

SINOSI DELLO STUDIO

EUDRACT NUMBER: 2009-013540-36

Titolo del protocollo:

Studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia dell'aggiunta del cisplatino alla terapia con sola gemcitabina nel trattamento di prima linea di pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIB – IV

Acronimo:

MILES-3 (Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Studies)

Promotore non-profit:

Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Supporto economico per il coordinamento:

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Ricerca Indipendente 2008 – Codice FARM8KAJZK

Comitato Scientifico:

Dr. Cesare Gridelli	Unità Operativa di Oncologia Medica Azienda Sanitaria Moscati (AV)
Dr. Francesco Perrone	Unità Sperimentazioni Cliniche Istituto Nazionale Tumori di Napoli
Prof. Ciro Gallo	Cattedra di Statistica Medica Seconda Università di Napoli

Centro coordinatore:

Unità Sperimentazioni Cliniche
Istituto Nazionale Tumori di Napoli
Dr. Alessandro Morabito

Comitato Etico Coordinatore:

Istituto Nazionale Tumori, Napoli

Protocollo Finale: 17 Giugno 2009

Obiettivo primario

Confrontare in termini di **sopravvivenza globale** la polichemioterapia con cisplatino e gemcitabina con la mono-chemioterapia con gemcitabina, in pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule, candidati a trattamento chemioterapico di prima linea.

Obiettivi secondari

Confrontare la polichemioterapia con cisplatino e gemcitabina con la mono-chemioterapia con gemcitabina in termini di:

- tossicità del trattamento
- sopravvivenza libera da progressione
- qualità di vita
- risposte obiettive.

Disegno dello studio

Studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto. I pazienti eleggibili verranno randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento standard (gemcitabina) o al trattamento sperimentale (gemcitabina + cisplatino).

Il disegno di studio è basato su un confronto di superiorità in termini di sopravvivenza globale. Lo studio è disegnato per avere una potenza dell'80% nell'identificare un hazard ratio pari a 0.75, che corrisponde approssimativamente ad un incremento della sopravvivenza mediana da 32 a 43 settimane, ovvero a un incremento della proporzione di pazienti vivi a 1 anno dal 32% al 43%. Con errore alfa bilaterale 0.05, sono richiesti 381 eventi (decessi) e si prevede di arruolare 480 pazienti.

Criteri di inclusione

- Diagnosi citologica o istologica di CPNPC.
- Stadio di malattia IV o IIIB (purché con metastasi ai linfonodi sovraclaveari o con versamento pleurico).
- Età ≥ 70 anni.
- Performance status 0-1 secondo ECOG.
- Pazienti alla prima diagnosi o con recidiva dopo chirurgia primaria.
- Almeno una lesione target o non target secondo i criteri RECIST.
- Aspettativa di vita di almeno 3 mesi.
- Neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$, emoglobina ≥ 10 g/dl.
- Creatinemia < 1.5 volte il valore massimo normale.
- AST e/o ALT ≤ 2.5 volte il valore massimo normale o ≤ 5 volte il valore massimo normale in presenza di metastasi epatiche.

- Bilirubinemia ≤ 1.5 volte il valore massimo normale.
- Consenso informato scritto.

B. Criteri di esclusione

- Performance status (ECOG) ≥ 2 .
- Precedente terapia medica antineoplastica per la malattia metastatica. (NB.: la precedente terapia medica adiuvante è permessa, purché terminata da almeno 1 anno. Sono anche permesse una precedente chirurgia e radioterapia locale).
- Precedente o concomitante neoplasia maligna (escluso il carcinoma cutaneo baso o spinocellulare, il carcinoma in situ della cervice uterina, purché adeguatamente trattati e il carcinoma della prostata resecato con PSA nella norma) diagnosticata nei 5 anni precedenti alla data di registrazione.
- Pazienti con compressione midollare o metastasi cerebrali sintomatiche. (NB.: sono eleggibili i pazienti portatori di metastasi cerebrali o di compressione midollare purché asintomatiche, anche dopo trattamento chirurgico o radiante. La terapia medica con antiedemigeni o antiepilettici, successiva a trattamenti chirurgici o radianti, non costituisce motivo di esclusione).
- Pregresso infarto del miocardio (se diagnosticato nei 12 mesi precedenti la randomizzazione).
- Presenza di patologie sistemiche non adeguatamente trattate (incluse infezioni attive, patologie significative cardiovascolari, epatiche, renali o metaboliche) che a giudizio del medico rendano non praticabile il trattamento chemioterapico.
- Ipersensibilità nota o sospetta ad uno dei farmaci in studio.
- Impossibilità a garantire il follow-up.
- Incapacità a fornire un consenso informato.

Schemi di trattamento in studio

A. Gemcitabina, 1200 mg/m^2 , giorni 1 e 8 ogni 3 settimane, per 6 cicli.

B. Gemcitabina, 1000 mg/m^2 , giorni 1 e 8 + Cisplatino, 60 mg/m^2 , giorno 1 ogni 3 settimane, per 6 cicli.

Metodologia di valutazione dei risultati

Tossicità

La tossicità del trattamento e gli eventi avversi verranno codificati secondo i 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/About.html>).

Risposte

La risposte saranno valutate in accordo ai criteri RECIST versione 1.1 del 2009

Qualità di vita

Verranno adoperati i questionari EORTC QLQ C30 e LC13. I questionari verranno somministrati prima della randomizzazione (basale), prima del giorno 8 del primo ciclo, prima dei giorni 1 e 8 del 2 ciclo e prima del giorno 1 del 3° ciclo.

Coordinamento dello studio, analisi statistica

Le attività di coordinamento dello studio, randomizzazione, raccolta dati e analisi saranno svolte dall'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.

L'analisi statistica sarà realizzata dalla Cattedra di Statistica Medica della Seconda Università degli Studi di Napoli.

Aspetti amministrativi e proprietà dei dati

Lo studio è promosso dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Unità Sperimentazioni Cliniche che riveste il ruolo di promotore non-profit. Lo studio riveste carattere multicentrico e verrà effettuato in collaborazione con 80 centri oncologici italiani coordinati dalla Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto. Lo studio verrà condotto in accordo con la normativa vigente e nel rispetto delle norme di buona pratica clinica e dei principi della dichiarazione di Helsinki.

La proprietà intellettuale dei dati per fini scientifici e/o didattici in congressi, convegni e seminari, nonché inerenti la pubblicazione dei risultati stessi per fini scientifici, è dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli.