

Clinical **O**utcome of **R**adium-223 in the Treatment of the Castration

Resistant Prostate Cancer Patients with Bone Metastases.

Italian Observational Retrospective Multicenter study.

CLORITA study.

**Studio osservazionale italiano sugli outcome clinici e sui fattori predittivi
e prognostici dei pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con
Radio-223.**

COORDINAMETO:

Dott.ssa Zuzana Sirotovà

SC Oncologia ed Ematologia Oncologica

Ospedale Regionale "U. Parini"

Viale Ginevra 3, 11100 Aosta

Tel 0165-543608 Fax 0165-543601

Email: oncologia@ausl.vda.it

Indice

1. Background	3
2. Obiettivi	4
2.1. Obiettivo primario	4
2.2. Obiettivi secondari.....	4
3. Descrizione dello studio.....	4
4. Caratteristiche dei pazienti	5
4.1. Criteri di inclusione	5
4.2. Criteri di esclusione	5
5. Trattamento	5
6. Variabili dello studio	6
6.1. Variabili relative alla storia clinica	6
6.2. Variabili relative al trattamento con radio 223.....	6
6.3. Variabili successive al trattamento con radio 223.....	6
7. Endpoints dello studio	7
8. Metodologia statistica	7
9. Requisiti etici	8
10. Norme per la pubblicazione	9
10.1. Definizione di caso completo	9
10.2. Presentazioni a congressi	9
10.3. Lavori “in extenso”	9

11. Bibliografia	10
------------------------	----

1. Background

Il tumore della prostata è la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile e rappresenta oltre il 20% di tutte le diagnosi di tumore a partire dai 50 anni di età. La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari al 91,4%.

Nelle fasi più avanzate della malattia il tumore prostatico smette di rispondere alle terapie ormonali, venendo così definito “resistente alla castrazione”. La malattia tende a disseminarsi per via ematogena e più frequentemente metastatizza a livello osseo con conseguente fragilità strutturale dell’apparato scheletrico che può causare dolore, limitazioni funzionali nei movimenti e fratture ossee.

Il controllo della malattia e la prevenzione di queste complicanze costituiscono un obiettivo fondamentale nella cura del tumore prostatico. Una delle opzioni terapeutiche possibili per il paziente con malattia prostatica localizzata esclusivamente a livello osseo e sintomatica, è la terapia radiometabolica con il radio-223 (Xofigo). Il radio-223 è un radiofarmaco che mima il calcio legandosi selettivamente all’osso, in particolare nelle aree interessate dalle metastasi ossee. Il radio-223 emette particelle alfa caratterizzate da elevata potenza, ma ridotto raggio d’azione, con effetto citotossico sulle cellule tumorali, preservando i tessuti sani limitrofi.

Nello studio registrativo ALSYMPCA è stata valutata l’efficacia del radiofarmaco, dimostrando sopravvivenza globale superiore con significatività statistica nei pazienti trattati con Xofigo rispetto ai pazienti trattati con solo placebo, con inoltre importante riduzione degli eventi scheletrici e migliore controllo del dolore.

Alla luce di tali risultati il farmaco è stato approvato a livello europeo dall’EMA nel 2014 e in Italia nel 2015.

Scopo di questo studio osservazionale è raccogliere i dati relativi ai pazienti con malattia prostatica avanzata che hanno ricevuto un trattamento con radio-223 nella pratica clinica, dopo l’introduzione in commercio in Italia.

2. Obiettivi

2.1 Obiettivo primario

- Valutare outcome clinico del trattamento con radio-223 in una popolazione non selezionata di pazienti con neoplasia prostatica resistente alla castrazione, nella pratica clinica.

2.2 Obiettivi secondari

- Valutare eventuali fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento in questo setting di pazienti.
- Valutare il profilo di tollerabilità e di sicurezza del farmaco.
- Valutare eventuali differenze di utilizzo nella pratica clinica sul territorio italiano.

3. Descrizione dello studio

Lo studio CLORITA è uno studio osservazione retrospettivo volto a definire gli outcomes clinici e i fattori prognostici/predittivi in una popolazione non selezionata che ha ricevuto il trattamento con radio-223 nell'ambito della pratica clinica negli ospedali italiani a partire dall'immissione in commercio.

Saranno arruolati pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica a livello osseo che abbiano ricevuto un trattamento con radio-223 nella pratica clinica negli ospedali italiani a partire da aprile 2015 sino a dicembre 2017.

Potranno essere inclusi tutti i pazienti che hanno avviato il trattamento nel periodo indicato, indipendentemente dallo stato di vita al momento della raccolta dei dati. Da una indagine preliminare, tenuto conto dell'eterogeneità della disponibilità del radiofarmaco sul territorio italiano, si prevede di raccogliere dati di un minimo di 350 pazienti (provenienti da circa 30 centri).

4. Caratteristiche dei pazienti

4.1 Criteri di inclusione

I pazienti sono eleggibili per lo studio se soddisfano i seguenti criteri:

1. Avviato trattamento con radio-223 nel periodo compreso fra aprile 2015 e dicembre 2017 (pratica clinica)
2. Disponibilità dati clinici e anamnestici del paziente
3. Consenso informato e consenso sulla privacy firmati (per i pazienti in vita)

4.2 Criteri di esclusione

Saranno esclusi i pazienti che presentano i seguenti criteri:

1. Pazienti che non hanno avviato trattamento con radio-223 nel periodo di studio indicato
2. Mancanza di consenso informato o di consenso sulla privacy

5. Trattamento

I pazienti devono essere stati trattati con radio-223 nell'ambito della pratica clinica. Trattandosi di uno studio osservazionale retrospettivo, non interventistico, descrittivo, il presente studio non modifica in alcuna maniera il trattamento a cui i pazienti sono stati sottoposti in passato.

6. Variabili dello studio

Le informazioni richieste sono facilmente reperibili nella cartella clinica del paziente e riguarderanno tutte le variabili che possono avere una valenza predittiva o prognostica

6.1 Variabili relative alla storia clinica

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- Comorbidità del paziente

- Diagnosi di neoplasia prostatica (data diagnosi, stadio iniziale, caratteristiche anatomopatologiche)
- Trattamenti eseguiti per la malattia prostatica (chirurgia, radioterapia, terapia ormonale, chemioterapia)

6.2 Variabili relative al trattamento con radio-223

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- Stadiazione strumentale all'inizio, in corso e al termine del trattamento
- Parametri ematochimici all'inizio, in corso e al termine del trattamento (emocromo, PSA, ALP, LDH, calcio)
- Parametri clinici all'inizio, in corso e al termine del trattamento (performance status, presenza di dolore, terapie con oppioidi)
- Tossicità in corso di trattamento (secondo i criteri NCI CTCAE versione 4.0)

6.3 Variabili successive al trattamento con radio-223

Per ogni paziente andranno raccolte informazioni riguardanti:

- Data e tipologia della progressione dopo il trattamento
- Terapie successive ricevute
- Dati relativi alla sopravvivenza

7. Endpoints dello studio

L'endpoint primario dello studio è la PFS (progression-free survival), definita come il tempo che intercorre dalla data di inizio del trattamento con radio-223 alla data di progressione biochimica o radiologica o morte per qualsiasi causa in accordo con le Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.

Endpoints secondari dello studio sono:

- OS (Overall survival), definita come il tempo che intercorre dalla data diagnosi di malattia alla morte del soggetto dovuta a qualunque causa
- ORR (overall response rate), la risposta clinica sarà valutata in accordo con i criteri RECIST Clinical (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versione 1.1
- Entità della massima risposta biochimica definita come massima riduzione del PSA ottenuta in corso del trattamento
- Tossicità del trattamento e eventi avversi codificati secondo i Common Terminology criteria for adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute, versione 4.0

8. Analisi statistica

Le informazioni di tipo demografico, inerenti alla definizione della malattia, alla prognosi, ai trattamenti erogati e agli esiti, verranno riassunte con metodiche di tipo descrittivo. In particolare le variabili categoriche verranno riassunte a mezzo stima delle frequenze relative e intervalli di confidenza al 95%; le variabili continue verranno riassunte a mezzo media e deviazione standard, mediana e range interquartile.

Le variabili del tipo “tempo a evento” verranno riassunte mediante stime di sopravvivenza e relativi limiti di confidenza mediante metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier).

Le correlazioni tra variabili verranno indagate: mediante tavole di contingenza e calcolo del chiquadrato (applicando la correzione per continuità e/o test esatto quando necessario) per le variabili categoriche; confronto tra medie (t-test per dati appaiati e non appaiati o analoghi non parametrici quando indicato) per le variabili distribuite su scala intervallo.

Il confronto tra curve di sopravvivenza verrà effettuato mediante log-rank test (analisi univariata) e test di Wald dopo calcolo dei coefficienti di regressione con il metodo di Cox (proportional hazard analysis, analisi multivariata). Le variabili sulla base delle quali verrà effettuato il confronto saranno tutte quelle che hanno una valenza prognostica (PSA, emoglobina, lattico-deidrogenasi, fosfatasi alcalina, performance status, presenza di dolore), al fine di confermare tale valenza anche nella popolazione in studio.

9. Requisiti etici

Il presente studio è di tipo retrospettivo in quanto si prefigge di raccogliere i dati di pazienti sottoposti a trattamento con radio-223 nell'ambito della pratica clinica. Per i pazienti ancora in vita è prevista la raccolta del Consenso alla partecipazione allo studio, mentre per quelli deceduti non sarà prevista la raccolta del Consenso allo studio, in linea anche con l'autorizzazione del garante della Privacy per il trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (autorizzazione n. 9/2013).

Tutti i dati contenuti nelle CRF non potranno in nessun modo essere riconducibili al singolo paziente attraverso le procedure di codifica che prevedono l'assegnazione di un codice identificativo da parte del ricercatore del singolo centro che sarà l'unico in grado di identificare il paziente. Di conseguenza titolare autonomo del trattamento dei dati personali e sensibili dei pazienti, raccolti nell'ambito dello studio, è lo sperimentatore del singolo centro presso il quale vengono raccolti i dati.

I rappresentanti del Comitato etico del singolo centro o delle autorità regolatorie possono ispezionare le cartelle cliniche per verificare le informazioni raccolte; tutte le informazioni personali rese disponibili per l'ispezione verranno gestite nella massima riservatezza e in accordo con le leggi locali sulla protezione dei dati.

10. Norme per la pubblicazione

10.1. Definizione di caso completo

Ai fini della definizione dei parametri di "authorship" si considerano casi completi tutti i pazienti registrati per i quali siano stati correttamente e tempestivamente forniti i dati richiesti.

10.2. Presentazioni a congressi

Sono previste pubblicazioni sotto forma di abstract ai maggiori congressi nazionali ed internazionali. Tali pubblicazioni porteranno il nome dei coordinatori dello studio e di uno Sperimentatore per centro, selezionando i centri sulla base del numero di casi fino al massimo consentito dalle norme congressuali.

10.3. Lavori "in extenso"

I lavori verranno pubblicati riportando in prima pagina i responsabili della pianificazione e gestione dello studio e dell'analisi statistica, oltre che un autore per ogni centro in ordine

decescente sulla base del computo di tutte le schede compilate in maniera compiuta e senza violazioni al protocollo, e in accordo alle limitazioni sulla numerosità degli autori imposte dalla rivista scelta. E prevista la pubblicazione dei risultati su riviste in lingua inglese, anche in caso di risultati negativi.

11. Bibliografia

1. Unda-Urzaiz M, Sousa-Campo R, Rodríguez-Antolín A, Silva-Marins C, Juárez-Soto A, Miñana-López B, Figueiredo-de Castro A, Cozar-Olmos JM. Radium-223 in the therapeutic sequence of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2018 May;42(4):227-237.
2. Di Matteo S, Valentino MC, Bruno GM, Colombo GL. Radio-223 in the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: Budget Impact Analysis of the National Health Service. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A442. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1086. Epub 2015 Oct 20.
3. Isensee G, Péporté A, Müller J, Schmid S, Gillessen S, Omlin A. Is There a Flare Phenomenon on Bone Scintigraphy in Men With Advanced Prostate Cancer Treated With Radium-223?. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Apr 23. pii: S1558-7673(18)30238-6.
4. Jacene H, Gomella L, Yu EY, Rohren EM. Hematologic Toxicity From Radium-223 Therapy for Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Practical Considerations. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Mar 23. S1558-7673(18)30216-7.
5. Heidegger I, Pichler R, Heidenreich A, Horninger W, Pircher A. Radium-223 for metastatic castration-resistant prostate cancer: results and remaining open issues after the ALSYMPCA trial. *Transl Androl Urol.* 2018 Mar;7(Suppl 1):S132-S134

6. Maruyama K, Utsunomia K, Nakamoto T, Kawakita S, Murota T, Tanigawa N. Utility of F-18 FDG PET/CT for Detection of Bone Marrow Metastases in Prostate Cancer Patients Treated with Radium-223. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018 Winter;6(1):61-67
7. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol.* 2017 Jul 10. pii: S0302-2838(17)30516-X
8. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406