

SINOSSI DELLO STUDIO

PON-PC-02 – Versione n°1 del 02/02/2010

Titolo dello studio	Sospensione dell'androgeno deprivazione vs mantenimento e chemioterapia intermittente vs continua nel trattamento del paziente con carcinoma prostatico resistente alla castrazione chimica
----------------------------	---

Definizione del tipo di studio	Studio prospettico multicentrico randomizzato di fase III
---------------------------------------	---

Criteri di eleggibilità	<ol style="list-style-type: none">1. Adenocarcinoma della prostata confermato istologicamente o citologicamente con evidenza clinica o radiologica di malattia metastatica;2. Malattia metastatica resistente alla castrazione chimica in presenza di livelli di testosterone < 50 ng/mL, eleggibile a chemioterapia di I linea con Docetaxel. La condizione di malattia resistente alla castrazione è definita come progressione di malattia in corso di trattamento con LHRH-analoghi o in corso di blocco androgenico totale (LHRH-analoghi in associazione ad antiandrogeno periferico) e dopo espletamento di terapia ormonale di seconda linea. Per terapia ormonale di seconda linea si intende l'aggiunta dell'antiandrogeno periferico in caso di trattamento con solo LHRH-analogo o la sua sospensione in caso di blocco androgenico totale;3. Progressione di malattia in corso di terapia ormonale definita come incremento del PSA > 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante trattamento ormonale in due misurazioni successive eseguite a due settimane una dall'altra o dimostrazione strumentale di progressione di malattia;4. Elevati livelli sierici di PSA (\geq 5ng/mL) documentati entro quattro settimane precedenti l'inizio della chemioterapia con Docetaxel.5. Età \geq 18 anni;6. Tempo trascorso dall'ultimo intervento di chirurgia > 4 settimane;7. Tempo trascorso dall'ultimo trattamento radioterapico > 4 settimane;8. Tempo trascorso dall'ultima dose di stronzio o Samario > 8 settimane;9. Aspettativa di vita di almeno sei mesi;10. ECOG performance status \leq 211. Adeguata riserva midollare e funzionalità cardiaca renale:<ul style="list-style-type: none">- emoglobina > 8,0 g/dL- conta totale neutrofilo > 1.500/μL- piastrine > 100.000/μL- bilirubina totale \leq 1,0 x il limite superiore di norma- AST (sGOT)/ALT(sGPT) \leq 2,0 x il limite superiore di norma- creatinina \leq 2,0 mg/dL12. Adeguata compliance del paziente;13. Consenso informato scritto.
--------------------------------	---

<p>Criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento dei livelli sierici di PSA in assenza di evidenza di malattia alla scintigrafia ossea TB e/o alla TC; 2. Precedente chemioterapia per adenocarcinoma della prostata; 3. Neuropatia periferica grado > 1; 4. Cardiopatia ischemica, aritmie instabili, ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza cardiaca congestizia; 5. Infezioni attive batteriche, virali o fungine incontrollate con necessità di terapia sistemica; 6. Ulcere peptiche attive, diabete mellito instabile o altre controindicazioni alla terapia cortisonica; 7. Secondarie neoplasie diagnosticate nell'arco degli ultimi dieci anni, ad eccezione di carcinomi squamosi della cute operati radicalmente ; 8. Trattamento concomitante con farmaci sperimentali; l'assunzione di farmaci sperimentali prima dell'arruolamento del Paziente in Studio è consentita a condizione che sia stata sospesa da almeno 1 mese; 9. Patologie neurologiche e/o psichiatriche gravi; 10. Metastasi cerebrali; 11. HIV positività in trattamento con farmaci antiretrovirali; 12. Ipersensibilità al Docetaxel
-------------------------------------	---

<p>Disegno dello studio</p>	<p>Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti affetti di adenocarcinoma prostatico avanzato resistente alla castrazione chimica. La condizione di malattia resistente alla castrazione chimica è definita come progressione di malattia in corso di trattamento con LHRH-analoghi o in corso di blocco androgenico totale (LHRH-analoghi in associazione ad antiandrogeno periferico) e dopo espletamento di terapia ormonale di seconda linea. Per terapia ormonale di seconda linea si intende l'aggiunta dell'antiandrogeno periferico in caso di trattamento con il solo LHRH-analogo o la sua sospensione in caso di blocco androgenico totale. Si tratta di un trial prospettico multicentrico randomizzato di fase III, di tipo pragmatico. I pazienti saranno arruolati in base agli stessi criteri utilizzati nella pratica abituale per eseguire un trattamento di chemioterapia con docetaxel. Previa adeguata informazione e sottoscrizione di un consenso informato, i Pazienti verranno inizialmente randomizzati a ricevere:</p> <p>Braccio A: docetaxel per 4 cicli + mantenimento dell'androgeno deprivazione.</p> <p>Braccio B: docetaxel per 4 cicli + sospensione dell'androgeno deprivazione.</p> <p>Al termine del quarto ciclo di chemioterapia i pazienti <u>con progressione del PSA e/o clinica e/o strumentale</u> usciranno dal trattamento secondo protocollo, ma continueranno ad essere regolarmente valutati per una sopravvivenza.</p> <p>I Pazienti con <u>riduzione del PSA < 50% o con stabilizzazione del PSA</u> continueranno il trattamento con docetaxel fino a 10 cicli e saranno valutati per la sopravvivenza.</p> <p>I Pazienti con <u>risposta del PSA, definita come riduzione del 50% rispetto ai livelli sierici basali</u>, verranno invece ulteriormente randomizzati a:</p>
------------------------------------	--

Disegno dello studio (Continuazione)	<p>Braccio AB1: docetaxel intermittente: interruzione della somministrazione di docetaxel con ripresa del farmaco in caso di risalita del marcatore > 50%</p> <p>Braccio AB2: docetaxel continuativo: somministrazione di docetaxel per altri 6 cicli (fino ad un max di 10 cicli totali).</p>
--	---

OBIETTIVI	
Obiettivo Primario	<p>Questo studio con disegno che prevede una doppia randomizzazione si pone come obiettivo generale la dimostrazione della non inferiorità in termini di sopravvivenza della sospensione dell'ormonoterapia versus il mantenimento e/o della somministrazione intermittente di chemioterapia versus la somministrazione continua in Pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione chimica avviati a trattamento chemioterapico di I linea con Docetaxel.</p>
Obiettivi secondari	<p>Valutare comparativamente gli effetti della sospensione della terapia ormonale rispetto al mantenimento e della chemioterapia intermittente rispetto alla somministrazione continua in termini di variazione dei parametri di attività nei confronti della malattia, controllo dolore, tossicità, qualità di vita e dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale.</p>

END POINTS	
End point primario	<p>Sopravvivenza globale, calcolata dalla data di randomizzazione del paziente alla data di fine studio o di decesso per qualsiasi causa, accertata attraverso follow-up attivo dei pazienti o verificata presso le anagrafi per i pazienti persi di vista.</p>
End points secondari	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Incidenza di tossicità gravi</u> (di grado III o IV) valutata ad ogni ciclo di chemioterapia ed ogni 3 mesi del periodo di follow-up secondo criteri NCI; 2. <u>Valutazione della qualità di vita</u> (misurata con questionario FACT-P in condizioni basali, al termine del IV ciclo di chemioterapia e successivamente ogni 6 mesi). Una differenza ≥ 0.35 nel mean total score tra due gruppi di trattamento sarà considerata clinicamente significativa; 3. <u>Valutazione del dolore</u> (misurata mediante il SF-Mc Gill Pain Questionnaire in condizioni basali al termine del IV ciclo di chemioterapia e successivamente ogni 3 mesi). Una riduzione di 2 punti nel PPI score, senza un incremento dell'analgesic score o riduzione di almeno il 50% dell'analgesic score senza un incremento del PPI score saranno considerate differenze clinicamente significative. Il dolore sarà da considerare in progressione in caso di un incremento del PPI score di almeno un punto rispetto al nadir o di un incremento dell'analgesic score del 25% rispetto al basale o in caso di necessità di radioterapia palliativa; 4. <u>Valutazione del progression free survival (PFS)</u> mediante i criteri del Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Tali criteri prendono in considerazione i livelli sierici di PSA, le lesioni neoplastiche misurabili valutate secondo criteri RECIST, la valutazione delle metastasi ossee, la sintomatologia del paziente. 5. <u>Analisi del costo</u> relativo al trattamento oncologico in atto ed agli eventi sanitari correlati con la patologia neoplastica e la tossicità del trattamento oncologico in atto per l'intera durata del follow-up.

<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>L'obiettivo principale dello studio è dimostrare la non inferiorità, in termini di sopravvivenza, della sospensione dell'ormonoterapia versus il mantenimento (confronto tra braccio A vs B) e di dimostrare la non inferiorità, in termini di sopravvivenza, della somministrazione intermittente di chemioterapia versus la somministrazione continua (confronto tra braccio AB1 vs AB2).</p> <p>La dimensione del campione è stata calcolata in relazione al confronto tra braccio A e B; per il secondo confronto (braccio AB1 vs AB2) è stata ricalcolata la durata minima del follow-up e la potenza statistica dello studio, e ridefinito L'HR limite, data la dimensione pre-definita del campione.</p> <p>I parametri usati per il dimensionamento dello studio sono stati:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) errore alfa (a 1 coda) = 0.05 b) errore beta = 0.20 c) HR limite, al di sotto del quale il gruppo sperimentale può essere considerato non inferiore a quello standard = 1.25; d) sopravvivenza globale attesa del 30% a 2 anni (comune ai due bracci, con HR atteso=1) e) tempo di arruolamento di 4 anni f) tempo minimo di follow-up di 2 anni g) una analisi ad interim (secondo il disegno di O'Brien e Fleming), pianificata verso la fine del 3° anno. <p>Con queste assunzioni, arruolando 566 pazienti e utilizzando un logrank test quando si superano i 460 eventi totali, si verificano le condizioni richieste per dimostrare la non inferiorità tra i due bracci A e B con il delta predefinito.</p> <p>Assumendo inoltre una percentuale del 5% circa di pazienti non disponibili per l'analisi principale (perdite al follow-up o violazioni maggiori dei criteri di inclusione nello studio) si ritiene appropriato arruolare e randomizzare inizialmente 600 pazienti.</p> <p>Tenendo conto che sul totale dei 600 pazienti arruolati, al termine dei primi 4 cicli di docetaxel circa il 55% non risponde (con una riduzione almeno del 50% dei valori basali di PSA) o va incontro a progressione o tossicità limitante la prosecuzione della chemioterapia, il numero di pazienti disponibili per la seconda randomizzazione dovrebbe essere di circa 270.</p> <p>Con questa numerosità, con una durata del follow-up minimo dalla seconda randomizzazione di 36 mesi, un HR limite di non inferiorità=1.33, un errore alfa a 1 coda=0.05, la potenza statistica dell'analisi risulta almeno del 73%.</p>
--	--

<p>Durata dello studio</p>	<p>Sei (6) anni</p>
<p>Data inizio dello studio</p>	<p>19 aprile 2010</p>
<p>Data fine studio</p>	<p>19 aprile 2016</p>