

<b>TITOLO</b>	<p style="text-align: center;"><b>Studio di fase II prospettico multicentrico randomizzato in aperto per valutare il trattamento integrato di radioterapia e terapia di deprivazione androgenica, con o senza Abiraterone Acetato e Prednisone, nei pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato a rischio molto elevato:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>ITT 012 studio òELISAö. Versione 2.0 modificato per emendamento 1, 24 Ottobre 2016</b></p> <p style="text-align: center;"><b>EUDRACT N° 2014-002071-29</b></p>
<b>RAZIONALE</b>	<p>Il trattamento combinato di radioterapia e terapia di deprivazione androgenica (RT+ADT) rappresenta oggi l'approccio standard nel carcinoma prostatico localmente avanzato, avendo dimostrato un incremento nella sopravvivenza globale (OS). Tuttavia, un numero consistente di pazienti trattati è destinato a sviluppare una recidiva locale o sistemica che spesso prelude allo sviluppo di una malattia resistente alla castrazione e alla necessità di ulteriori trattamenti.</p> <p>I pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico a rischio molto elevato secondo la definizione delle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versione 3.2016 sono:</p> <p>A) Pazienti con diagnosi di Malattia Localizzata ad alto rischio che presentano almeno due dei seguenti fattori di rischio: Stadio T3a, N0 M0/Gleason score <math>\times</math> 8/PSA Basale &gt; 20ng/ml;</p> <p>B) Pazienti con diagnosi di Malattia Localmente Avanzata (Stadio T3b-T4, N0 M0) che sono a rischio maggiore di ripresa locale o sistemica di malattia e hanno una più breve aspettativa di vita, i quali possono beneficiare particolarmente dall'approccio terapeutico integrato RT+ADT.</p> <p>Abiraterone Acetato è un nuovo inibitore selettivo del citocromo P450 c17 (CYP17), un enzima chiave nella sintesi del testosterone a livello surrenalico, testicolare e del tessuto tumorale prostatico. Due studi randomizzati di fase III (Studio COU-AA-301 e COU-AA-302) hanno dimostrato di recente un significativo incremento dell'OS nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) in stadio avanzato pretrattati con chemioterapia (Studio 301) e non (Studio 302).</p>
<b>CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE</b>	<p><u>Criteria di Inclusione</u></p> <p>1) Capacità di fornire il proprio consenso informato allo studio;</p> <p>2) Diagnosi istologica di carcinoma prostatico con espressione di Gleason Score;</p> <p>3) Pazienti naive alla terapia ormonale con patologia ad altissimo rischio secondo la definizione delle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) appartenenti ai seguenti gruppi:</p> <p>A) Pazienti con diagnosi di Malattia Localizzata ad alto rischio che presentano almeno due dei seguenti fattori di rischio: Stadio T3a, N0 M0/Gleason Score <math>\times</math> 8/PSA Basale &gt; 20ng/ml;</p> <p>B) Pazienti con diagnosi di Malattia Localmente Avanzata (Stadio T3b ó T4,</p>

N0 M0);

- 4) Nessuna altra precedente o concomitante terapia antitumorale;
- 5) Età tra i 18 e gli 80 anni;
- 6) Aspettativa di vita superiore ai 6 mesi;
- 7) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) Ö1;
- 8) Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale:
  - ANC  $\times 1.5 \times 10^9/L$ ;
  - PLT  $\times 100 \times 10^9/L$ ;
  - Hb  $\times 10 \text{ g/dl}$ ;
  - AST and ALT Ö1.5 limite superiore di normalità (UNL);
  - Bilirubina totale Ö1.5 limite superiore di normalità (UNL);
  - Creatinina sierica Ö1.5 limite superiore di normalità (UNL);
  - Potassio sierico  $\times 3.5 \text{ mM}$ ;
- 9) In grado di effettuare quanto previsto nelle visite programmate, i trattamenti sperimentali, gli esami radiografici e di laboratorio ed altre procedure di studio;
- 10) Capacità di deglutire le compresse;
- 11) Consenso ad utilizzare mezzi idonei a prevenire il concepimento (profilattico o un altro efficace metodo di contraccezione) nel caso in cui il paziente abbia rapporti con una donna in età fertile o con una donna in stato di gravidanza.

#### **Criteria di esclusione**

- 1) Metastasi a distanza o coinvolgimento linfonodale documentato con scintigrafia ossea e/o CT scan;
- 2) Precedenti malignità ad eccezione del carcinoma cutaneo a cellule basali adeguatamente trattato o altre forme di neoplasia da cui il paziente deve essere disease-free da almeno 5 anni;
- 3) Una delle seguenti condizioni concomitanti di malattia o condizioni medica:
  - severa malattia respiratoria o cardiovascolare (come ad esempio: scompenso cardiaco congestizio, precedente storia di infarto del miocardio, angina pectoris o trombosi venosa profonda entro 6 mesi dall'entrata in studio od aritmie incontrollate);
  - diabete mellito instabile, ulcera peptica o altre controindicazioni all'uso di corticosteroidi;
  - infezioni attive;
  - disordini neurologici o psichiatrici significativi;
  - epatite virale attiva o sintomatica o malattie croniche del fegato;
- 4) Ipertensione non controllata (pressione sistolica  $> 160 \text{ mmHg}$  o pressione diastolica  $> 95 \text{ mmHg}$ ). Ai pazienti con storia di ipertensione è permesso di seguire un trattamento anti-ipertensivo;
- 5) Storia di disfunzione surrenalica;
- 6) Partecipazione a studi clinici con altri agenti sperimentali o qualunque procedura invasiva chirurgica entro 30 giorni dall'entrata in studio;
- 7) Qualunque trattamento medico precedente, RT, o chirurgia per il cancro alla prostata. L'uso di Analoghi LH-RH od orchietomia con o senza anti-androgeni concomitanti entro 2 settimane dalla randomizzazione è permesso,

	<p>purchè sia disponibile un recente valore basale del PSA;</p> <p>8) Qualunque condizione medica che richieda una dose sistematica più alta di corticosteroidi rispetto ai 5 mg di prednisolone/prednisone 2 volte al giorno.</p>
<b>OBIETTIVI</b>	<p>L'obiettivo dello studio ELISA è quello di valutare, nella popolazione dei pazienti a rischio molto elevato (secondo la definizione delle linee guida NCCN), i possibili vantaggi di due approcci integrati di RT+ADT in termini di <b>sopravvivenza libera da eventi (EFS)</b>, qualunque sia il primo tra ripresa di malattia biochimica (antigene prostatico specifico, PSA) o clinica (ripresa locale o comparsa di metastasi a distanza), attività, eventuale ritardo nello sviluppo dello status di CRPC, tempo alla recidiva locale o a distanza, OS e sopravvivenza cancro-specifica.</p> <p>L'obiettivo primario dello studio è valutare la <b>EFS</b>, calcolata come intervallo tra la randomizzazione e il primo evento di recidiva biochimica (PSA), locale, comparsa di metastasi a distanza o morte per qualsiasi causa.</p> <p>Gli obiettivi secondari sono:</p>
<b>ENDPOINT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> calcolata dalla data della randomizzazione alla data della morte per qualsiasi causa.</li> <li>• <b>Sopravvivenza cancro-specifica</b> calcolata dalla data della randomizzazione alla data di morte per tumore della prostata.</li> </ul> <p><b>Altri endpoints di efficacia:</b> Sicurezza (Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] e National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]). Valutazione dei biomarkers. Nadir dei livelli di testosterone e valore medio durante il trattamento.</p>
<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b>	<p>Lo studio ELISA è uno studio Prospettico Multicentrico Randomizzato in aperto di fase II disegnato per determinare se i pazienti affetti da carcinoma prostatico ad alto rischio beneficiano dell'aggiunta di Abiraterone Acetato e basse dosi di prednisone all'ADT (ormone rilasciante l'ormone luteinizzante [LH-RH] analogo o orchietomia), successivamente all'approccio integrato di RT+ADT.</p> <p>Circa 172 pazienti saranno randomizzati nello studio</p>
<b>DOSE E SCHEDULE</b>	<p>I soggetti che soddisfanno tutti i criteri di inclusione ed esclusione verranno randomizzati nel braccio A (ADT+RT) o braccio B (ADT+RT più Abiraterone Acetato e prednisone) in una ratio 1:1 a ricevere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Braccio A:</b> ADT con LH-RH analogo (consigliata la formulazione ogni 3 mesi) che dovrà essere continuata per 2 anni (trattamento <i>long-term</i>) o orchietomia. Almeno 1 settimana prima della prima somministrazione di LH-RH analogo, dovrebbe essere iniziato un anti-androgeno non steroideo (bicalutamide 50 mg 1 compressa al giorno) e continuato per 28 giorni per evitare il fenomeno del flare-up. È consentito l'inizio dell'ADT 2 settimane prima o dopo della randomizzazione, a patto che sia disponibile un PSA recente basale.</li> <li>• <b>Braccio B:</b> ADT con LH-RH analogo (consigliata la formulazione ogni 3 mesi) che dovrà essere continuata per 2 anni (trattamento <i>long-term</i>) o orchietomia. Almeno 1 settimana prima della prima somministrazione di LH-RH analogo, dovrebbe essere iniziato un anti-androgeno non steroideo (bicalutamide 50 mg 1 compressa al giorno) e continuato per 28 giorni per evitare il fenomeno del flare-up. È consentito l'inizio dell'ADT 2 settimane prima o dopo della randomizzazione, a patto che sia disponibile un PSA recente basale.</li> </ul>

	<p>I pazienti nel braccio B riceveranno inoltre Abiraterone Acetato, 4 compresse al giorno da 250 mg (dose giornaliera di 1000 mg), oralmente, una volta al giorno almeno un'ora prima o due ore dopo il pasto. Il trattamento con Abiraterone Acetato deve essere iniziato subito dopo (non più di 2 settimane) la fine della RTe continuato fino alla fine dei 2 anni di trattamento <i>long-term</i> pianificati, comprensivi di trattamento neoadiuvante, concomitante e adiuvante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La <b>RT</b> verrà somministrata in entrambi i bracci di trattamento alla dose di 76-80 Gray (Gy) sulla loggia prostatica, sulle vescichette seminali ed eventuale estensione extraprostatica, usando la RT tridimensionale conformazionale (3D-CRT) o la RT ad Intensità Modulata (IMRT). I pazienti riceveranno una dose di 2 Gy al giorno, 5 giorni alla settimana. È consentito l'uso dell'ipofrazionamento moderato. La RT inizierà 8 settimane (ma non più di 10 settimane) dopo l'inizio dell'LH-RH analogo.</li> </ul>
<p><b>VALUTAZIONE DEI BIOMARKERS</b></p>	<p>L'analisi dei biomarkers viene effettuata per confermare o identificare marcatori potenzialmente predittivi di risposta o di resistenza all'Abiraterone Acetato o prognostici.</p> <p>I polimorfismi genici saranno individuati nel <i>host germline</i> DNA e nell'RNA circolante rilasciato dal tumore per determinare se esiste un'evoluzione genica nei tumori che vanno in progressione in risposta agli androgeni.</p> <p>In tutti i pazienti verranno prelevati 2 campioni di 12 ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uno al basale</li> <li>- il secondo al momento della progressione o alla fine del follow-up</li> </ul>