

Meet-URO 4 - Studio multicentrico randomizzato di fase III: Docetaxel vs ormonoterapia come trattamento di seconda linea in pazienti asintomatici o oligosintomatici con tumore della prostata metastatico, resistente alla castrazione, in progressione dopo terapia con abiraterone o enzalutamide.

EudraCT Number: 2018-000688-96

Acronimo: Meet-URO 4

Sponsor non-profit:

Istituto Nazionale Tumori di Napoli
Fondazione G. Pascale – IRCCS

Principal Investigators

Orazio Caffo
Dipartimento Oncologia Medica
Ospedale Santa Chiara Trento

Francesco Perrone
Unità Sperimentazioni Cliniche, INT Napoli

Sandro Pignata
Dipartimento Uro-Ginecologico, INT Napoli

Gaetano Facchini
Dipartimento Uro-Ginecologico, INT Napoli

Cordinamento dello studio

Clorinda Schettino
Unità Sperimentazioni Cliniche, INT Napoli

Responsabile statistico

Ciro Gallo
Statistica Medica, Università degli Studi della
Campania Luigi Vanvitelli

Versione n. 0 Febbraio 2018

Approvazione CEI INT

INDICE

SINOSI	5
OBIETTIVI DELLO STUDIO	5
DISEGNO DELLO STUDIO	6
DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE	6
DURATA DELLO STUDIO	8
CRITERI DI INCLUSIONE	8
CRITERI DI ESCLUSIONE	8
PIANO DI TRATTAMENTO	9
PROCEDURE BASALI DELLO STUDIO	10
PROCEDURE DURANTE IL TRATTAMENTO	11
PROCEDURE DURANTE IL FOLLOW-UP DOPO PROGRESSIONE DI MALATTIA	11
CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ	11
CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA	12
PROCEDURE DI REGISTRAZIONE , RANDOMIZZAZIONE E RACCOLTA DATI	12
ASPETTI AMMINISTRATIVI	12
FARMACI IN STUDIO	13
1. BACKGROUND E RAZIONALE	14
Trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) e Razionale dello studio	14
Ruolo dei biomarcatori: varianti di splicing del recettore androgeni	15
2. DISEGNO DELLO STUDIO	16
3. DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE	17
4. DURATA DELLO STUDIO	18
5. CRITERI DI INCLUSIONE	18
6. CRITERI DI ESCLUSIONE	19
7. TRATTAMENTO	20
7.1 Dosi e tempi	20
7.2 Informazioni sulla somministrazione del docetaxel	20
7.3 Informazioni sulla somministrazione di enzalutamide	20
7.4 Informazioni sulla somministrazione di abiraterone	21
7.5. Terapie di supporto e concomitanti	21

8. PROCEDURE DELLO STUDIO.....	21
8.1 PROCEDURE BASALI.....	21
8.2 PROCEDURE DURANTE IL TRATTAMENTO	22
8.3 PROCEDURE DURANTE IL FOLLOW-UP DOPO LA PROGRESSIONE DI MALATTIA.....	23
9. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA.....	23
9.1 Risposta obiettiva nei tessuti molli.....	23
9.2 Risposta obiettiva nelle lesioni ossee.....	25
10. VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ.....	26
10.1 CTCAE	26
10.2 PRO-CTCAE	27
10.3 Definizione di evento avverso	27
10.4 Definizione di evento avverso grave (EAG).....	27
10.5 Codifica del nesso causale tra evento avverso serio e trattamento.....	28
10.6 Raccolta e trasmissione degli eventi avversi seri	28
10.7. Segnalazioni di farmacovigilanza	29
11. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA.....	30
11.1 Strumenti e tempistica.....	30
11.2 Modalità operative	31
12. VALUTAZIONE DEL DOLORE E CONSUMO DI ANALGESICI.....	31
13. TRATTAMENTI SUCCESSIVI	32
14. ANALISI STATISTICA	32
14.1 Sopravvivenza globale (Overall Survival - OS)	32
14.2 Endpoint intermedi dello studio	32
14.2.1 Percentuale di decessi precoci.....	33
14.2.2 Sopravvivenza libera da progressione (Progression-free Survival – PFS)	33
14.2.3 Qualità della vita (QDV).....	34
14.3 Endpoint secondari di efficacia.....	36
14.3.1 Tempo alla fine del beneficio clinico.....	36
14.3.2 Risposta biochimica	36
14.3.3 Tempo alla progressione biochimica.....	37
14.3.4 Eventi scheletrici sintomatici.....	37
14.3.5 Tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico.....	37

14.3.6 Tempo alla progressione del dolore	38
14.3.7 Tossicità	39
16.STUDIO TRASLAZIONALE	40
16.1 Modalità di preparazione dei campioni	40
17. PROCEDURE DI REGISTRAZIONE, RANDOMIZZAZIONE E RACCOLTA DATI.....	41
18. INFORMAZIONE DEI PAZIENTI E RICHIESTA DI CONSENSO.....	42
19. PROCEDURE PER LA TUTELA DELLA PRIVACY.....	42
20. ASPETTI AMMINISTRATIVI.....	42
21. FARMACI IN STUDIO.....	43
22. RECAPITI UTILI.....	44
23. BIBLIOGRAFIA	45
24. FLOW CHART	47
25. APPENDICE 1.....	49
26. APPENDICE 2.....	51

SINOSI

OBIETTIVI DELLO STUDIO

OBIETTIVO PRIMARIO

Lo studio, dedicato a pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione e in progressione dopo trattamento con abiraterone o enzalutamide, prevede un obiettivo finale e tre obiettivi intermedi il cui raggiungimento è condizione necessaria per proseguire l'arruolamento fino al campione previsto per l'analisi dell'obiettivo finale.

L'obiettivo finale dello studio è verificare la non inferiorità del braccio sperimentale rispetto al braccio standard in termini di sopravvivenza globale (*overall survival* - OS). La domanda di non inferiorità è clinicamente giustificata dalla minore tossicità attesa con il braccio sperimentale rispetto al docetaxel e dalla potenziale migliore qualità della vita.

Tuttavia, perché l'obiettivo finale possa essere perseguito è necessario che il **trattamento sperimentale** (terapia con abiraterone se precedentemente trattato con enzalutamide o con enzalutamide se precedentemente trattato con abiraterone) rispetto al **trattamento standard** (terapia con docetaxel)

- (a) sia sicuro in termini di rischio di morte precoce
- (b) non induca una peggiore sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* – PFS)
- (c) sia più efficace in termini di impatto sulla qualità di vita (QDV).

OBIETTIVI SECONDARI

Come obiettivi secondari saranno confrontati tra i due bracci di trattamento:

- Risposta obiettiva nei tessuti molli
- Risposta obiettiva nelle lesioni ossee
- Sopravvivenza libera da progressione
- Tempo alla fine del beneficio clinico
- Tasso di risposta biochimica
- Tempo alla progressione biochimica
- Tasso di eventi scheletrici sintomatici
- Tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico
- Tempo alla progressione del dolore
- Tossicità

Verranno inoltre condotte analisi esplorative di potenziali fattori e biomarcatori prognostici e predittivi (dettagliate altrove).

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio prospettico multicentrico di fase 3 randomizzato 1:1 a due bracci, in aperto, di confronto tra due strategie terapeutiche:

Braccio Standard: docetaxel

Braccio sperimentale: abiraterone (se precedente trattamento con enzalutamide)
enzalutamide (se precedente trattamento con abiraterone)

Il disegno prevede:

- tre analisi di sicurezza basate sul tasso di morte precoce
- due analisi preliminari di efficacia basate su QDV e PFS
- due analisi ad interim e una analisi finale basate sulla sopravvivenza globale.

DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE

L'obiettivo finale dello studio è verificare la non inferiorità del braccio sperimentale rispetto al braccio standard in termini di sopravvivenza globale (*overall survival* - OS).

Assumendo:

- una sopravvivenza mediana attesa di 12 mesi nel braccio di controllo)
- non inferiorità definita come un limite superiore dell'intervallo di confidenza a due code del 95% dell'Hazard Ratio (HR) di morte nel braccio sperimentale uguale o inferiore a 1.25 (corrispondente ad una mediana di OS di 9.6 mesi)
- un errore di primo tipo di 0.025 ad una coda
- una potenza dell'80%,
- due analisi intermedie, sia di efficacia che di futilità, secondo la 'spending function' di O'Brien Fleming, rispettivamente ad un terzo e due terzi degli eventi attesi

sono necessari 697 decessi, per ottenere i quali è previsto il reclutamento di circa 900 pazienti.

Prima dell'analisi finale di sopravvivenza, tuttavia, sono pianificate tre analisi preliminari su endpoint precoci, i cui risultati consentano di giustificare clinicamente la prosecuzione dello studio.

A) valutazione della mortalità precoce con il trattamento sperimentale

L'obiettivo è verificare che il trattamento sperimentale non determini una maggiore mortalità precoce rispetto al trattamento standard (possibile in caso di cross-resistenza). Ai fini di questo studio viene considerata come morte precoce il decesso di un paziente (a) in corso di trattamento ormonale o entro 28 giorni dall'ultima somministrazione di chemioterapia e (b) entro 4 mesi dall'inizio della terapia. Il tasso di morti precoci nei due bracci di trattamento verrà confrontato 18 settimane dopo l'arruolamento di 65, 130 e 200 pazienti, in una tabella di contingenza 2x2 analizzata con il test del chi-quadrato o test esatto di Fisher, se appropriato. Nel caso in cui una di queste analisi dovesse dimostrare un tasso di morti precoci nel braccio sperimentale significativamente superiore a quello nel braccio standard con un livello di significatività ad una coda uguale a 0.05, lo studio verrà interrotto.

B) valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS)

L'obiettivo è verificare che il trattamento sperimentale non riduca in maniera sostanziale il tempo alla comparsa della progressione di malattia rispetto al trattamento standard (possibile in caso di cross-resistenza). Verrà effettuata all'osservazione di 120 eventi di progressione della malattia, definita come progressione o decesso senza progressione. Con 120 eventi, infatti, ed errore alfa a una coda di 0.025, lo studio avrà una potenza dell'80% nell'identificare una inferiorità del trattamento sperimentale pari ad un HR di 1.67 (corrispondente ad una mediana di PFS di 2.4 mesi), rispetto a una mediana di 4 mesi attesa con il trattamento standard. Nel caso la PFS dovesse risultare significativamente inferiore nel braccio sperimentale, lo studio verrà interrotto.

C) valutazione della qualità di vita (QDV)

L'analisi della QDV nei primi 200 pazienti randomizzati ha l'obiettivo di verificare che il trattamento sperimentale migliori in maniera clinicamente rilevante la QDV dei pazienti, condizione necessaria per proseguire lo studio. Dal momento che la mediana prevista di PFS con il braccio di controllo è 4 mesi, e la comparsa di progressione interrompe la valutazione della QDV, si prevede che circa 100 pazienti saranno disponibili per il confronto a 18 settimane. Con 100 pazienti l'analisi avrà una potenza dell'80% nell'identificare un miglioramento di dimensioni medie (*effect size* 0.50), con errore alfa a una coda 0.05. Lo studio verrà interrotto se l'analisi di QDV non produrrà un risultato positivo per il trattamento sperimentale.

Pertanto, nella prima parte dello studio, verranno arruolati 200 pazienti e l'arruolamento verrà sospeso fino alla esecuzione di tutte le analisi sopracitate. Se nessuna di esse produrrà interruzione dello studio, l'arruolamento riprenderà fino al raggiungimento del numero totale di pazienti (o di esiti) previsto.

DURATA DELLO STUDIO

Si ipotizza che i 200 pazienti previsti per la prima fase dello studio siano arruolati entro 12 mesi dall'inizio dello studio e i risultati siano disponibili entro 18 mesi. Un tasso globale medio di arruolamento di 20 pazienti al mese consentirebbe di raggiungere il campione finale e gli eventi necessari per l'analisi finale entro 5 anni dall'inizio dello studio.

CRITERI DI INCLUSIONE

- Adenocarcinoma prostatico confermato dall'esame istologico o citologico
- Malattia metastatica
- Età >18 anni
- Castrazione efficace, con livelli sierici di testosterone <0,5 ng/ml (1,7 nmol/l)
- Precedente terapia di prima linea con abiraterone o enzalutamide per un periodo di almeno 6 mesi e interrotta almeno due settimane prima della randomizzazione
- Pazienti asintomatici o oligosintomatici, con score medio alla domanda 3 del Brief Pain Inventory- Short form (BPI-SF) <4 nei sette giorni precedenti la randomizzazione
- Malattia in progressione secondo criteri Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) (Appendice 1)
- ECOG performance status (PS) 0-2 (NB pazienti PS2 sono eleggibili solo se la causa dello scadimento del PS è a giudizio del medico il tumore prostatico)
- Adeguate misure contraccettive
- Firma del consenso informato

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Precedente terapia con docetaxel o con abiraterone per il trattamento del tumore prostatico in fase ormosensibile
- Condizioni generali o specifiche che controindicano la somministrazione di docetaxel
- Eventi avversi (EA) derivanti da qualsiasi terapia antitumorale precedente di grado >1 (in base ai criteri National Cancer Institute Common Terminology Criteria [NCI CTCAE] v 5.0) al momento della randomizzazione
- Età inferiore ai 18 anni
- Precedente neoplasia maligna con l'eccezione di:
 - carcinoma superficiale della vescica (pTis, pTa, e pT1)
 - tumori della cute a cellule basali o squamose adeguatamente trattati
 - qualsiasi tumore il cui trattamento sia terminato almeno 5 anni prima della randomizzazione e per cui il paziente sia libero da malattia da almeno 5 anni.

- Partecipazione ad un'altra sperimentazione clinica e qualsiasi trattamento concomitante con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti la randomizzazione
- Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (malattie associate all'AIDS) o malattia nota da HIV che necessiti di trattamento antiretrovirale
- Anamnesi nota di eccesso o carenza di mineralcorticoidi
- Incapacità di deglutire una compressa o una capsula intera
- Funzionalità d'organo e osteomidollare inadeguata:
- Emoglobina < 10,0 g/dl
- Conta assoluta dei neutrofili < 1,5 x 10⁹ /l
- Conta piastrinica < 100 x 10⁹ /l
- AST/SGOT o ALT/SGPT > 1,5 x ULN;
- Bilirubina totale > 1,0 x ULN
- Potassio < 3,5 mmol/L
- Classe C di Child-Pugh
- Clearance della creatinina (CrCl) < 40 ml/min
- Controindicazioni all'uso di corticosteroidi
- Neuropatia periferica sintomatica di grado >2 (in base ai Common Terminology Criteria del National Cancer Institute [NCI CTCAE] v.5.0)
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%
- Malattia grave o condizione medica incontrollata incluso diabete mellito non controllato, anamnesi di malattia cardiovascolare (ipertensione non controllata, eventi trombotici arteriosi negli ultimi 6 mesi, insufficienza cardiaca congestizia, angina pectoris grave o instabile, recente infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi o aritmia cardiaca non controllata).

PIANO DI TRATTAMENTO

Tutti i farmaci in studio sono approvati e rimborsati per l'impiego nella condizione oggetto dello studio. I pazienti saranno randomizzati a ricevere docetaxel (BRACCIO 1) o Abiraterone o Enzalutamide in base al trattamento precedente (BRACCIO 2). Le dosi utilizzate sono quelle previste dalla scheda tecnica. Riduzioni di dose saranno effettuate ove necessario secondo quanto previsto dalla scheda tecnica dei farmaci in studio

BRACCIO STANDARD

Docetaxel alla dose di 75 mg/mq in infusione e.v. ogni 21 giorni in associazione a prednisone 5 mgx2/die per os per un massimo di 10 cicli.

BRACCIO SPERIMENTALE

1. Abiraterone 1000 mg/die per os in associazione a prednisone 5 mg x 2/die fino a progressione o tossicità inaccettabile. Un ciclo di terapia corrisponde a quattro settimane di trattamento. **(Se precedentemente trattati con enzalutamide)**

2. Enzalutamide 160 mg/die per os fino a progressione o tossicità inaccettabile. Un ciclo di terapia corrisponde a quattro settimane di trattamento. **(Se precedentemente trattati con abiraterone)**

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente, in entrambi i bracci.

Il trattamento con i farmaci in studio inizierà quanto prima è possibile dopo la randomizzazione.

In accordo con i criteri PCWG3¹, il trattamento potrà proseguire fino al momento in cui il medico ritenga che non vi sia più beneficio clinico (*no longer clinically benefiting – NLCB*). Nello specifico, la progressione biochimica (del PSA) non costituisce motivo di sospensione obbligatoria, così come una progressione non potenzialmente fatale, in alcuni siti di malattia mentre gli altri siti continuano a rispondere può non condurre necessariamente a sospensione del trattamento se nella valutazione complessiva persiste un beneficio per il paziente, che può quindi continuare il trattamento in studio. In ogni caso, la data e il motivo della sospensione dovranno essere esplicitate.

PROCEDURE BASALI DELLO STUDIO

Prima di qualsiasi procedura dello studio

- Firma del consenso informato.

Entro 14 giorni prima della registrazione:

- Anamnesi, esame clinico, PS secondo ECOG, segni vitali
- Valutazione tossicità (NCI-CTCAE, PRO-CTCAE)
- Registrazione dell' uso di analgesici
- Emocromo e biochimica clinica (inclusa testosteronemia)
- Esame Urine
- ECG e Ecocardio con FEV%
- PSA
- Questionario BPI-SF per almeno 7 giorni consecutivi per la valutazione del dolore
- Questionario QLQ-C30 dell'EORTC per la valutazione della qualità di vita
- Questionario EQ-5D-5L per la valutazione della qualità di vita
- Questionario PR25 dell'EORTC per la valutazione della qualità di vita

Entro 28 giorni prima della registrazione:

- TC torace e addome pelvi con mdc (se allergica al mdc RMN addome e pelvi e TC Torace senza mdc)
- Scintigrafia ossea

PROCEDURE DURANTE IL TRATTAMENTO

- Esame clinico e valutazione dei segni vitali al giorno 1 di ogni ciclo
- Valutazione di eventuali variazioni della terapia antalgica al giorno 1 di ogni ciclo
- Emocromo completo prima di ogni ciclo (settimanale nel braccio docetaxel)
- Biochimica completa prima di ogni ciclo
- PSA ogni mese
- Esame delle urine prima di ogni ciclo
- Questionario EORTC QLQ-C30, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Questionario EORTC PR25, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall'inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Questionario EQ-5D-5L, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Questionario BPI-SF, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Valutazione tossicità (NCI-CTCAE, PRO-CTCAE) prima di ogni ciclo.
- TC con m.d.c. torace, addome e pelvi (se allergica al m.d.c. RMN addome e pelvi e TC del torace senza mdc) dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Scintigrafia ossea dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- ECG dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Qualsiasi procedura ritenuta clinicamente indicata dallo Sperimentatore.

PROCEDURE DURANTE IL FOLLOW-UP DOPO PROGRESSIONE DI MALATTIA

Verifica ogni 3 mesi dello stato vitale e registrazione dei trattamenti medici successivi a quelli in studio.

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ

La tossicità sarà valutata in accordo con la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute, versione 5.0, del 27 Novembre 2017 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)

Sarà inoltre valutata l'esperienza soggettiva degli effetti collaterali mediante un questionario, compilato dai pazienti, composto da 44 items derivati dalla libreria dei PRO-CTCAE (Patient Reported Outcomes - Common Terminology Criteria for Adverse Event),

la cui versione italiana è stata recentemente validata (https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_italian.pdf).

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

La valutazione della risposta è prevista dopo 2, 4, 6 mesi e poi ogni 3 mesi fino a progressione della malattia, con:

- TAC torace, addome e pelvi con mdc (se allergica al mdc: RMN addome e pelvi e TAC torace senza mdc)
- Scintigrafia ossea

Le risposte obiettive nei tessuti molli saranno categorizzate secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1²

Le risposte obiettive nelle lesioni ossee saranno categorizzate secondo i criteri riportati dal PCWG3¹

PROCEDURE DI REGISTRAZIONE , RANDOMIZZAZIONE E RACCOLTA DATI

Le procedure via web per la registrazione e la raccolta dei dati seguiranno una modalità centralizzata attraverso l'Unità per le Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli. (<http://www.usc-intnapoli.net>).

Allo scopo di consentire l'utilizzo delle modalità digitali di compilazione dei questionari (dolore, qualità di vita...) previsti nel protocollo, a partire dalle valutazioni basali da effettuare prima della randomizzazione, in questo studio è necessario registrare i pazienti nella fase di screening. La randomizzazione avverrà successivamente una volta che i criteri di inclusione/esclusione potranno essere correttamente valutati e le informazioni necessarie per la stratificazione saranno diventate disponibili.

La randomizzazione verrà gestita mediante una procedura di minimizzazione che include come categorie di stratificazione il precedente trattamento (abiraterone o enzalutamide), il livello di sintomaticità (asintomatico [score medio 0-1 alla domanda 3 del BPI-SF]) o paucisintomatico [score medio 2-3 alla domanda 3 del BPI-SF]); la durata della precedente terapia ormonale (> o < di 9 mesi), e il centro.

ASPETTI AMMINISTRATIVI

- Si tratta di uno studio spontaneo, non sponsorizzato dalle aziende farmaceutiche produttrici dei farmaci in sperimentazione.
- L'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli è responsabile del coordinamento dello studio, dell'assegnazione al trattamento, della raccolta dei dati clinici, del monitoraggio centrale e periferico e della farmacovigilanza.

- La polizza assicurativa a copertura di possibili danni derivanti ai pazienti dallo studio verrà stipulata, prima dell'inizio dell'arruolamento, in accordo con la normativa vigente, dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.

FARMACI IN STUDIO

Tutti i farmaci in studio sono approvati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento del carcinoma della prostata Poiché le dosi previste per ciclo sono uguali a quelle utilizzate come terapia standard non vi è aggravio di spesa per il SSN.

1. BACKGROUND E RAZIONALE

Trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) e Razionale dello studio

La prognosi dei pazienti con neoplasia prostatica metastatica in fase di resistenza alla castrazione (mCRPC) è nettamente migliorata nel corso degli ultimi anni grazie alla disponibilità di alcuni farmaci che si sono dimostrati in grado di prolungare in maniera significativa la sopravvivenza di questi pazienti, sebbene con profili di tossicità diversi. Il docetaxel è stato il primo farmaco ad aver dimostrato, nel 2004, un miglioramento di sopravvivenza statisticamente significativo di 2,4 mesi, rispetto al trattamento standard dell'epoca rappresentato dal mitoxantrone³. Per circa un decennio, il docetaxel è rimasto il trattamento standard di prima linea in pazienti con mCRPC. Nel 2012, sono stati pubblicati i risultati dello studio COU-AA-302 che in pazienti chemo-naïve asintomatici o pauci-sintomatici confrontava abiraterone acetato + prednisone e placebo+prednisone: ancora una volta il vantaggio di sopravvivenza a favore del braccio sperimentale è risultato statisticamente significativo^{4,5} (34,7 vs 30,3 mesi, rispettivamente) (Ryan, 2012, Ryan 2015). Nello stesso setting di pazienti, chemo-naïve asintomatici o pauci-sintomatici, è stata valutata anche l'enzalutamide: lo studio Preval ha dimostrato che questo farmaco, rispetto a placebo, ha prolungato significativamente la sopravvivenza dei pazienti mCRPC di 4 mesi (35,3 vs 31,3 mesi, rispettivamente)^{6,7}. Sulla base di questi studi, attualmente il trattamento con farmaci ormonali di nuova generazione rappresenta, in alternativa a docetaxel, una opzione terapeutica per pazienti mCRPC chemo-naïve asintomatici o pauci-sintomatici. Ovviamente esistono delle differenze sostanziali nel profilo di tossicità dei diversi farmaci il che può influenzare in maniera molto diversificata la qualità di vita dei pazienti. Nel momento in cui si verifica una progressione di malattia si pone il problema di scegliere tra le diverse opzioni terapeutiche disponibili. I due studi registrativi con abiraterone ed enzalutamide hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza in pazienti chemo-naïve ma in nessuno dei due studi erano presenti pazienti che avessero ricevuto un precedente trattamento con l'altro farmaco ormonale (enzalutamide prima di abiraterone o viceversa). Sebbene il meccanismo di azione dei due farmaci sia diverso (inibizione enzimatica nel caso di abiraterone e blocco recettoriale nel caso di enzalutamide) si stanno accumulando delle evidenze che suggeriscono una possibile cross-resistenza tra abiraterone ed enzalutamide. Innanzitutto è stato osservato che la comparsa della splice-variant V7 del recettore per gli androgeni determina una resistenza sia ad abiraterone che ad enzalutamide e che la probabilità di sviluppare questa variante recettoriale aumenta con l'aumentare del numero delle linee terapeutiche^{8,9}. La presenza di questi meccanismi di resistenza può risultare ancora più rilevante nel caso di resistenza

primaria (vale a dire progressione di malattia entro i tre mesi dall'inizio del trattamento). Anche una analisi cumulativa di studi di sequenza ha messo in evidenza dati che vanno nella stessa direzione, suggerendo che l'uso sequenziale dei due farmaci non è da preferire¹⁰. Allo stesso tempo dati osservazionali suggeriscono che l'attività di docetaxel dopo terapia ormonale di nuova generazione sia inferiore rispetto a quando usato precedentemente a tale terapia¹¹. Si tratta in tutti i casi di studi osservazionali, retrospettivi e basati su piccole casistiche. Recentemente uno studio prospettico, braccio singolo, ha valutato l'attività di enzalutamide come trattamento di seconda linea in pazienti con mCRPC precedentemente trattati con abiraterone per almeno 24 settimane mostrando una PFS radiologica di circa 9.1 mesi e un median time to PSA progression di 5.7 mesi¹². Allo stato attuale, quindi, non ci sono dati che ci consentono di affermare con certezza che dopo un trattamento di prima linea con uno dei due nuovi agenti ormonali sia da preferire la chemioterapia o, piuttosto, l'uso del docetaxel possa essere ulteriormente posticipato dopo una nuova linea ormonale senza un rilevante impatto sulla sopravvivenza globale.

Ruolo dei biomarcatori: varianti di splicing del recettore androgeni

Per quanto riguarda la ricerca traslazionale, gli acidi nucleici circolanti (cfNAs) rappresentano l'approccio ottimale per monitorare nel tempo l'evoluzione del tumore in tutta la sua eterogeneità e la risposta al trattamento farmacologico. Con particolare riferimento alla selezione clonale a seguito del trattamento farmacologico, l'emergere delle varianti di splicing dell'AR (AR-Vs) sembrerebbe essere un modo efficace per eludere l'effetto anti-ormonale della terapia.

Ad oggi, l'unico biomarcatore che ha dimostrato un'elevata associazione, seppure solo in studi retrospettivi, con la resistenza al trattamento ormonale è la variante di splicing del recettore androgenico (AR-V7)¹³⁻¹⁵.

La variante AR-V7, mancante del *Ligand Binding Domain* (LBD), conferisce resistenza ad enzalutamide poiché viene a mancare la porzione di legame del farmaco al recettore, e conferisce resistenza ad abiraterone poiché AR-V7 induce un'attivazione costitutiva del recettore androgenico¹¹

Gli acidi nucleici circolanti sono frammenti di DNA ed RNA di piccolissime dimensioni che vengono rilasciati in circolo dalle cellule tumorali e non, in seguito a processi di flogosi, apoptosi e necrosi. Questi possono essere rilasciati in circolo liberi, oppure contenuti in microvescicole, come gli esosomi. Per l'analisi di varianti a livello di RNA tumorale, l'analisi su esosomi è da preferire, poiché la vescicola protegge l'RNA dalla sua degradazione, in quanto estremamente labile¹². La successiva analisi con tecniche di amplificazione estremamente sensibili, come la PCR digitale, permette poi la rilevazione di quantità molto piccole della mutazione oggetto della ricerca.

Il vantaggio dell'analisi della variante AR-V7 su cfNAs è inoltre quello di permettere non solo la rilevazione di piccoli cloni cellulari portatori della variante che potrebbero guidare la resistenza al trattamento ormonale, ma anche una valutazione dinamica dei cloni cellulari mutati durante il trattamento sia ormonale che chemioterapico.

2. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio prospettico multicentrico di fase 3 randomizzato 1:1 a due bracci, in aperto di confronto tra due strategie terapeutiche:

Braccio Standard: Docetaxel

Braccio Sperimentale: Abiraterone (se precedente trattamento con enzalutamide)
Enzalutamide (se precedente trattamento con abiraterone)

Sono candidati allo studio i pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico refrattario alla castrazione in progressione dopo un trattamento di prima linea (enzalutamide/abiraterone) o chemioterapico (docetaxel).

La randomizzazione verrà gestita mediante una procedura di minimizzazione che include come categorie di stratificazione il precedente trattamento (abiraterone o enzalutamide), il livello di sintomaticità (asintomatico [score medio 0-1 alla domanda 3 del BPI-SF]) o paucisintomatico [score medio 2-3 alla domanda 3 del BPI-SF]); la durata della precedente terapia ormonale (> o < di 9 mesi), e il centro.

L'endpoint primario dello studio è verificare la non inferiorità del braccio sperimentale rispetto al braccio standard in termini di sopravvivenza globale (*overall survival* - OS). La domanda di non inferiorità è clinicamente giustificata dalla minore tossicità attesa con il braccio sperimentale rispetto al docetaxel.

Il disegno prevede:

- tre analisi di sicurezza basate sul tasso di morte precoce
- due analisi preliminari di efficacia basate su QDV e PFS
- due analisi ad interim e una analisi finale basate sulla sopravvivenza globale

3. DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE

L'obiettivo finale dello studio è verificare la non inferiorità del braccio sperimentale rispetto al braccio standard in termini di sopravvivenza globale (*overall survival* - OS).

Assumendo

una sopravvivenza mediana attesa di 12 mesi nel braccio di controllo,
un errore di primo tipo di 0.025 ad una coda,
non inferiorità definita come un limite superiore dell'intervallo di confidenza a due code del 95% dell'Hazard Ratio (HR) di morte nel braccio sperimentale uguale o inferiore a 1.25 (corrispondente ad una mediana di OS di 9.6 mesi),
una potenza dell'80%,
due analisi intermedie, sia di efficacia che di futilità, secondo la 'spending function' di O'Brien Fleming, rispettivamente ad un terzo e due terzi degli eventi attesi,

sono necessari 697 decessi, per ottenere i quali è previsto il reclutamento di circa 900 pazienti.

Prima dell'analisi finale di sopravvivenza, tuttavia, sono pianificate tre analisi preliminari su endpoint precoci, i cui risultati consentano di giustificare clinicamente la prosecuzione dello studio.

A) valutazione della mortalità precoce del trattamento sperimentale

L'obiettivo è verificare che il trattamento sperimentale non determini una maggiore mortalità precoce rispetto al trattamento standard (possibile in caso di cross-resistenza). Ai fini di questo studio viene considerata come morte precoce il decesso di un paziente (a) in corso di trattamento ormonale o entro 28 giorni dall'ultima somministrazione di chemioterapia e (b) entro 4 mesi dall'inizio della terapia. Il tasso di morti precoci nei due bracci di trattamento verrà confrontato 4 mesi dopo l'arruolamento di 65, 130 e 200 pazienti, in una tabella di contingenza 2x2 analizzata con il test del chi-quadrato. Nel caso in cui una di queste analisi dovesse dimostrare un tasso di morti precoci nel braccio sperimentale significativamente superiore a quello nel braccio standard con un livello di significatività ad una coda uguale a 0.05, lo studio verrà interrotto.

B) valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS)

L'obiettivo è verificare che il trattamento sperimentale non riduca in maniera sostanziale il tempo alla comparsa della progressione di malattia rispetto al trattamento standard (possibile in caso di cross-resistenza). Verrà effettuata all'osservazione di 120 eventi di progressione della malattia, definita come progressione o decesso senza progressione. Con 120 eventi, infatti, ed errore alfa a una coda di 0.025, lo studio avrà una potenza dell'80% nell'identificare una inferiorità del trattamento sperimentale pari ad un HR di 1.67

(corrispondente ad una mediana di PFS di 2.4 mesi), rispetto a una mediana di 4 mesi attesa con il trattamento standard. Nel caso la PFS dovesse risultare significativamente inferiore nel braccio sperimentale, lo studio verrà interrotto.

C) valutazione della qualità di vita (QDV)

L'analisi della QDV nei primi 200 pazienti randomizzati ha l'obiettivo di verificare che il trattamento sperimentale migliori in maniera clinicamente rilevante la QDV dei pazienti, condizione necessaria per proseguire lo studio. Dal momento che la mediana prevista di PFS con il braccio di controllo è 4 mesi, e la comparsa di progressione interrompe la valutazione della QDV, si prevede che circa 100 pazienti saranno disponibili per il confronto a 18 settimane. Con 100 pazienti l'analisi avrà una potenza dell'80% nell'identificare un miglioramento di dimensioni medie (*effect size* 0.50), con errore alfa a una coda 0.05. Lo studio verrà interrotto se l'analisi di QDV non produrrà un risultato positivo per il trattamento sperimentale.

Pertanto, nella prima parte dello studio, verranno arruolati 200 pazienti e l'arruolamento verrà sospeso fino alla esecuzione di tutte le analisi sopracitate. Se nessuna di esse produrrà interruzione dello studio, l'arruolamento riprenderà fino al raggiungimento del numero totale di pazienti (o di esiti) previsto.

4. DURATA DELLO STUDIO

Si ipotizza che i 200 pazienti previsti per la prima fase dello studio siano arruolati entro 12 mesi dall'inizio dello studio e i risultati siano disponibili entro 18 mesi. Un tasso globale medio di arruolamento di 20 pazienti al mese consentirebbe di raggiungere il campione finale e gli eventi necessari per l'analisi finale entro 5 anni dall'inizio dello studio.

5. CRITERI DI INCLUSIONE

- Adenocarcinoma prostatico confermato dall'esame istologico o citologico
- Malattia metastatica
- Età >18 anni
- Castrazione efficace, con livelli sierici di testosterone <0,5 ng/ml (1,7 nmol/l)
- Precedente terapia di prima linea con abiraterone o enzalutamide per un periodo di almeno 6 mesi e interrotta almeno due settimane prima della randomizzazione
- Pazienti asintomatici o oligosintomatici, con score medio alla domanda 3 del BPI-SF<4 nei sette giorni precedenti la randomizzazione
- Malattia in progressione secondo criteri PCWG3 (Appendice 1)
- ECOG performance status (PS) 0-2 (NB pazienti PS 2 sono eleggibili solo se la causa dello scadimento del PS è a giudizio del medico il tumore prostatico)
- Adeguate misure contraccettive
- Firma del consenso informato

6. CRITERI DI ESCLUSIONE

- Precedente terapia con docetaxel o con abiraterone per il trattamento del tumore prostatico in fase ormosensibile
- Condizioni generali o specifiche che controindicano la somministrazione di docetaxel
- Eventi avversi (EA) derivanti da qualsiasi terapia antitumorale precedente di grado >1 (in base ai criteri National Cancer Institute Common Terminology Criteria [NCI CTCAE] v 5.0) al momento della randomizzazione
- Età inferiore ai 18 anni
- Precedente neoplasia maligna con l'eccezione di
- carcinoma superficiale della vescica (pTis, pTa, e pT1)
- tumori della cute a cellule basali o squamose adeguatamente trattati
- qualsiasi tumore il cui trattamento sia terminato almeno 5 anni prima della randomizzazione e per cui il paziente sia libero da malattia da almeno 5 anni.
- Partecipazione ad un'altra sperimentazione clinica e qualsiasi trattamento concomitante con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti la randomizzazione
- Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (malattie associate all'AIDS) o malattia nota da HIV che necessiti di trattamento antiretrovirale
- Anamnesi nota di eccesso o carenza di mineralcorticoidi
- Incapacità di deglutire una compressa o una capsula intera
- Funzionalità d'organo e osteomidollare inadeguata:
- Emoglobina < 10,0 g/dl
- Conta assoluta dei neutrofili < $1,5 \times 10^9 /l$
- Conta piastrinica < $100 \times 10^9 /l$
- AST/SGOT o ALT/SGPT > 1,5 x ULN;
- Bilirubina totale > 1,0 x ULN
- Potassio < 3,5 mmol/L
- Classe C di Child-Pugh
- Clearance della creatinina (CrCl) < 40 ml/min
- Controindicazioni all'uso di corticosteroidi
- Neuropatia periferica sintomatica di grado >2 (in base ai Common Terminology Criteria del National Cancer Institute [NCI CTCAE] v.5.0)
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%
- Malattia grave o condizione medica incontrollata incluso diabete mellito non controllato, anamnesi di malattia cardiovascolare (ipertensione non controllata, eventi trombotici arteriosi negli ultimi 6 mesi, insufficienza cardiaca congestizia, angina pectoris grave o instabile, recente infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi o aritmia cardiaca non controllata).

7. TRATTAMENTO

7.1 Dosi e tempi

Braccio standard

Docetaxel alla dose di 75 mg/mq in infusione e.v. ogni 21 giorni in associazione a prednisone 5 mg x2/die per os per un massimo di 10 cicli.

Braccio sperimentale

1. Abiraterone 1000 mg/die per os in associazione a prednisone 5 mg x 2/die fino a progressione o tossicità inaccettabile. Un ciclo di terapia corrisponde a quattro settimane di trattamento. **(Se precedentemente trattati con enzalutamide)**
2. Enzalutamide 160 mg/die per os fino a progressione o tossicità inaccettabile. Un ciclo di terapia corrisponde a quattro settimane di trattamento. **(Se precedentemente trattati con abiraterone)**

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente, in entrambi i bracci.

7.2 Informazioni sulla somministrazione del docetaxel

Diluire il docetaxel in 250 ml contenenti di soluzione glucosata al 5% o soluzione per infusione con 9 mg/ml di sodio cloruro (0,9%) e somministrare per infusione endovenosa in 1 ora.

Le condizioni minime per il riciclo sono:

- neutrofili $\geq 1500/\text{mm}^3$
- piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- nessuna tossicità d'organo ≥ 2 (eccetto alopecia).

La gestione dei rinvii di somministrazione e delle eventuali riduzioni di dose è lasciata alla pratica clinica del centro.

La terapia antiemetica e le modalità di premedicazione steroidea saranno gestite secondo la pratica clinica del centro sperimentale.

7.3 Informazioni sulla somministrazione di enzalutamide

La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 cps da 40 mg o 2 cpr 80 mg, secondo quanto previsto dalle regole vigenti) in singola dose orale giornaliera. Le cps devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo. Se il paziente dimentica di assumere Enzalutamide all'ora consueta, la dose prescritta deve

essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale.

Le decisioni su eventuali sospensioni o riduzioni di dose dovute a tossicità verranno assunte dai medici ricercatori secondo la corrente pratica clinica.

7.4 Informazioni sulla somministrazione di abiraterone

La dose raccomandata è di 1.000 mg (2 compresse da 500 mg) da prendere a digiuno come singola dose giornaliera. Abiraterone deve essere assunto con una bassa dose di prednisone o prednisolone. La dose raccomandata di prednisone è di 5 mg due volte al giorno. In caso di dimenticanza di una dose giornaliera di Abiraterone e prednisone, il trattamento deve essere ripreso il giorno seguente, con la dose giornaliera abituale. Le compresse devono essere assunte almeno due ore dopo il pasto e non può essere consumato cibo per almeno un'ora dopo aver assunto le compresse.

Le decisioni su eventuali sospensioni o riduzioni di dose dovute a tossicità verranno assunte dai medici ricercatori secondo la corrente pratica clinica.

7.5. Terapie di supporto e concomitanti

Sono consentite tutte le terapie di supporto concomitanti correntemente in uso nella pratica clinica.

Le schede raccolta dati prevederanno di raccogliere informazioni relativamente all'uso di fattori di crescita granulocitari, eritropoietina, bifosfonati.

L' utilizzo di altri farmaci per il trattamento di patologie concomitanti deve essere valutato dallo sperimentatore in accordo con quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei farmaci in uso nel protocollo (Docetaxel, Abiraterone, Enzalutamide)

8. PROCEDURE DELLO STUDIO

8.1 PROCEDURE BASALI

PRIMA DI QUALSIASI PROCEDURA DELLO STUDIO:

- Firma del consenso informato.

ENTRO 14 GIORNI PRIMA DELLA REGISTRAZIONE:

- Anamnesi, esame clinico, PS secondo ECOG, segni vitali.
- Valutazione tossicità (NCI-CTCAE, PRO-CTCAE).
- Registrazione del uso di analgesici.
- Emocromo e biochimica clinica (inclusa testoteronomia).

- Esame Urine.
- ECG e Ecocardio con FEV%.
- PSA.
- Questionario BPI-SF per almeno sette giorni consecutivi per la valutazione del dolore.
- Questionario QLQ-C30 dell'EORTC per la valutazione della qualità di vita.
- Questionario EQ-5D-5L per la valutazione della qualità di vita.
- Questionario PR25 dell'EORTC per la valutazione della qualità di vita.

ENTRO 28 GIORNI PRIMA DELLA REGISTRAZIONE:

- TC torace e addome completo con m.d.c. (se allergica al mdc RMN addome e pelvi e TC Torace senza mdc).
- Scintigrafia ossea.

8.2 PROCEDURE DURANTE IL TRATTAMENTO

- Esame clinico e valutazione dei segni vitali al giorno 1 di ogni ciclo.
- Emocromo completo prima di ogni ciclo (settimanale nel braccio docetaxel).
- Biochimica completa prima di ogni ciclo (inclusa testosteronemia).
- Esame delle urine prima di ogni ciclo.
- PSA ogni mese.
- Valutazione di eventuali variazioni della terapia antalgica al giorno 1 di ogni ciclo
- Il questionario EORTC QLQ-C30, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Il questionario EORTC PR25, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall'inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Il questionario EQ-5D-5L, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Questionario BPI-SF, dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- Valutazione tossicità (NCI-CTCAE, PRO-CTCAE) prima di ogni ciclo.
- TC del torace, addome e pelvi con mdc (se allergica al mdc RMN addome e pelvi e TC del torace senza mdc) dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Scintigrafia ossea dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- ECG dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi dall' inizio del trattamento.
- Qualsiasi procedura ritenuta clinicamente indicata dallo Sperimentatore.

8.3 PROCEDURE DURANTE IL FOLLOW-UP DOPO LA PROGRESSIONE DI MALATTIA

Verifica ogni 3 mesi dello stato vitale e registrazione dei trattamenti medici successivi a quelli in studio

9. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

9.1 Risposta obiettiva nei tessuti molli

Per i tessuti molli (linfonodi pelvici, linfonodi extrapelvici, polmoni, fegato, surreni, SNC, altro) verranno applicati i criteri RECIST 1.1 (12).

In particolare, la valutazione della risposta va effettuata mediante ripetizione degli esami eseguiti alla stadiazione dopo 2, 4, e 6 mesi e, successivamente ogni 3 mesi (9, 12)

Misurabilità basale delle lesioni tumorali - Definizioni

Alla valutazione basale, le lesioni saranno definite come segue:

A. misurabili:	Lesioni che possono essere accuratamente misurate in almeno una dimensione NB. Per i linfonodi va misurato il diametro minore che deve risultare ≥ 15 mm. Per gli altri organi, deve essere registrato il diametro maggiore che deve risultare ≥ 10 mm.
B. non-misurabili:	B1. lesioni misurabili ma piccole (diametro maggiore < 10 mm o per i linfonodi diametro minore tra 10 e 15mm) B2. lesioni totalmente non misurabili: versamento pleurico o pericardico o ascitico; linfangite cutanea o polmonare; masse addominali non confermate e verificate da esami strumentali; lesioni cistiche; lesioni tumorali situate in aree irradiate.

Tutte le valutazioni basali devono essere realizzate quanto più vicino è possibile alla data di inizio del trattamento e, comunque, non più di 4 settimane prima.

Identificazione delle lesioni "Target" e "Non-Target"

Tutte le lesioni misurabili, fino a un massimo di 5 lesioni per organo, vengono definite **lesioni target** e registrate e misurate nel corso della valutazione basale. La somma dei diametri basali (i diametri minori per i linfonodi e i diametri maggiori per i visceri) delle lesioni target viene utilizzata come riferimento per definire la risposta obiettiva per singolo organo.

Tutte le altre lesioni vanno identificate come **lesioni non target** e devono, comunque, essere registrate alla valutazione basale. Di queste lesioni non è richiesta la misurazione, ma la presenza o assenza di ognuna di esse deve essere verificata nel corso del follow-up ai tempi previsti di ristadiazione.

Valutazione della risposta delle lesioni target

Risposta completa (RC):	scomparsa di tutte le lesioni target
Risposta Parziale (RP):	una riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle lesioni target, rispetto alla valutazione basale.
Progressione (P):	un incremento di almeno il 20% e di almeno 5 mm della somma dei diametri delle lesioni target, rispetto alla più bassa somma dei diametri registrata dall'inizio del trattamento in poi, o la comparsa di una o più nuove lesioni.
Malattia stabile (MS):	una riduzione non sufficiente a definire una RP, rispetto alla valutazione basale, o un incremento non sufficiente a definire una P, rispetto alla più bassa somma dei diametri registrata dall'inizio del trattamento in poi.

Valutazione della risposta delle lesioni non target

Risposta Completa (RC):	scomparsa di tutte le lesioni non target
Non Risposta Completa / Non Progressione (nonRC/nonP):	persistenza di una o più delle lesioni non target
Progressione (P):	comparsa di una o più nuove lesioni o indiscutibile e chiara progressione di una preesistente lesione non target.

Valutazione della miglior risposta

La miglior risposta è la miglior risposta registrata dall'inizio del trattamento.

La miglior risposta verrà descritta per organo e complessivamente, secondo quanto suggerito dai criteri PCWG-3 (1).

Lesioni Target	Lesioni Non-Target	Nuove Lesioni	Risposta
RC	RC	No	RC
RC	non-RC/non-P	No	RP
RP	RC o non-RC/non-P	No	RP
MS	RC o non-RC/non-P	No	MS
P	Qualsiasi	No	P
Qualsiasi	P	No	P
Qualsiasi	Qualsiasi	Si	P

Un globale deterioramento dello stato di salute che comporti una sospensione del trattamento senza evidenza di progressione di malattia verrà identificato come “scadimento sintomatico”.

I pazienti che sospenderanno il trattamento per scadimento sintomatico verranno considerate come non rispondenti.

9.2 Risposta obiettiva nelle lesioni ossee

Per le lesioni ossee verranno applicati i criteri riportati dal PCWG-3 (1).

Per consentire la valutazione della risposta nelle lesioni ossee, la scintigrafia ossea verrà eseguita al basale (prima della randomizzazione) e ripetuta dopo 2, 4, e 6 mesi e, successivamente ogni 3 mesi.

I cambiamenti possibili nelle lesioni ossee sono rappresentati da scomparsa, miglioramento e stabilità (in tutti i casi senza comparsa di nuove lesioni) o peggioramento dovuto a comparsa di nuove lesioni.

I cambiamenti in termini di intensità di captazione del radionuclide non costituiscono elemento utile a definire progressione o regressione della malattia.

La progressione ossea è definita nei seguenti casi:

- alla prima scintigrafia post-trattamento (dopo 2 mesi): evidenza di due nuove lesioni, non visibili al basale, con evidenza alla successiva scintigrafia (dopo 4 mesi) di altre 2 nuove lesioni (non visibili al basale né dopo 2 mesi) – NB in questa evenienza la data di progressione ossea sarà fatta risalire alla data della scintigrafia eseguita dopo 2 mesi

- a qualunque scintigrafia eseguita dal 4° mese in poi: evidenza di due nuove lesioni, non visibili alla scintigrafia eseguita dopo 2 mesi di trattamento, e confermate ad una scintigrafia successiva – NB in questa evenienza la data di progressione ossea sarà fatta risalire alla data della scintigrafia precedente a quella di riconferma

10. VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ

I pazienti verranno valutati per la presenza di eventi avversi secondo due diverse strategie di rilevazione e segnalazione:

- la strategia classica, basata sulla rilevazione e segnalazione da parte del medico o del suo staff, mediante l'uso dei CTCAE
- la strategia innovativa, basata sulla segnalazione e registrazione diretta da parte dei pazienti, mediante l'uso dei PRO-CTCAE

10.1 CTCAE

Lo staff medico valuterà nel corso della visita prevista alla fine di ogni ciclo di terapia gli eventi avversi avvenuti nel corso del ciclo stesso e li codificherà secondo i CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) versione 5.0 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. La versione 5.0 dei CTCAE contiene 26 categorie di eventi avversi, organizzate per pato-fisiologia ed anatomia. Ogni evento avverso viene graduato per severità con una scala che va da 1 (evento avverso lieve) a 5 (morte causata dall'evento avverso).

Gli esami richiesti per la valutazione degli eventi avversi sono i seguenti per entrambi i bracci

- esame clinico (compresa la valutazione del PS e dei parametri vitali) prima di ogni ciclo e alla fine dell'ultimo.
- emocromo completo al giorno 1 del primo ciclo (settimanale nel braccio docetaxel)
- biochimica completa (AST, ALT, proteine totali, albumina, bilirubinemia, ALP, LDH, creatininemia, azotemia, glicemia, uricemia, elettroliti sierici), prima di ogni ciclo alla fine dell'ultimo
- esame delle urine prima di ogni ciclo alla fine dell'ultimo
- qualsiasi altro esame ritenuto clinicamente indicato dallo Sperimentatore
- ECG basale, dopo 2, 4, e 6 mesi e successivamente ogni 3 mesi, in entrambi i bracci

10.2 PRO-CTCAE

I pazienti riporteranno la propria esperienza soggettiva degli effetti collaterali compilando alla fine di ogni ciclo un questionario composto da 44 items derivati dalla libreria dei PRO-CTCAE, la cui versione italiana è stata recentemente validata (https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_italian.pdf).

I questionari PRO-CTCAE devono essere compilati dai pazienti in prima persona.

I questionari potranno essere compilati secondo diverse modalità:

- Attraverso l'uso di tablet che verranno forniti al paziente direttamente dallo staff medico prima o nel corso delle visite cliniche
- Da casa, attraverso l'uso di tablet o smartphone di proprietà del paziente
- Utilizzando schede cartacee (per coloro che rifiutino o non siano in grado di utilizzare i tablet o gli smartphone) che saranno fornite dallo staff medico nel corso delle visite cliniche. E' possibile che per i pazienti per i quali è prevista la compilazione settimanale i questionari cartacei vengano consegnati al paziente che li porta a casa e li riconsegna compilati alla successiva visita clinica.

Nel fornire i questionari al paziente bisogna spiegare la modalità di compilazione senza entrare nel merito del contenuto delle domande.

10.3 Definizione di evento avverso

Viene definito evento avverso qualsiasi evento indesiderato (sintomo, segno, nuova patologia, riscontro di una alterazione di laboratorio, ecc...) che si realizzi in un paziente inserito nello studio, indipendentemente dalla sua relazione con i farmaci in studio. La definizione di evento avverso non implica necessariamente una relazione di causa-effetto con la somministrazione del trattamento. Tutti gli eventi avversi riscontrati nel corso dello studio clinico dovranno essere riportati sull'apposita scheda di raccolta dati della tossicità. L'intensità degli eventi avversi sarà graduata in accordo ai criteri NCI CTC-AE versione 5.0.

10.4 Definizione di evento avverso grave (EAG)

Viene definito evento avverso grave (e quindi soggetto alla segnalazione rapida secondo le norme descritte più avanti) un evento avverso che consiste o esita in morte, pericolo di vita, inabilità permanente, ricovero o necessità di intervento medico d'urgenza, è un evento medico importante che, seppure al di fuori di tali definizioni, sulla base di un appropriato giudizio medico, rappresenta un rischio per il paziente e richiede intervento medico o chirurgico per prevenire una delle condizioni suddette. Esempi di questa situazione sono: broncospasmo allergico che richieda terapia intensiva in pronto soccorso o a domicilio; convulsioni anche se non risultino in ospedalizzazione.

Viene definito evento avverso serio e inatteso (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) qualsiasi evento avverso serio che sia non prevedibile sulla base delle informazioni contenute nella Investigator Brochure del farmaco o nella scheda tecnica per i farmaci registrati.

10.5 Codifica del nesso causale tra evento avverso serio e trattamento

- **Inesistente:** L'evento avverso non è collegato all'uso del farmaco.
- **Improbabile:** L'evento avverso è dovuto ad una causa alternativa più probabile (i.e. farmaci o malattie concomitanti), e/o la relazione temporale suggerisce come improbabile la relazione causale.
- **Possibile:** l'evento avverso potrebbe dipendere dall'uso del farmaco, non essendoci evidenze conclusive di cause alternative ed essendo plausibile la relazione temporale una relazione causale non può essere esclusa.
- **Probabile:** l'evento avverso potrebbe dipendere dall'uso del farmaco, essendo supportato dalla relazione temporale e non essendo verosimili altre cause.
- **Certo:** l'evento avverso è conosciuto come possibile reazione avversa del farmaco in studio e non ci sono ragionevoli spiegazioni alternative.

10.6 Raccolta e trasmissione degli eventi avversi seri

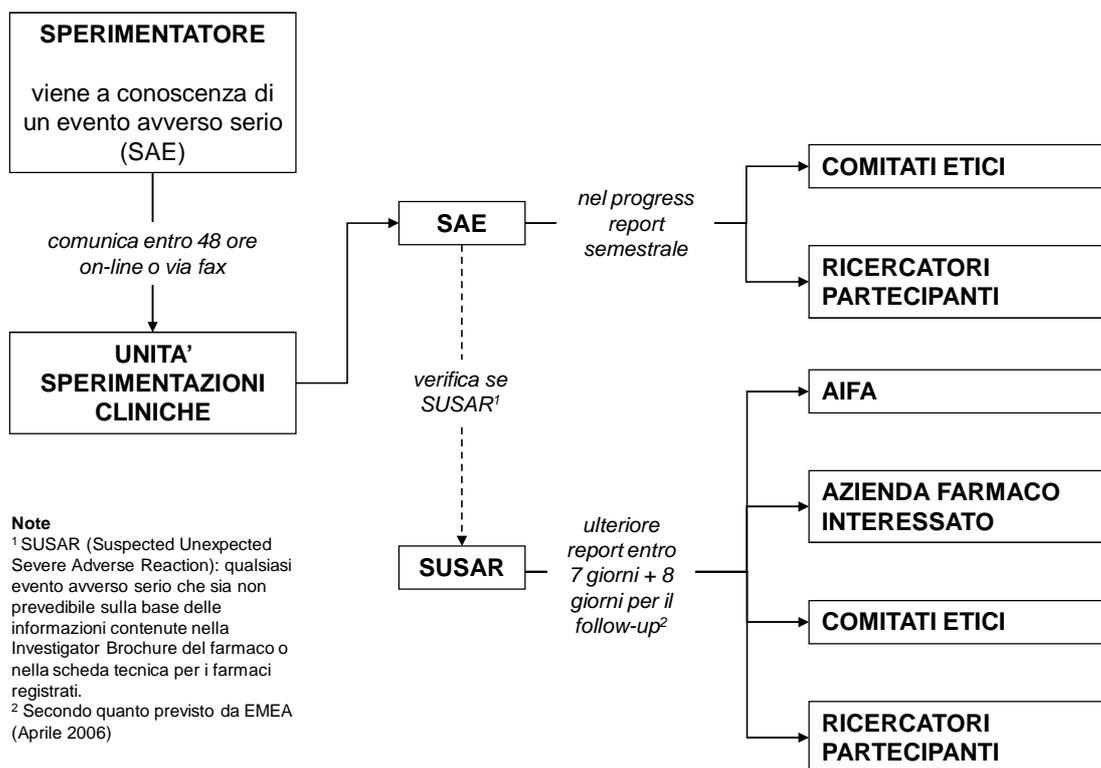
Tutti gli eventi avversi seri che si verificano nel corso del trattamento e nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento, indipendentemente dalla relazione presunta con il trattamento, devono essere segnalati alla segreteria dello studio (Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori di Napoli) on-line (attraverso il sito <http://www.usc-intnapoli.net> nella sezione dedicata allo studio) o tramite fax (0817702938) dallo Sperimentatore, entro il termine massimo di 2 giorni lavorativi dal momento in cui lo Sperimentatore ne venga a conoscenza, utilizzando la scheda di segnalazione eventi avversi seri (SEAG form). Similmente, le informazioni di *follow-up* riguardanti un evento avverso serio precedentemente riportato devono essere segnalate entro 48 ore dal momento in cui lo Sperimentatore ne venga a conoscenza.

Indipendentemente dalla eventuale segnalazione mediante SEAG form, tutti gli eventi avversi considerati correlati all'uso dei farmaci in studio e che configurino una forma di tossicità dovranno essere riportati nelle schede di raccolta dei dati sulla tossicità dei trattamenti.

Qualsiasi evento avverso il cui nesso causale con la somministrazione del farmaco sperimentale sia giudicato certo, probabile o possibile, deve essere monitorato fino all'esito. L'esito dell'evento avverso dovrà essere comunicato con le medesime modalità dell'evento avverso.

10.7. Segnalazioni di farmacovigilanza

Le segnalazioni di eventi avversi seri pervenute all'Unità Sperimentazioni Cliniche verranno gestite secondo lo schema riportato nella figura seguente, che riassume le procedure operative standard di gestione degli eventi avversi in uso presso l'Unità.



11. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA

11.1 Strumenti e tempistica

La qualità di vita verrà valutata utilizzando:

- il questionario EORTC QLQ-C30, al basale (prima della randomizzazione), dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- il questionario EORTC PR25, al basale (prima della randomizzazione), dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi; per i primi 200 pazienti arruolati, il questionario verrà inoltre somministrato ogni settimana fino a 18 settimane dopo la data di randomizzazione
- il questionario EQ-5D-5L, al basale (prima della randomizzazione), dopo 2, 4, e 6 mesi e poi ogni 3 mesi.

La compilazione del questionario verrà interrotta in caso di interruzione definitiva del trattamento.

Il questionario **EORTC QLQ-C30** nella sua versione 3.0 è composto da 2 sezioni; nella prima vi sono 28 domande con risposta suddivisa in 4 categorie (no/un po'/parecchio/moltissimo); nella seconda vi sono due domande che prevedono una risposta su scala numerica quantitativa (da 1 a 7).

I **domini** (le funzioni) di cui il questionario cerca di misurare la qualità sono cinque: attività fisica, limitazioni di ruolo, stato emotivo, attività cognitiva, attività socio-familiare; in aggiunta vi sono due giudizi globali espressi dal paziente sul suo stato di salute e sulla propria qualità di vita.

Il questionario **EORTC QLQ-PR 25** è composto da 25 domande con risposta suddivisa in 4 categorie (no/un po'/parecchio/moltissimo); valuta la qualità della vita correlata alla salute dei pazienti affetti da cancro alla prostata.

I **domini** (le funzioni) che il questionario cerca di valutare e misurare sono: i sintomi urinari, disturbo dovuto all'uso di un dispositivo per l'incontinenza (subordinato all'utilizzo di un ausilio per l'incontinenza), sintomi intestinali, sintomi correlati al trattamento ormonale, l'attività sessuale e le funzioni sessuali (subordinato all'essere sessualmente attivo).

Il questionario **EQ-5D-5L**, è costituito da due sezioni distinte: nella prima vi sono 5 domande che riguardano la capacità di movimento, la cura della persona, le attività abituali quotidiane, il dolore e l'ansia o il senso di depressione. Per ognuna di queste domande il paziente può selezionare tra 5 crescenti livelli di gravità. La seconda sezione include una scala visuale analogica graduata da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile) e sulla quale il paziente indica il livello percepito del proprio stato di salute.

11.2 Modalità operative

I questionari della qualità di vita devono essere compilati dal paziente, **senza aiuto** da parte di parenti o di personale sanitario. Il tempo previsto per la compilazione è di circa 15 minuti.

I questionari potranno essere compilati secondo diverse modalità:

- Attraverso l'uso di tablet che verranno forniti al paziente direttamente dallo staff medico prima o nel corso delle visite cliniche
- Da casa, attraverso l'uso di tablet o smartphone di proprietà del paziente
- Utilizzando schede cartacee (per coloro che rifiutino o non siano in grado di utilizzare i tablet o gli smartphone) che saranno fornite dallo staff medico nel corso delle visite cliniche. E' possibile che per i pazienti per i quali è prevista la compilazione settimanale i questionari vengano consegnati al paziente che li porta a casa e li riconsegna compilati alla successiva visita clinica.

Nel fornire i questionari al paziente bisogna spiegare la modalità di compilazione senza entrare nel merito del contenuto delle domande.

12. VALUTAZIONE DEL DOLORE E CONSUMO DI ANALGESICI

Il dolore verrà valutato mediante l'uso della versione italiana del Brief Pain Inventory-Short form (BPI-SF) (13). Si tratta di uno strumento composto da 9 domande, che esplorano l'intensità del dolore l'effetto della terapia analgesica, la qualità del dolore e la percezione del paziente sulle cause del dolore; lo strumento esplora, inoltre, l'interferenza del dolore con le attività della vita quotidiana. Le scale di risposta vanno da 0 a 10.

Il questionario verrà somministrato al basale (per almeno 7 giorni consecutivi allo scopo di consentire di stimare un valore medio del punteggio riportato alla domanda 3, necessario per valutare la eleggibilità del paziente e il grado di sintomaticità ai fini della stratificazione) e successivamente alla fine di ogni ciclo, prima dell'inizio del ciclo successivo, in corrispondenza delle visite cliniche.

Per documentare l'uso di analgesici sarà effettuata da parte del medico, nel corso della visita prevista alla fine di ogni ciclo di terapia, la valutazione della terapia antalgica (farmaci assunti e dosaggio) per ogni singolo paziente e le sue eventuali variazioni in corso di trattamento. I dati così raccolti verranno convertiti in dose equivalente di morfina orale e categorizzati utilizzando l'algoritmo di quantificazione degli analgesici (AQA) a 8 punti; i punteggi AQA vanno da 0 a 7, dove 0 indica nessun utilizzo di analgesici e 7 indica il più alto uso di oppiacei (equivalente a > 600 mg di morfina orale al giorno) (14). (Appendice 2)

13. TRATTAMENTI SUCCESSIVI

I trattamenti successivi alla progressione sono a scelta dello sperimentatore.

I dati relativi ai trattamenti successivi (tipo di farmaco, dose prevista, data di inizio, data di fine, numero di cicli effettuati, eventuale risposta e progressione) dovranno essere raccolti in maniera prospettica in un'apposita sezione della scheda raccolta dati.

14. ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi dello studio verranno condotte sulla base del trattamento assegnato dalla randomizzazione (*"intention-to-treat strategy"* - ITT).

14.1 Sopravvivenza globale (Overall Survival - OS)

La sopravvivenza globale è l'endpoint primario dello studio, ed è definita come l'intervallo tra la data di randomizzazione e la data di morte. I pazienti vivi verranno troncati alla data di ultima informazione sullo stato in vita.

In accordo con i parametri del disegno di studio (errore alfa ad una coda = 0.025, potenza dell'80%, due analisi intermedie sia per efficacia che per futilità secondo O'Brien Fleming), sono necessari 697 decessi per l'analisi finale. Le analisi intermedie verranno effettuate al verificarsi di 1/3 e 2/3 degli eventi richiesti (232 e 465 eventi, rispettivamente).

Le curve di OS saranno descritte con il metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier. I dati della probabilità cumulativa di sopravvivenza verranno presentati sotto forma di mediana, intervallo di confidenza al 95% della mediana, e stime puntuali a 6 mesi e 1 anno di follow-up.

Lo studio verrà monitorato utilizzando il software East (Cytel Software Co., v.6, 2016). Le informazioni utilizzate per il monitoraggio statistico dello studio deriveranno dal log-rank test. Verrà dichiarata la non inferiorità del trattamento sperimentale se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code dell'HR di sopravvivenza, aggiustato per i confronti multipli derivanti dalle analisi ad interim, sarà inferiore a 1.25, massimo svantaggio clinicamente accettabile.

Nel caso in cui sia dimostrata la non inferiorità, in accordo con quanto previsto dall'Agenzia Europea del Farmaco (Points to consider on switching between superiority and non inferiority. London, 27 July 2000), si procederà ad una analisi di superiorità e testare l'ipotesi che il trattamento sperimentale sia superiore a quello standard. Assumendo una sopravvivenza mediana attesa nel braccio di controllo pari a 12 mesi, errore di I tipo ad una coda uguale a 0.025, e 697 eventi osservati, l'analisi avrà una potenza di 84% di riconoscere un HR di morte di 0.80 a vantaggio del braccio sperimentale, corrispondente ad un prolungamento della sopravvivenza mediana da 12 a 15 mesi.

La sopravvivenza verrà comunque analizzata se lo studio si dovesse interrompere precocemente per il mancato superamento degli endpoint intermedi dello studio.

14.2 Endpoint intermedi dello studio

Dopo il reclutamento di 200 pazienti sono pianificate tre analisi preliminari su endpoint intermedi, che dovranno essere tutti superati per consentire la prosecuzione dello studio:

- percentuale di morti precoci con il trattamento sperimentale
- sopravvivenza libera da progressione (PFS)
- qualità di vita (QDV)

I risultati di questa valutazione intermedia verranno comunque pubblicati sia in caso di continuazione che di interruzione dello studio. Solo se lo studio verrà interrotto verranno pubblicati i risultati relativi agli altri endpoint dello studio.

14.2.1 Percentuale di decessi precoci

Secondo quanto previsto dal disegno dello studio, l'analisi del numero di decessi precoci (in corso di trattamento ormonale o entro 28 giorni dall'ultima somministrazione di chemioterapia, e entro 4 mesi dall'inizio della terapia), per qualunque causa, verrà condotta 18 settimane dopo l'arruolamento di 65, 130 e 200 pazienti, mediante test del chi-quadrato o test esatto di Fisher, se appropriato. L'analisi sarà considerata statisticamente significativa in caso di $P < 0.05$ ad una coda. Una eventuale differenza statisticamente significativa con eccesso di decessi nel braccio sperimentale comporterà l'interruzione dello studio.

14.2.2 Sopravvivenza libera da progressione (Progression-free Survival – PFS)

La PFS è definita come l'intervallo tra la data di randomizzazione e la data del primo dei seguenti eventi:

- Progressione radiologica del tumore (in base ai criteri RECIST1.1 per le lesioni nei tessuti molli e PCWG3 per le lesioni ossee), valutata dai ricercatori
- Progressione clinica (peggioramento delle condizioni cliniche e/o della sintomatologia dolorosa che induce il medico a modificare la terapia antineoplastica indipendentemente dalla progressione radiologica), valutata dai ricercatori
- Decesso dovuto a qualsiasi causa

I pazienti per i quali nessuno dei succitati eventi sia riportato verranno troncati alla data di ultima informazione sulla sopravvivenza libera da progressione.

Le curve di PFS saranno descritte con il metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier e il confronto saggiato con il log-rank test. L'analisi verrà effettuata all'osservazione di 120 eventi di progressione della malattia, ed avrà una potenza dell'80% con errore alfa a una coda di 0.025 nell'identificare una inferiorità del trattamento sperimentale pari ad un HR di 1.67 (corrispondente ad una mediana di PFS di 2.4 mesi), rispetto a una mediana di 4 mesi attesa con il trattamento standard. Nel caso la PFS dovesse risultare significativamente inferiore nel braccio sperimentale, lo studio verrà interrotto.

I dati verranno presentati sotto forma di mediana, intervallo di confidenza al 95% della mediana, e stime puntuali a 6 mesi di follow-up.

Se lo studio non verrà interrotto, l'analisi della PFS, come endpoint secondario dello studio, verrà ripetuta al momento della analisi finale di sopravvivenza o al momento in cui

una eventuale analisi ad interim di sopravvivenza dovesse portare a conclusione dello studio. Analogamente alla OS verrà valutata la non inferiorità del trattamento sperimentale rispetto al trattamento di controllo. Verrà dichiarata la non inferiorità del trattamento sperimentale se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code dell'HR di PFS sarà inferiore a 1.25, massimo svantaggio clinicamente accettabile. In conseguenza del maggior numero di progressioni rispetto alle morti la potenza del confronto sarà decisamente più elevata di quella prevista per l'analisi di sopravvivenza.

Nel caso in cui sia dimostrata la non inferiorità, in accordo con quanto previsto dall'Agenzia Europea del Farmaco (Points to consider on switching between superiority and non inferiority. London, 27 July 2000), si procederà ad una analisi di superiorità e testare l'ipotesi che il trattamento sperimentale sia superiore allo standard. In conseguenza del maggior numero di progressioni rispetto alle morti la potenza del confronto sarà decisamente più elevata di quella prevista per l'analisi di sopravvivenza.

14.2.3 Qualità della vita (QDV)

L'analisi della QDV nei primi 200 pazienti randomizzati ha l'obiettivo di verificare che il trattamento sperimentale migliori in maniera clinicamente rilevante la QDV dei pazienti, condizione necessaria per proseguire lo studio. In accordo con i PCWG3, il parametro identificato per il dimensionamento di tale analisi è lo score di funzionalità fisica (*physical functioning*) del questionario EORTC C30, a 18 settimane dalla randomizzazione (ultimo questionario settimanale previsto nella prima fase dello studio). Dal momento che la mediana prevista di PFS con il braccio di controllo è 4 mesi, e la comparsa di progressione interrompe la valutazione della QDV, si prevede che circa 100 pazienti saranno disponibili per il confronto a 18 settimane. Con 100 pazienti L'analisi avrà una potenza dell'80% nell'identificare un miglioramento di dimensioni medie (*effect size 0.50*), con errore alfa a una coda 0.05. In accordo con il disegno di studio lo studio verrà interrotto se non verrà riscontrata una differenza statisticamente significativa nello score di funzionalità fisica (*physical functioning*) del questionario EORTC C30, a 18 settimane dalla randomizzazione.

L'analisi dettagliata della QDV nelle prime 18 settimane di trattamento verrà comunque completata e riportata sia in caso di continuazione che di interruzione dello studio:

- descrizione dei dati mancanti nei due bracci,
- calcolo degli score,
- confronto tra i bracci del cambiamento medio rispetto al basale a 18 settimane dalla randomizzazione,
- confronto dell'andamento degli score tra i due bracci nel tempo,
- confronto tra i due bracci della miglior risposta in termini di QDV,
- confronto tra i due bracci del tempo al deterioramento.

a. descrizione dei dati mancanti nei due bracci

La descrizione dei dati mancanti verrà condotta, secondo quanto suggerito dalle linee guida del gruppo QDV del CCTG (Canadian Clinical Trials Group), in tre differenti scenari:

(a) tasso di pazienti che completano il questionario basale e i successivi questionari sul numero totale di pazienti arruolati (definiti come *QDV-ITT population*); (b) tasso di pazienti che compilano i questionari successivi al basale tra coloro che hanno compilato il questionario basale (definiti come *QDV-efficacy population*); e (c) tasso di pazienti che compilano i questionari di QDV nella popolazione per la quale i questionari sono attesi, escludendo pertanto i pazienti deceduti o progrediti prima della data prevista di compilazione. Poiché la compilazione del questionario basale di QDV rappresenterà un criterio di inclusione obbligatorio, la *QDV-ITT population* e la *QDV-efficacy population* dovrebbero coincidere¹⁶.

b. calcolo degli score

Il calcolo degli score dei questionari EORTC C30 e PR25 verrà realizzato secondo quanto previsto dal manuale EORTC.

c. confronto tra i bracci del cambiamento medio rispetto al basale a 18 settimane dalla randomizzazione

Il cambiamento medio rispetto allo score basale ai tempi di valutazione successivi al basale nei due bracci dello studio verrà utilizzato per descrivere il comportamento nel tempo degli score di QDV, mediante grafici a barre. Solo i pazienti che abbiano compilato il questionario basale ed almeno uno dei questionari successivi saranno eleggibili per questa analisi.

La significatività della variazione a 18 settimane rispetto al basale per lo score di funzionalità fisica e per tutti gli item dei questionari EORTC C30 e PR25 verrà valutata mediante un modello di regressione lineare contenente come covariate il valore basale di quell'item, il centro (categorizzato in tre classi sulla base dei terzili della distribuzione del numero di pazienti inseriti) e le variabili di stratificazione della randomizzazione: precedente trattamento (abiraterone o enzalutamide), livello di sintomaticità (asintomatico o paucisintomatico), durata della precedente terapia ormonale (>9 o ≤9 mesi).

d. confronto dell'andamento degli score tra i due bracci nel tempo

Il confronto delle variazioni temporali rispetto al basale degli item della QDV nei due gruppi verrà valutato mediante un modello lineare a effetti misti, con i pazienti come effetto casuale, con covarianza non strutturata dei tempi di rilevazione. Per ogni soggetto, verranno inseriti nel database fino a 18 valori per ogni item di QDV. Per tutti gli item verrà valutata l'interazione tra braccio di trattamento e tempo per riconoscere una diversa dinamica temporale; in caso di significatività ($P < 0.05$ a due code), si procederà ai confronti

e. confronto tra i due bracci della miglior risposta in termini di QDV

La miglior risposta rispetto al basale per ogni scala di QDV verrà calcolata definendo un cambiamento di 10 punti come clinicamente rilevante. I pazienti saranno considerati come migliorati se riporteranno uno score ≥10 punti migliore del basale a qualsiasi tempo di valutazione e saranno considerati peggiorati se riporteranno uno score ≥10 punti peggiore

del basale senza alcun miglioramento a qualsiasi tempo di valutazione; i pazienti che riporteranno solo cambiamenti di <10 punti saranno considerati stabili. Solo i pazienti che abbiano compilato il questionario basale ed almeno uno dei questionari successivi saranno eleggibili per questa analisi.

f. confronto tra i due bracci del tempo al deterioramento

Per ogni singola scala, il tempo al deterioramento sarà definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e il peggioramento (≥ 10 punti) della scala, considerando l'interruzione definitiva del trattamento assegnato e il decesso come eventi competitivi che precludono la compilazione del questionario. Nell'approccio di analisi per rischi competitivi, i differenti eventi non sono considerati tra di loro indipendenti e i soggetti che hanno progressione o muoiono prima della documentazione di un deterioramento di QDV non vengono censorizzati al momento dell'evento progressione o morte. Per ogni scala e per ogni braccio di trattamento, verrà quindi stimata la probabilità cumulativa di deterioramento nel tempo. I trattamenti verranno confrontati mediante il test di Gray.¹⁷

Nel caso in cui lo studio prosegua fino alla analisi finale di sopravvivenza, le analisi di QDV nel lungo periodo verranno ripetute sul campione finale, applicando gli stessi metodi descritti per l'analisi a 200 pazienti ma limitando l'analisi ai questionari compilati al basale, e dopo 2, 4, 6, 9 e 12 mesi, che saranno disponibili per tutti i pazienti arruolati.

14.3 Endpoint secondari di efficacia

14.3.1 Tempo alla fine del beneficio clinico

Si definisce tempo alla fine del beneficio clinico (*no longer clinical benefiting – NLCB*) l'intervallo trascorso dalla randomizzazione alla decisione di interrompere il trattamento assegnato o al decesso dovuto a qualsiasi causa. I motivi della decisione andranno esplicitati. I pazienti per i quali nessuno dei succitati eventi sia riportato verranno troncati alla data di ultima visita. NB. I criteri PCWG-3 prevedono la possibilità di proseguire il trattamento fino a che si verifichi la condizione di NLCB anche in presenza di progressione radiologica o biochimica della malattia.¹⁸

L'analisi finale di NLCB verrà condotta al momento della analisi finale di sopravvivenza o al momento in cui una eventuale analisi ad interim di sopravvivenza dovesse portare a conclusione dello studio. In tale analisi, le curve di NLCB saranno descritte con il metodo del prodotto-limite di Kaplan-Meier. I dati verranno anche presentati sotto forma di mediana, intervallo di confidenza al 95% della mediana, e stime puntuali a 6 mesi e 1 anno di follow-up. La significatività statistica verrà stimata attraverso il log-rank test analogamente a quanto previsto per l'analisi di sopravvivenza.

14.3.2 Risposta biochimica

La risposta biochimica è definita come una riduzione del PSA di almeno il 50% rispetto al valore basale ottenuta dopo 2 mesi di trattamento, confermata al dosaggio successivo (dopo 1 mese). Eventuali incrementi del PSA rispetto al basale osservati dopo 1 mese non

sono determinanti ai fini della definizione di risposta¹⁸. Le percentuali di risposta biochimica saranno confrontate mediante test del chi-quadrato o test esatto di Fisher, se appropriato.

14.3.3 Tempo alla progressione biochimica

La progressione biochimica viene definita come segue:

- nei pazienti in cui si sia precedentemente registrata una riduzione del PSA rispetto al valore basale, si definisce progressione un aumento $\geq 25\%$ e di almeno 2 ng/ml rispetto al valore nadir, confermato dopo 1 mese,
- nei pazienti in cui non vi sia stata precedentemente una riduzione del PSA rispetto al valore basale, si definisce progressione un aumento $\geq 25\%$ e di almeno 2 ng/ml rispetto al valore basale, registrato dopo almeno 2 mesi di trattamento, confermato dopo 1 mese (NB. un aumento del PSA al primo mese seguito da successiva riduzione non costituisce progressione biochimica).

Il tempo alla progressione biochimica è definito come l'intervallo tra la data di randomizzazione e la data della progressione biochimica.

I pazienti per i quali alla chiusura del database non sia stata riportata progressione biochimica (inclusi quelli eventualmente deceduti senza progressione) verranno troncati alla data di ultima valutazione del PSA.

L'analisi finale di tempo alla progressione biochimica verrà condotta al momento della analisi finale di sopravvivenza o al momento in cui una eventuale analisi ad interim di sopravvivenza dovesse portare a conclusione dello studio.

Verrà quindi stimata la probabilità cumulativa di progressione biochimica, considerando l'interruzione del trattamento assegnato e il decesso come eventi competitivi. La significatività statistica verrà stimata mediante il test di Gray.

14.3.4 Eventi scheletrici sintomatici

Si definisce evento scheletrico sintomatico (*symptomatic skeletal events - SSE*) il realizzarsi di una delle seguenti condizioni:

- frattura patologica sintomatica
- necessità di radioterapia su un segmento osseo
- necessità di intervento chirurgico su segmento osseo
- compressione del midollo spinale.

Le percentuali di eventi scheletrici sintomatici saranno confrontate mediante test del chi-quadrato o test esatto di Fisher, se appropriato.

14.3.5 Tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico

Il tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico (*time to SSE - TTSSE*) è definito come l'intervallo temporale tra la data di randomizzazione e la data del manifestarsi del primo evento scheletrico sintomatico.

I pazienti per i quali alla chiusura del database non sia stato riportato alcun evento scheletrico sintomatico verranno troncati alla data di ultima informazione sullo stato in vita.

L'analisi del tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico verrà condotta al momento della analisi finale di sopravvivenza o al momento in cui una eventuale analisi ad interim di sopravvivenza dovesse portare a conclusione dello studio.

Verrà quindi stimata la probabilità cumulativa di evento scheletrico sintomatico, considerando il decesso come evento competitivo. La significatività statistica verrà stimata mediante il test di Gray.

14.3.6 Tempo alla progressione del dolore

Strumento

Il dolore verrà valutato mediante l'uso della versione italiana del Brief Pain Inventory- Short form (BPI-SF)¹⁹. Si tratta di uno strumento composto da 9 domande, che esplorano l'intensità del dolore l'effetto della terapia analgesica, la qualità del dolore e la percezione del paziente sulle cause del dolore; lo strumento esplora, inoltre, l'interferenza del dolore con le attività della vita quotidiana. Le scale di risposta vanno da 0 a 10. Il questionario dovrebbe essere compilato dal paziente in autonomia, ma i risultati sono comparabili nel caso in cui venga compilato da un intervistatore.

Tempistica

Il questionario verrà somministrato al basale (per almeno 3 giorni consecutivi allo scopo di consentire di stimare un valore medio del punteggio riportato alla domanda 3, necessario per valutare la eleggibilità del paziente e il grado di sintomaticità ai fini della stratificazione) e successivamente alla fine di ogni ciclo, prima dell'inizio del ciclo successivo, in corrispondenza delle visite cliniche.

Definizione di progressione del dolore

Il dolore si definisce in progressione se vi è un aumento di almeno 2 punti rispetto al basale nel punteggio dell'intensità del dolore misurato con la domanda 3 del questionario BPI-SF, confermato alla successiva valutazione prevista dal protocollo, senza una contemporanea riduzione del consumo di analgesici. Un aumento precoce del punteggio BPI-SF entro i primi 2 mesi, se seguito da successiva riduzione, non è preso in considerazione nella determinazione di questo endpoint.

Il tempo alla progressione del dolore è definito come l'intervallo temporale dalla randomizzazione alla data della progressione del dolore, facendo riferimento alla prima registrazione dell'aumento di almeno due punti, non alla data di riconferma.

I pazienti per i quali alla chiusura del database non sia stata riportata progressione del dolore verranno troncati alla data di ultima valutazione del dolore.

Il confronto delle variazioni temporali rispetto al basale della scala del dolore nei due gruppi verrà valutato mediante un modello lineare a effetti misti, con i pazienti come effetto casuale, con covarianza non strutturata dei tempi di rilevazione. Verrà valutata l'interazione tra braccio di trattamento e tempo per riconoscere una diversa dinamica

temporale; in caso di significatività ($P < 0.05$ a due code), si procederà ai confronti ai singoli tempi tra le variazioni medie osservate nei due gruppi.

L'analisi del tempo alla progressione del dolore verrà condotta al momento della analisi finale di sopravvivenza o al momento in cui una eventuale analisi ad interim di sopravvivenza dovesse portare a conclusione dello studio.

Verrà quindi stimata la probabilità cumulativa di progressione del dolore, considerando l'interruzione definitiva del trattamento assegnato e il decesso come eventi competitivi. La significatività statistica verrà stimata mediante il test di Gray.

14.3.7 Tossicità

I pazienti che avranno ricevuto almeno una dose di farmaco saranno eleggibili per l'analisi di tossicità. I dati raccolti mediante i CTCAE verranno confrontati secondo due schemi di analisi: confronto di tutti i gradi e confronto dei gradi severi ($G \geq 2$ vs $G > 2$). Il confronto di tutti i gradi sarà effettuato mediante il test esatto di Wilcoxon-Mann-Whitney; il confronto dei gradi severi mediante test del chi-quadrato o test esatto di Fisher, se appropriato.

La metodologia di analisi statistica dei PRO-CTCAE non è ancora sufficientemente sviluppata e al momento della versione iniziale di questo protocollo si prevede di riportare i dati dei PRO-CTCAE in modo esclusivamente descrittivo. Eventuali modifiche di tale strategia verranno successivamente recepite nel piano statistico dello studio.

16.STUDIO TRASLAZIONALE

Lo scopo dello studio traslazionale è quello di:

- confrontare i livelli di AR-V7 ed AR-full length (AR-fl) analizzati nel sangue periferico e negli esosomi plasmatici
- valutare se esiste una interazione significativa dell'effetto del trattamento (docetaxel vs terapia ormonale) con i livelli basali di AR-V7 e di AR-fl
- valutare il valore prognostico i livelli basali di AR-V7 e di AR-fl
- identificare i cut-off ottimali di AR-V7 e AR-fl rispetto al loro eventuale valore predittivo e prognostico
- monitorare nel tempo, attraverso prelievi seriali, l'andamento dei valori di AR-V7 e AR-fl, per una valutazione dinamica della selezione clonale operata dal trattamento

A tal fine, ad ogni paziente, per tutta la durata dello studio, verranno effettuati prelievi di sangue al basale ed ogni 3 mesi. Il prelievo sarà centrifugato per ottenere plasma e le analisi saranno effettuate per le valutazioni di AR-V7 ed AR-fl parallelamente, sia su RNA germinale (da sangue) che su RNA estratto da esosomi (plasma).

16.1 Modalità di preparazione dei campioni

-Campioni di plasma per farmacogenetica

Saranno prelevati 15 ml di sangue, di cui, 12 ml di sangue in provette con EDTA da 6 ml, e 3 ml di sangue in una provetta con EDTA da 3 ml.

I 12 ml di sangue devono essere centrifugati entro un'ora dal prelievo per 10 minuti a 3000 rpm, al fine di ottenere circa 6 ml di plasma. Immediatamente dopo la centrifugazione, trasferire con attenzione il plasma nella provetta di trasferimento etichettata usando una pipetta automatica tipo Gilson con puntali ad hoc, assicurandosi di non aspirare l'interfaccia contenente i linfociti.

Conservare il plasma così ottenuto in un congelatore da -20 ° o se possibile -80°C, fino alla spedizione al centro di raccolta, che dovrà avvenire in ghiaccio secco.

I 3 ml di sangue invece saranno congelati subito dopo il prelievo a -20°C o se possibile -80°C, fino alla spedizione al centro di raccolta, che dovrà avvenire in ghiaccio secco.

L'RNA verrà estratto da esosomi plasmatici e da sangue periferico e verrà analizzato con la digital droplet PCR.

I campioni saranno inviati ed analizzati presso la *U.O. Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana* (Dr.ssa Marzia del Re), dove verranno svolte le analisi previste dallo studio traslazionale.

17. PROCEDURE DI REGISTRAZIONE, RANDOMIZZAZIONE E RACCOLTA DATI

Le procedure di registrazione, randomizzazione e raccolta dati saranno realizzate presso l'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli.

La registrazione e la randomizzazione devono essere effettuate tramite il sito web della segreteria dello studio (<http://www.usc-intnapoli.net>), attivo tutti i giorni, 24 ore su 24.

Allo scopo di consentire l'utilizzo delle modalità digitali di compilazione dei questionari (dolore, qualità di vita...) previsti nel protocollo, a partire dalle valutazioni basali da effettuare prima della randomizzazione, in questo studio è necessario registrare i pazienti nella fase di screening.

La registrazione avverrà almeno sette giorni prima dell'eventuale randomizzazione al fine di consentire la valutazione del livello di sintomaticità mediante compilazione del BPI-SF da parte dei pazienti (score medio alla domanda 3 del BPI-SF < 4).

La randomizzazione avverrà successivamente una volta che i criteri di inclusione/esclusione potranno essere correttamente valutati e le informazioni necessarie per la stratificazione saranno diventate disponibili. Tale procedura verrà gestita mediante una procedura di minimizzazione che include come categorie di stratificazione il precedente trattamento (abiraterone o enzalutamide), il livello di sintomaticità (asintomatico [score medio 0-1 alla domanda 3 del BPI-SF]) o paucisintomatico [score medio 2-3 alla domanda 3 del BPI-SF]); la durata della precedente terapia ormonale (> 0 < 9 mesi), e il centro. Sarà disponibile sul web una procedura di raccolta elettronica dei dati. L'accesso a tale procedura, attraverso il sito <http://www.usc-intnapoli.net>, è disponibile 24 ore su 24.

Recapiti per la registrazione e la randomizzazione:

Unità Sperimentazioni Cliniche

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Napoli

<http://www.usc-intnapoli.net>

18. INFORMAZIONE DEI PAZIENTI E RICHIESTA DI CONSENSO

- Prima della registrazione, tutti i pazienti potenzialmente eleggibili dovranno ricevere le informazioni complete sullo studio.
- Per poter essere registrati sarà necessario che i pazienti diano il consenso alla trattazione dei dati personali in forma anonima ed aggregata, ai sensi della legge 196/2003.

19. PROCEDURE PER LA TUTELA DELLA PRIVACY

Allo scopo di tutelare la *privacy* delle pazienti inserite nello studio si stabilisce quanto segue:

- Il Centro di coordinamento, che ha la responsabilità centralizzata delle procedure di registrazione, randomizzazione, raccolta e gestione dei dati, non fornirà ad altri i nominativi delle pazienti inseriti nello studio, tranne che agli Enti pubblici previsti dalla normativa vigente per finalità ispettive e di controllo (Ministero della Sanità, Comitati Etici);
- Successivamente alla registrazione verrà assegnato ai pazienti un codice numerico identificativo univoco (dal momento che ad ogni paziente inserito nello studio corrisponderà un numero progressivo) che verrà riportato insieme al codice identificativo del centro nella intestazione di tutte le schede raccolta dati (che potranno quindi essere inviate per fax) e che verrà utilizzato per tutte le comunicazioni riguardanti la singola paziente;

Una lista di decodifica del codice paziente esisterà esclusivamente presso i singoli centri partecipanti e presso la Segreteria dello studio.

20. ASPETTI AMMINISTRATIVI

- Si tratta di uno studio spontaneo, non sponsorizzato dalle aziende farmaceutiche produttrici dei farmaci in sperimentazione.
- L'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli è responsabile del coordinamento dello studio, dell'assegnazione al trattamento, della raccolta dei dati clinici, del monitoraggio centrale e periferico e della farmacovigilanza.
- La polizza assicurativa a copertura di possibili danni derivanti ai pazienti dallo studio verrà stipulata, prima dell'inizio dell'arruolamento, in accordo con la normativa vigente, dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.

21. FARMACI IN STUDIO

Tutti i farmaci in studio sono approvati dal SSN per il trattamento del carcinoma della prostata. Poiché le dosi previste per ciclo sono uguali a quelle utilizzate come terapia standard non vi è aggravio di spesa per il SSN.

22. RECAPITI UTILI

Ricercatori Principali

Orazio Caffo orazio.caffo@apss.tn.it

Gaetano Facchini gafacchi@libero.it

Francesco Perrone f.perrone@istitutotumori.na.it

Sandro Pignata s.pignata@istitutotumori.na.it

Centro di coordinamento

Unità Sperimentazioni Cliniche

Istituto Nazionale Tumori Fondazione G.Pascale IRCCS

Dr.ssa Clorinda Schettino c.schettino@istitutotumori.na.it

Federika Crudele, Manuela Florio, Giovanni de Matteis

<https://www.usc-innapoli.net>

e-mail: datamanager@istitutotumori.na.it

telefono: 081-5903571 fax: 081-7702938

tutti i giorni lavorativi (escluso il sabato) ore 9.30 – 15.00

Responsabile Statistico

Prof. Ciro Gallo ciro.gallo@unicampania.it

Statistica Medica

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

23. BIBLIOGRAFIA

1. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al: Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 34:1402-18, 2016
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-47, 2009
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-12, 2004
4. Ryan CJ, Molina A, Griffin T: Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 368:1458-9, 2013
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:152-60, 2015
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424-33, 2014
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al: Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 71:151-154, 2017
8. Antonarakis ES, Nakazawa M, Luo J: Resistance to androgen-pathway drugs in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:2234, 2014
9. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al: Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2:1441-1449, 2016
10. Caffo O, Lunardi A, Trentin C, et al: Optimal Sequencing of New Drugs in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Dream or Reality? *Curr Drug Targets* 17:1301-8, 2016
11. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al: Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 23:2943-7, 2012
12. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al: Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol*, 2017
13. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028-38, 2014

14. Del Re M, Biasco E, Crucitta S, et al: The Detection of Androgen Receptor Splice Variant 7 in Plasma-derived Exosomal RNA Strongly Predicts Resistance to Hormonal Therapy in Metastatic Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 71:680-687, 2017
15. Seitz AK, Thoene S, Bietenbeck A, et al: AR-V7 in Peripheral Whole Blood of Patients with Castration-resistant Prostate Cancer: Association with Treatment-specific Outcome Under Abiraterone and Enzalutamide. *Eur Urol* 72:828-834, 2017
16. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, et al: Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 41:280-7, 2005
17. Gray RJ: A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk., 1988
18. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al: Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 34:557-65, 2016
19. Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E, et al: A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 65:87-92, 1996

Coordinatore dello studio

Dr. Clorinda Schettino

Data

24. FLOW CHART

PROCEDURE DI STADIAZIONE E FOLLOW-UP

Valutazione/procedura	Screening pre-random (entro le 2 settimane precedenti la randomizzazione, salvo indicazione differente)	Settimanale fino alla fine della settimana 18 (per i primi 200 pazienti)	Alla fine di ogni ciclo, prima del successivo	Mensile	Dopo 2, 4 e 6 mesi e poi ogni 3 mesi
Esame clinico (incluso peso e altezza)	X		X		X
Performance status	X		X		X
BPI-SF	X	X			X
Uso di analgesici	X		X		X
ECG	X				X
Ecocardio per FEVS	X				
Emocromo con formula e piastrine	X		X (settimanale nel braccio docetaxel)		
Testosteronemia AST, ALT, Proteine totali, Albumina, Bilirubinemia, ALP, LDH Creatininemia, Azotemia, Glicemia, Uricemia, Elettroliti sierici(K,Na,Ca) Esame delle urine	X		X		
CTCAE	X		X		
PSA	X			X	

Studio multicentrico randomizzato di fase III: Docetaxel vs ormonoterapia come trattamento di seconda linea in pazienti asintomatici o oligosintomatici con tumore della prostata metastatico, resistente alla castrazione, in progressione dopo terapia con abiraterone o enzalutamide

Meet-Uro 4
Versione 0
22 Febbraio 2018

Valutazione/procedura	Screening pre-random (entro le 2 settimane precedenti la randomizzazione, salvo indicazione differente)	Settimanale fino alla fine della settimana 18 (per i primi 200 pazienti)	Alla fine di ogni ciclo, prima del successivo	Mensile	Dopo 2, 4 e 6 mesi e poi ogni 3 mesi
TC con mdc torace addome e pelvi (se allergia al mdc RMN addome e pelvi e TC senza mdc torace)	X (entro le 4 settimane precedenti la randomizzazione)				X
Scintigrafia ossea	X (entro le 4 settimane precedenti la randomizzazione)				X
PRO-CTCAE	X		X		
EORTC C30 e PR25	X	X			X
EQ5D	X				X

25. APPENDICE 1

VARIABLE	PWG3
<p><u>BLOOD BASED</u> PSA</p>	<p>Obtain sequence of rising values at a minimum of 1-week intervals</p> <p>1.0 ng/mL is the minimal starting value if confirmed rise is only indication of progression unless pure small-cell carcinoma</p> <p>Estimate pretherapy PSADT if at least three values available > 4 weeks apart</p>
<p><u>IMAGING</u> Nodes</p>	<p>Nodal progression sufficient for trial entry independent of PSA</p> <p>Measurable lesions not required for entry</p> <p>Modified RECIST 1.1 criteria, separate pelvic and extrapelvic disease, up to five nodal lesions total recorded</p> <p>Previously normal (≤ 1.0-cm) lymph nodes must have grown by ≥ 5 mm in the short axis from baseline or nadir and be ≥ 1.0 cm in the short axis to be considered to have progressed</p> <p>If the node progresses to ≥ 1.5 cm in the short axis, it is measurable; nodes that have progressed to 1.0 to less than 1.5 cm are pathologic, subject to clinical discretion, and nonmeasurable.</p> <p>For existing pathologic adenopathy, progression is defined per RECIST 1.1</p> <p>Record presence of nodal and/or visceral disease separately</p> <p>Nodal sites:</p> <p>Locoregional: pelvic only</p> <p>Extrapelvic: retroperitoneal, mediastinal, thoracic, or other</p>
<p>Viscera</p>	<p>Visceral progression sufficient for trial entry independent of PSA, but recorded separately by site of spread (lung, liver, adrenal, CNS); up to five lesions per site of spread.</p> <p>Measurable lesions not required for entry</p> <p>Use RECIST to record visceral lesions as target or nontarget</p> <p>Record presence of nodal and/or visceral disease separately V</p> <p>Visceral sites: lung, liver, adrenal, CNS</p>

Prostate/prostate bed (primary site)	Record prior treatment of primary tumor Perform direct pelvic imaging (CT, MRI, PET/TC, endorectal MRI, transrectal ultrasound, to document presence or absence of disease.
Bone	Two new lesions Confirm ambiguous results by other imaging modalities (eg, CT or MRI) , but only positivity on the bone scan defines metastatic disease to bone
Other sites of disease	Patients with treated epidural lesions and no other epidural progression are eligible
Type of progression at trial entry	Report separately: PSA only Bone only ± nodal disease Nodal disease only (no bone disease present) Visceral (lung, liver, adrenal, CNS) disease (± other sites) Record new lesions and site of new lesions v growth of pre-existing lesions, or both
<u>Other markers</u> Patient reported outcomes	For pain palliation analyses, presence of clinically meaningful pain at baseline (eg ≥4 on a 10-point intensity scale) is a prerequisite; for a pain progression analyses, patients may have any level of pain at baseline, including no pain

ABBREVIATIONS: CT, COMPUTED TOMOGRAPHY; MRI, MAGNETIC RESONANCE IMAGING; PCWG3, PROSTATE CANCER CLINICAL TRIALS WORKING GROUP 3; PET, POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY; PSA, PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN; PSADT, PSA DOUBLING TIME; RECIST, RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS.

26. APPENDICE 2

Analgesic Quantification Algorithm (AQA)

AQA Score	Description
0	No analgesic
1	Non-opioid analgesics
2	Weak opioids*
3	Strong opioids ≤ 75 mg OME per day
4	Strong opioids >75 – 150 mg OME per day
5	Strong opioids >150 – 300 mg OME per day
6	Strong opioids >300 – 600 mg OME per day
7	Strong opioids >600 mg OME per day

* For example, codeine and tramadol.

AQA = Analgesic Quantification Algorithm; OME = oral morphine equivalent.