

**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

**Principali Investigatori**

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

## 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] v4.0) 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 10<sup>9</sup> /l
  - Conta piastrinica <100 x 10<sup>9</sup> /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.4.0)
- 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 PCWG3, 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 m.d.c. (se allergica al m.d.c. RMN addome e pelvi e TC Torace senza m.d.c.)
- 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 m.d.c) 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 4.0, del 14 Giugno 2010 ([http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_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](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 m.d.c. (se allergica al m.d.c.: RMN addome e pelvi e TAC torace senza m.d.c.)
- Scintigrafia ossea

Le risposte obiettive nei tessuti molli saranno categorizzate secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1

Le risposte obiettive nelle lesioni ossee saranno categorizzate secondo i criteri riportati dal PCWG3.



## 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).

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

## 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.