

SINOSSI DELLO STUDIO

TITOLO	Sequenza ottimale di ormonoterapia in pazienti con carcinoma mammario metastatico ricadute dopo terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi: studio randomizzato tra due diverse sequenze di terapia endocrina. (Studio OPTIMA)
EUDRACT N.	2012-001028-36
COORDINAMENTO E RESPONSABILE DELLO STUDIO	Centro Coordinatore: U.O. Di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara Responsabile scientifico: Dr. Antonio Frassoldati
SPONSOR	AIFA
TIPOLOGIA DELLO STUDIO	Fase III, randomizzato
POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO	Donne in postmenopausa, affette da carcinoma della mammella metastatico ormonoresponsivo, ricadute dopo terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi
OBIETTIVO DELLO STUDIO	Valutare l'efficacia ed il costo di due sequenze di terapia ormonale per la prima e per le successive linee di terapia
ABSTRACT	<p>La terapia ormonale (HT), dato il favorevole indice terapeutico rispetto alla chemioterapia (CT), è considerata il trattamento standard per il cancro al seno metastatico ER-positivo. Nelle donne in postmenopausa, i farmaci più utilizzati sono gli inibitori delle aromatasi (IA), ma il loro crescente impiego nel trattamento adiuvante fa scaturire domande su quale sia la strategia ottimale nell'approccio terapeutico successivo. I dati disponibili suggeriscono che exemestane (EXE), fulvestrant (FUL) e tamoxifene (TAM) sono tutti in grado di fornire un beneficio clinico (CB) significativo in pazienti in cui sia fallito il trattamento adiuvante con HT. Nessuno studio indica chiaramente la superiorità di una di queste opzioni, anche se, in 1° linea (studio FIRST), è stato riportato un miglioramento del TTP e CB di FUL 500 mg vs AI. Per le 2° e 3° linee, l'evidenza è ancora incerta. FUL dopo AI ha ottenuto un CB nel 20-60% dei casi con un tempo alla progressione di circa 6 mesi. Nello studio EFECT, FUL e EXE hanno mostrato un simile tasso di risposta complessiva (7,4% vs 6,7%), di CB (32,2% vs.31.5%) e una simile durata mediana di CB (9,3 vs 8,3 mesi). Sulla base dei dati disponibili, la sequenza più razionale dopo terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi non steroidei (NSAI) è EXE-FUL-TAM (EFT) o FUL-EXE-TAM-(FET).</p> <p>I dati preclinici suggeriscono che la sequenza HT potrebbe influenzare l'insorgenza di resistenza endocrina. Tuttavia, il vantaggio di una sequenza dovrebbe essere bilanciato dal costo. Tenendo conto di un tasso di abbandono del 50% per ogni linea di HT, una durata mediana della risposta di circa 8, 4 e 3 mesi</p>

	<p>rispettivamente per la prima, seconda e terza linea di HT, e considerando i costi diretti di EXE, TAM e FUL, e la durata dei brevetti dei tre farmaci, si può stimare che per ogni 100 pazienti, il costo della sequenza EFT è di circa 170.000 €, contro i circa 400.000 euro per la sequenza FET. Pertanto, la sequenza FET può essere giustificata solo se in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di tutta la sequenza e il tempo alla chemioterapia (TTC) o se in grado di prolungare la sopravvivenza globale. Questo studio mira a valutare il rapporto costo-efficacia delle due sequenze, in pazienti con carcinoma mammario metastatico ricadute dopo terapia adiuvante con NSAI. L'endpoint primario dello studio è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) globale di tutta la sequenza. Saranno valutati anche il tempo di chemioterapia (TTC), la sopravvivenza complessiva (OS) e i costi dei trattamenti. La sequenza più costosa, FET, sarà considerata più efficace (ed economicamente giustificata) se sarà osservato un aumento del 35% nella PFS rispetto alla sequenza EFT.</p>
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Pazienti in postmenopausa, ricadute dopo trattamento adiuvante con inibitori delle aromatasi vengono randomizzate ad una delle seguenti sequenze di terapia ormonale: BRACCIO A: EFT BRACCIO B: FET</p>
CENTRI IMPLICATI NELLO STUDIO	<p>Lo studio sarà condotto presso numerose strutture oncologiche italiane, soprattutto delle Regioni Emilia-Romagna, Piemonte, Sardegna, Lombardia, Liguria, Sicilia</p>
CRITERI DI ELEGGIBILITA'	<ul style="list-style-type: none">- Stato menopausale (amenorrea da almeno 1 anno, o livelli di FSH ed E2 entro i limiti della post menopausa)- Carcinoma mammario metastatico non trattato per la malattia avanzata- Tumore sensibile agli ormoni (definito come ER> 10% da IIC e / o PgR> 10%, determinato sul tumore primario o su una lesione metastatica)- Tumore HER2 negativo (definito come IIC 0-1, o 2 con HER2/CEP17 FISH-test superiore a 2.2, o soltanto come HER2/CEP17 FISH-test superiore a 2,2)- Lesioni misurabili o non misurabili, senza segni clinici di una rapida evoluzione della malattia o di pericolo di vita- Assenza di malattia in rapida progressione, definita come recidiva entro 6 mesi dalla diagnosi iniziale, pericolo di vita, esteso coinvolgimento viscerale, o l'aspettativa di vita non superiore a 3 mesi- Precedente terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi (anastrozolo o letrozolo) per almeno 3

	<p>anni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normali funzionalità d'organo e di midollo - ECOG PS 0-1 - Capacità di deglutire e assumere farmaci per via orale - Consenso informato scritto
TRATTAMENTI	<p><u>BRACCIO A: EFT</u> Exemestane = 25 mg al giorno, seguito, al momento della prima progressione, da fulvestrant 500 mg q 28 giorni, (con una dose ulteriore di 500 mg 14 giorni dopo la prima somministrazione), seguito, al momento di un'ulteriore progressione, da Tamoxifene 20 mg al giorno</p> <p><u>BRACCIO B: FET</u> Fulvestrant = 500 mg q 28 giorni, (con una dose ulteriore di 500 mg 14 giorni dopo la prima somministrazione), seguita, al momento della prima progressione da Exemestane 25 mg al giorno, seguito, al momento di un'ulteriore progressione, da Tamoxifene 20 mg al giorno</p>
WORKUP DELLO STUDIO	<p><u>A 4 settimane dalla prima dose:</u> consenso informato, stadiazione radiologica della malattia, biopsia delle metastasi (opzionale)</p> <p><u>A 2 settimane dalla prima dose:</u> storia medica, ECOG/PS, esame fisico e segni vitali, trattamenti concomitanti, esami ematochimici, analisi delle urine, ECG, randomizzazione</p> <p><u>Giorno 1:</u> inizio trattamento</p> <p><u>Ogni 4 settimane:</u> esame fisico, ECOG/PS, segni vitali, registrazione AE/SAE, registrazione dei trattamenti, somministrazione delle terapie</p> <p><u>Ogni 12 settimane:</u> rivalutazione radiologica della malattia, esami ematochimici</p> <p><u>Al momento della progressione:</u> TAC torace/addome, scintigrafia ossea, esami ematochimici, analisi delle urine, ECG</p> <p><u>Al termine dello studio (indicazione per inizio chemioterapia) o all'uscita dallo studio:</u> TAC torace/addome, scintigrafia ossea, esame fisico, registrazione AE/SAE, registrazione trattamenti concomitanti, esami ematochimici, analisi delle urine, ECG</p>
ENDPOINT DELLO STUDIO	<p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sopravvivenza globale libera da progressione (PFS) delle due sequenze ormonali, misurato come somma dell'intervallo tra la prima somministrazione di ciascun farmaco e la valutazione obiettiva della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa. Sarà confrontata la PFS globale in ogni gruppo. <p>Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS di ciascun farmaco - tempo mediano alla progressione all'interno di ogni sequenza e per ogni agente ormonale somministrato

	<ul style="list-style-type: none">- OS (sopravvivenza globale)- TTC (tempo alla chemioterapia)- profilo di sicurezza delle due sequenze- costo delle due sequenze
DIMENSIONE DEL CAMPIONE E CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p><u>Endpoint primario.</u> Il presente RCT (Randomized Clinical Trial) ha lo scopo di valutare quale delle due sequenze di terapia ormonale in esame sia più vantaggiosa. Il calcolo della dimensione del campione è stato effettuato in base al PFS globale (definito come la somma dei singoli PFS per ogni linea di terapia) dell'intera sequenza ormonale. Per definire la dimensione del campione sono state fatte le seguenti ipotesi:</p> <ol style="list-style-type: none">1) la percentuale di pazienti trattate in prima linea con ormonoterapia per il carcinoma mammario metastatico che possono essere trattate con una seconda linea ormonale è di circa 50%, e con una terza linea ormonale un ulteriore 50%, cioè se su 100 pazienti che ricevono prima linea ormonale, 50 potranno ricevere una seconda linea e 25 una terza linea;2) il costo stimato per 100 pazienti inserite nel braccio A (Exemestane, Fulvestrant, Tamoxifen - EFT) è 171.600 Euro, sulla base di 64.000 Euro per la prima linea (100 pazienti), 106.500 euro per la seconda linea (50 pazienti) e 1100 euro per la terza linea (25 pazienti).3) la stima dei costi per il trattamento di 100 pazienti inserite nel braccio B (Fulvestrant-Exemestane-Tamoxifene - FET) è 400.500 Euro, in base ai costi di 383.400 Euro per la prima linea (100 pazienti), 16.000 Euro per la seconda linea (50 pazienti) e 1100 per la terza linea (25 pazienti). <p>Considerando le diverse risorse necessarie per le due sequenze ormonali, se la stima globale di PFS nel braccio A (EFT) è di 15 mesi (sulla base di un tempo mediano alla progressione di circa 8 mesi con exemestane prima linea, 4 mesi con fulvestrant seconda linea e 3 mesi con tamoxifene terza linea), la sequenza ormonale prevista nel braccio B (FET) sarà considerata più vantaggiosa rispetto alla sequenza del del braccio A nel caso in cui la PFS globale risulti superiore a 19,8 mesi, vale a dire un aumento del 35% del PFS globale.</p> <p>Per osservare una differenza significativa nel PFS globale, con errore alfa = 0,05 ed errore beta = 0,20, devono essere arruolate nello studio 483 pazienti, per 348 eventi. Considerando un drop-out del 10%, saranno arruolate 530 pazienti (265 pazienti in ciascun braccio). Il confronto tra i PFS globali sarà effettuato con il calcolo del HR per PFS (il rapporto tra il tasso di rischio di eventi in seguito al trattamento del Braccio A e il tasso di rischio di eventi in seguito al trattamento del braccio B). Tutti i pazienti</p>

	<p>verranno analizzati sia secondo intention-to-treat sia per-protocol. HR per PFS sarà stimato secondo il modello di Cox (con il log-rank test a 2-code), e saranno segnalati i relativi intervalli di confidenza del 90%. Verranno forniti anche le stime e gli intervalli di confidenza per il rischio e le curve di incidenza cumulativa nei due bracci di trattamento.</p> <p><u>Endpoint secondari.</u> Verrà costruita una tabella riassuntiva per il primo ed i successivi trattamenti, con frequenze e rischi di recidiva, morti e tossicità. Sarà calcolato il tempo alla chemioterapia (TTC, definito come intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di prima somministrazione di chemioterapia in ogni paziente). Saranno calcolati gli intervalli di confidenza anche per il rischio relativo, e l'incidenza cumulativa. I gruppi verranno confrontati utilizzando il log-rank test.</p>
DURATA DELLO STUDIO	<p>I centri oncologici partecipanti trattano almeno 300 nuovi casi di cancro al seno ogni anno e seguono circa 3000 pazienti nei dieci anni successivi alla diagnosi. Se il tasso di recidiva è di 1-2% per anno, possiamo stimare che ogni centro tratterà, ogni anno, circa 50 pazienti che sviluppano metastasi, il 50% dei quali potenzialmente arruolabili nello studio. Sulla base della competenza stimata di ciascun Centro, i 530 pazienti saranno arruolati in 18 mesi. Ogni paziente sarà poi seguito fino alla morte, per una durata totale dello studio di 3 anni.</p>