolamento in corso, n 87

Inizio Gennaio 2018; Completamento Giugno 2021

Tra i criteri di inclusione per i GIST: essere inoperabili ed i pazienti devono avere in precedenza ricevuto le terapie approvate (Imatinib, sunitinib e regorafenib) Centri di sperimentazione USA,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411915?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=199>

PLX9486 come singolo agente e in combinazione con PLX3397 in pazienti con tumori solidi in fase avanzata inclusi i GIST. Studio non randomizzato, open label. Lo studio di Fase I valuta sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica e preliminare efficacia di PLX9486 come singolo agente o in combinazione con PLX3397 in pazienti con tumori solidi in fase avanzata e in pazienti con GIST localmente avanzato, non operabile o metastatico che sono stati precedentemente trattati con imatinib, sunitinib e regorafenib.

Sponsor: Plexxikon

Inizio Marzo 2015 Completamento Marzo 2020

Arruolamento concluso, n. 52

Centri di sperimentazione n. 6 in USA

ID dello studio PLX121-01

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02401815?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=89>

Completato Studio di Fase II di **CDX-015** per determinare la dose massima tollerata, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica in pazienti adulti con tumori solidi KIT positivi in fase avanzata refrattari alla terapia standard o per i quali non esiste una terapia standard..

Sponsor: Koltan Pharmaceuticals, Inc

Arruolamento concluso n.28

Inizio: Dicembre 2015;

completamento 4 giugno 2019

Centri di sperimentazione USA (Massachusetts General Hospital; Dana Farber Cancer Institute, Boston; Sarah Cannon Research Institute, Nashville – Tennessee; Portland OHSU)

ID N. KTN0158-CL-00

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642016>

SURE, Studio clinico di Fase I, non randomizzato, di Sunitinib alternato a Regorafenib in pazienti con GIST metastatico o non operabile in progressione dopo precedente terapia con inibitori della tirosinachinasi.

Sponsor: Dana Farber Cancer Institute; Collaboratori Bayer e Pfizer.

Responsabile dello studio Dr Suzanne George (Dana Farber Cancer Institute Boston)

Lo scopo dello studio è quello di determinare la sicurezza e la tollerabilità di sunitinib somministrato a cicli alterni con regorafenib in pazienti con GIST in fase avanzata, se le terapie standard (imatinib, sunitinib e regorafenib) hanno fallito di controllare la malattia. Questo studio cerca anche di determinare la più alta dose che può essere somministrata con sicurezza per questa combinazione di farmaci.

Arruolamento concluso, numero dei partecipanti 35.

Inizio luglio 2014

Completamento Maggio 2020.

Centro di sperimentazione: Dana-Farber Cancer Institute, Boston USA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164240?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=71>

Studio di Fase I dell'**inibitore delle Glutaminasi CB839** nei tumori solidi. Non randomizzato, openlabel. E' stato dimostrato che molte cellule tumorali, a differenza delle cellule normali, richiedono l'aminoacido glutammina per produrre energia per far crescere il tumore. CB-839, un inibitore potente e selettivo del primo enzima nell'utilizzazione della glutammina, la glutaminase, sarà valutato in questo studio di fase 1 in pazienti con tumori solidi in fase avanzata. La conduzione dello studio consta di due parti: la prima è uno studio dell'aumento della

dose che arruola pazienti con tumori solidi localmente avanzati, diffusi o refrattari a ricevere CB 839 per via orale tre volte al giorno. Nella seconda parte saranno arruolati pazienti con le seguenti patologie: A) Triplo negativo tumore al seno; B) Tumore al polmone non a piccole cellule (adenocarcinoma); C) Tumore a cellule renali; D) Mesotelioma; E) tumori carenti di Fumarato idratasi (FH); F) Tumori stromali gastrointestinali (GIST) carenti di succinato deidrogenasi (SDH); G) Tumori non-GIST carenti di SDH; H) Tumori con mutazioni in isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) o IDH2

Sponsor Calithera Biosciences, Inc

Arruolamento concluso 205

Centri n. 12 USA

Inizio Febbraio 2014 – Completamento Settembre 2019

ID dello studio n CX-839-001

Centri di sperimentazione USA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02071862?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=225>

Studio di Fase I di **MEK162 (Binimetinib)** in combinazione con Pexidartinib in pazienti con tumore stromale gastrointestinale avanzato. Scopo dello studio è verificare la sicurezza e la tollerabilità della combinazione di pexidartinib e MEK162. Questo studio valuta differenti dosi dell'uno e dell'altro farmaco per vedere quale dose è sicura e ben tollerata.

Sponsor Memorial Sloan Kettering Cancer Center Collaboratori: Array BioPharma e Plexikon.

Arruolamento concluso; arruolamento attuale: 3 partecipanti

Inizio 15 aprile 2017. Completamento Aprile 2020.

Centro di sperimentazione USA (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

ID 17-056

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158103?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

Studio di Fase Ib/II di **MEK162** con imatinib mesilato in pazienti con GIST avanzato non trattato, in aperto.

Scopo dello studio è quello di valutare gli effetti di MEK162 e Imatinib sul paziente e sul GIST.

Sponsor Memorial Sloan Kettering Cancer Center

ID N. 13-162

Inizio Novembre 2013; completamento novembre 2021

Arruolamento in corso n.62

Centro di sperimentazione Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01991379?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=2&rank=53>

Completato Studio di Fase **Ib/II di BGJ398** in combinazione con imatinib in pazienti con Tumore stromale gastrointestinale avanzato non trattato in precedenza

Sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Collaboratori: Dana-Farber Cancer Institute, M.D. Anderson Cancer Center University of Pittsburgh

Lo scopo dello studio è quello di trovare la dose sicura del farmaco. Sebbene BGJ398 è stato somministrato da solo in modo sicuro ai pazienti, non è stato dato mai in combinazione con imatinib. In questo studio si vuole valutare la sicurezza di assumere BGJ398 insieme ad imatinib. I ricercatori lo faranno controllando attentamente gli effetti collaterali che possono manifestarsi. Una volta che è stata determinata la dose sicura, potrà essere avviato uno studio più ampio di fase II in pazienti con GIST avanzato che non hanno mai ricevuto in precedenza alcun trattamento.

N.ID dello studio 14.140

Arruolamento concluso dei pazienti n. 62

Lo studio ha avuto Inizio il 2 ottobre 2014 completamento Marzo 2019.

I Centri di sperimentazione sono 7 in USA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257541?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&draw=1&rank=55>

MEK162 in combinazione con Imatinib Mesilato in pazienti con GIST avanzato non trattato. Studio di Fase Ib/II.

Scopo dello studio è valutare l'efficacia di MEK162 in combinazione con imatinib sul paziente e sul GIST.

Sponsor: Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY USA; Novartis

Arruolamento in corso, numero stimato n.62

Inizio Novembre 2013

Completamento Novembre 2021

ID n. 13-162

Centro di sperimentazione Memorial Sloan Kettering NY USA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01991379?term=gastrointestinal+stromal+tumors>

Effetti a lungo termine degli inibitori della tirosina chinasi sulla funzione ovarica e fertilità in pazienti con CML e GIST . Studio Osservazionale. Lo studio, attraverso la diagnostica per immagini, i marcatori della riserva ovarica e i livelli degli ormoni nei pazienti sottoposti a terapia con inibitori della tirosina chinasi, può aiutare i medici a conoscere meglio gli effetti della terapia con inibitori della tirosina chinasi sulla funzione ovarica e sulla fertilità.

Sponsor University of Southern California Collaboratori National

Cancer Institute Arruolamento in corso stimato n. 20

Inizio Marzo 2016

Compimento Marzo 2021

Centro di sperimentazione USA, Los Angeles California

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02734823?term=gastrointestinal+stromal+tumor>

Studio osservazionale sui sintomi del tumore stromale gastrointestinale

Sponsor e collaboratori: M.D.Anderson Cancer Center, Novartis.

Numero ID dello studio 2010 – 0267

Lo studio vuole comprendere meglio i sintomi manifestati dai pazienti con GIST

L'arruolamento di pazienti è concluso n.188

Inizio Luglio 2010; Compimento dello studio Luglio 2020

Centro di sperimentazione MD Anderson Cancer Center – HoustonTexas, USA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01178307?term=NCT01178307&rank=1>

GLOSSARIO

Completato: lo studio clinico è finito normalmente e i partecipanti non sono più a lungo esaminati o trattati.

Expanded Access Program: Programma che permette alle aziende produttrici di fornire nuovi farmaci in sperimentazione ai pazienti con gravi malattie che non possono partecipare a studi clinici

In aperto: Lo studio clinico in aperto è uno studio clinico in cui sia il medico sperimentatore sia i soggetti inclusi sono a conoscenza del trattamento assegnato.

In doppio cieco: studio clinico in cui sia lo sperimentatore sia il paziente non conoscono l'assegnazione del paziente al tipo di trattamento, entrambi quindi non sanno chi riceve il farmaco sperimentale e chi riceve il farmaco standard o il placebo

Osservazionale :Studio epidemiologico nel quale il ricercatore non determina l'assegnazione dei soggetti a ciascun gruppo, ma si limita ad osservare(registrare) quello che avviene nella realtà.

Placebo: il placebo è un trattamento inattivo, biologicamente inerte. Viene somministrato ai pazienti che appartengono al gruppo di controllo

Prospettico: Studio nel quale i pazienti sono inclusi a partire dal momento in cui si decide il suo inizio. Sospeso: Lo studio clinico ha chiuso l'arruolamento dei partecipanti in anticipo, ma potrebbe riprenderlo

Sponsor: lo Sponsor è un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio-clinico. Le aziende farmaceutiche sono più frequentemente Sponsor di studi clinici:

Studio clinico osservazionale: è uno studio che segue nel tempo l'evoluzione di un gruppo di soggetti identificati in base a determinate caratteristiche. Uno studio osservazionale prospettico definisce il gruppo di partecipanti e lo segue nel tempo. Uno studio osservazionale retrospettivo (o storico) identifica i soggetti da dati del passato e li studia dal periodo a cui risalgono i dati al presente.

Studio clinico randomizzato: è un tipo di sperimentazione in cui l'assegnazione al braccio sperimentale o al braccio di controllo avviene in modo casuale (random). Di norma è un programma computerizzato a decidere l'assegnazione ad uno dei due gruppi, in tal modo si cerca di eliminare i bias (errori) di selezione e di garantire che i due gruppi siano confrontabili.

Studio clinico controllato: è un tipo di sperimentazione in cui i partecipanti vengono suddivisi in due gruppi: uno riceve il trattamento sperimentale (gruppo/braccio sperimentale), l'altro riceve la terapia standard o il placebo (gruppo/braccio di controllo).

Studio multicentrico: è uno studio al quale partecipano più ospedali ("centri").

Studio Open Label: è uno studio in cui entrambi, medico e paziente, conoscono il farmaco o il trattamento che viene somministrato.

Terminato: Lo studio ha interrotto l'arruolamento dei partecipanti in anticipo e non lo riprenderà. I partecipanti non saranno più esaminati.