

SINOSI DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio

- Il presente studio mira a confrontare l'attività (in termini di risposte obiettive) di uno schema di chemioterapia (cisplatino in associazione ad etoposide) basato sul "*toxicity – adjusted dosing*", con uno schema di chemioterapia contenente i medesimi farmaci a dosi standard, nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da microcitoma polmonare avanzato.
- Obiettivo primario sul quale è dimensionato lo studio è il confronto tra le due modalità di trattamento in termini di risposte obiettive. Altri obiettivi dello studio sono la descrizione della fattibilità dello schema di "*toxicity – adjusted dosing*", in termini di livelli di dose e di tossicità, nonché il confronto tra le due modalità di trattamento in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.
- Nell'ambito della valutazione della tossicità, verrà descritto per ciascuno dei bracci il trattamento dell'anemia con darbepoetin alfa, in termini di pazienti che necessitano il trattamento, andamento nel tempo dei livelli di emoglobina, numero di trasfusioni richieste, compliance alla chemioterapia.

Disegno dello studio

Lo studio prevede l'assegnazione dei pazienti al braccio standard (dosi fisse) o al braccio sperimentale (dosi aggiustate sulla tossicità)

Viene utilizzato un disegno per studi di fase 3 basato sui seguenti parametri:

- Percentuale di risposte obiettive attese nel braccio standard $\leq 60\%$
- Percentuale di risposte obiettive auspiccate nel braccio sperimentale $\geq 80\%$
- Errore α (probabilità di considerare erroneamente il trattamento attivo): 0.05
- Potenza ($1-\beta$): 80%

Con tali parametri, lo studio richiede l'accrual di complessivi **160 pazienti**.

Criteri di inclusione

- Diagnosi citologica o istologica di microcitoma polmonare.
- Stadio di malattia esteso (secondo la classificazione VALG – vedi appendice).
- Almeno una lesione target.
- Performance status (ECOG) 0 - 1
- Età < 70 anni.
- Sono eleggibili i pazienti portatori di metastasi cerebrali purché le metastasi siano asintomatiche
- Sono eleggibili i pazienti precedentemente trattati con radioterapia purché siano passate almeno 4 settimane dal completamento della radioterapia
- Consenso informato scritto

Criteri di esclusione

- Precedente chemioterapia.
- Precedente o concomitante neoplasia maligna (escluso il carcinoma cutaneo baso o spinocellulare e il carcinoma *in situ* della cervice uterina, purché adeguatamente trattati).
- Neutrofili < 1.500/mm³ o piastrine < 100.000/mm³ o emoglobina < 10 g/dl.
- Creatininemia > 1.5 volte il valore massimo normale.
- GOT e/o GPT >2.5 volte il valore massimo normale e/o bilirubinemia >1.5 volte il valore massimo normale in assenza di metastasi epatiche.
- GOT e/o GPT >5 volte il valore massimo normale e/o bilirubinemia >3 volte il valore massimo normale in presenza di metastasi epatiche.
- Altre patologie concomitanti che a giudizio del clinico controindicano i farmaci in studio e/o la modalità di incremento della dose prevista nel braccio sperimentale.
- Ipersensibilità a darbepoetin alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipertensione non controllata.
- Incapacità a fornire un consenso informato.
- Impossibilità a garantire il follow-up.

Trattamenti sperimentali in studio

Braccio standard:

Cisplatino + etoposide

Dosi standard

Cisplatino 80 mg/mq giorno 1 + etoposide 100 mg/mq giorni 1,2,3 ogni 21 giorni per 6 cicli

Braccio sperimentale:

Cisplatino + etoposide

TAD (toxicity – adjusted dosing)

Starting dose: Cisplatino 80 mg/mq giorno 1 + etoposide 100 mg/mq giorni 1,2,3 ogni 21 giorni per 6 cicli

Dosi ai cicli successivi: vedi paragrafo *Criteri di riduzione ed incremento della dose*

Criteri di modifica della dose dei farmaci sperimentali (toxicity – adjusted dosing):

Il primo ciclo, nel braccio sperimentale, viene somministrato alle dosi specificate nel paragrafo precedente (*starting dose*).

Se durante il primo ciclo non si verifica neutropenia di grado 2 o superiore (neutrofili < 1500), al ciclo successivo le dosi dei farmaci chemioterapici, in assenza di altre tossicità significative, vengono incrementate secondo i criteri dettagliati nel protocollo.

In maniera analoga, se durante i cicli successivi il paziente continua a non registrare neutropenia di grado 2 o superiore, al ciclo successivo le dosi dei farmaci, in assenza di altre tossicità significative, vengono ulteriormente incrementate secondo i criteri dettagliati nel protocollo.

Il protocollo contiene un dettaglio completo dei criteri di modifica della dose dei farmaci sperimentali (vedi paragrafo *Criteri di riduzione ed incremento della dose*).

Criteri di somministrazione della darbepoetin alfa:

- La somministrazione di darbepoetin alfa deve avvenire per via sottocutanea, in caso di anemia (concentrazione di emoglobina ≤ 11 g/dl).
- La darbepoetin alfa verrà somministrata alla dose di 6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso corporeo (pari a 500 mcg per un paziente di circa 75 kg) ogni 3 settimane.
- In tutti i bracci di trattamento, la terapia con darbepoetin alfa deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.
- Il livello di emoglobina non deve superare 13 g/dl. Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% in modo da mantenere l'emoglobina a tale livello. Se necessario, si può effettuare un'ulteriore riduzione del dosaggio per far sì che il livello dell'emoglobina non superi i 13 g/dl. Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

Valutazione della tossicità

La tossicità del trattamento e gli eventi avversi vengono codificati secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3.0 del National Cancer Institute (NCI). I CTCAE sono allegati al protocollo.

Stadiazione e valutazione della risposta

Gli esami per la valutazione strumentale della malattia verranno eseguiti prima dell'inizio del trattamento, dopo il terzo ciclo di trattamento, dopo il sesto ciclo di trattamento e successivamente dopo 8 settimane. I pazienti che non completeranno i sei cicli di trattamento chemioterapico eseguiranno gli esami per la valutazione strumentale al termine del trattamento e successivamente dopo 8 settimane.

La risposta obiettiva verrà valutata secondo i criteri RECIST. Tali criteri sono allegati al protocollo, che contiene peraltro un paragrafo di *Valutazione della risposta*.

Registrazione, randomizzazione e raccolta dei dati

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

La randomizzazione centralizzata sarà accessibile on-line (al sito www.usc-intnapoli.net) o per via telefonica (0815903571). La randomizzazione verrà effettuata applicando una procedura di minimizzazione. Le variabili considerate come strati saranno: centro, sesso e performance status.

L'analisi dei dati verrà condotta in collaborazione con la Cattedra di Statistica Medica della Seconda Università di Napoli.

Aspetti amministrativi e proprietà dei dati

- Lo studio è promosso dall'Istituto Nazionale Tumori per lo Studio e la Cura dei Tumori – Fondazione G.Pascale di Napoli, che riveste il ruolo di promotore non-profit.
- Lo studio riveste carattere multicentrico e verrà effettuato in collaborazione con altri centri oncologici italiani coordinati dall'Unità Sperimentazioni Cliniche del suddetto 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.
- Lo studio è supportato da Amgen grazie a un contratto tra Istituto Nazionale Tumori di Napoli e Amgen, che verrà sottoscritto immediatamente dopo l'approvazione del Comitato Etico Coordinatore.
- Il contratto prevede un supporto economico che verrà utilizzato dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli per le spese relative alla effettuazione dello studio (produzione protocollo e CRF, polizza assicurativa specifica per lo studio, monitoraggio, raccolta dati, farmacovigilanza, analisi, pubblicazione, ecc...).
- 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.