



## **Meet-URO4**

Studio multicentrico randomizzato di fase III: Docetaxel vs ormonoterapia come trattamento di seconda linea in pazienti asintomatici o oligosintomatici con tumore della prostata metastatico, resistente alla castrazione, in progressione dopo terapia con abiraterone o enzalutamide.

**EudraCT Number: 2018-000688-96**

### PROGRESS REPORT

Marzo 2021

## Studio Meet-URO4

### Obiettivo primario

Lo studio, prevede un obiettivo finale e tre obiettivi intermedi il cui raggiungimento è condizione necessaria per proseguire l'arruolamento fino al campione previsto per l'analisi dell'obiettivo finale.

**L'obiettivo finale dello studio** è verificare la non inferiorità del braccio sperimentale rispetto al braccio standard in termini di sopravvivenza globale (*overall survival* - OS). La domanda di non inferiorità è clinicamente giustificata dalla minore tossicità attesa con il braccio sperimentale rispetto al docetaxel e dalla potenziale migliore qualità della vita.

Tuttavia, perché l'obiettivo finale possa essere perseguito è necessario che il **trattamento sperimentale** (terapia con abiraterone se precedentemente trattato con enzalutamide o con enzalutamide se precedentemente trattato con abiraterone) rispetto al **trattamento standard** (terapia con docetaxel) (analisi preliminari su endpoint precoci):

- (a) sia sicuro in termini di rischio di morte precoce
- (b) non induca una peggiore sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* – PFS)
- (c) sia più efficace in termini di impatto sulla qualità di vita (QDV)

Pertanto, nella prima parte dello studio, verranno arruolati 200 pazienti e l'arruolamento verrà sospeso fino alla esecuzione di tutte le analisi sopracitate. Se nessuna di esse produrrà interruzione dello studio, l'arruolamento riprenderà fino al raggiungimento del numero totale(900) di pazienti (o di esiti) previsto.

### Obiettivi secondari

Come obiettivi secondari saranno confrontati tra i due bracci di trattamento:

- Risposta obiettiva nei tessuti molli
- Risposta obiettiva nelle lesioni ossee
- Sopravvivenza libera da progressione
- Tempo alla fine del beneficio clinico
- Tasso di risposta biochimica
- Tempo alla progressione biochimica
- Tasso di eventi scheletrici sintomatici
- Tempo alla manifestazione di evento scheletrico sintomatico
- Tempo alla progressione del dolore
- Tossicità

### Obiettivi esplorativi

Verranno condotte analisi esplorative per:

- confrontare i livelli di AR-V7 ed AR-full length (AR-fl) analizzati nel sangue periferico e negli esosomi plasmatici
- valutare se esiste una interazione significativa dell'effetto del trattamento (docetaxel vs terapia ormonale) con i livelli basali di AR-V7 e di AR-fl
- valutare il valore prognostico i livelli basali di AR-V7 e di AR-fl
- identificare i cut-off ottimali di AR-V7 e AR-fl rispetto al loro eventuale valore predittivo e prognostico
- monitorare nel tempo, attraverso prelievi seriali, l'andamento dei valori di AR-V7 e AR-fl, per una valutazione dinamica della selezione clonale operata dal trattamento

### Criteri di inclusione

- Adenocarcinoma prostatico confermato dall'esame istologico o citologico

Data contained in this report are **CONFIDENTIAL** for Investigators participating in the trial and cannot be divulged.

## Studio Meet-URO4

- Malattia metastatica
- Età >18 anni
- Castrazione efficace, con livelli sierici di testosterone <0,5 ng/ml (1,7 nmol/l)
- Precedente terapia di prima linea con abiraterone o enzalutamide per un periodo di almeno 6 mesi e interrotta almeno due settimane prima della randomizzazione
- Pazienti asintomatici o oligosintomatici, con score medio alla domanda 3 del Brief Pain Inventory- Short form (BPI-SF) <4 nei sette giorni precedenti la randomizzazione
- Malattia in progressione secondo criteri Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3).
- ECOG performance status (PS) 0-2 (NB pazienti PS2 sono eleggibili solo se la causa dello scadimento del PS è a giudizio del medico il tumore prostatico)
- Adeguate misure contraccettive
- Firma del consenso informato

### Criteria di esclusione

- Precedente terapia con docetaxel per il trattamento del tumore prostatico in fase ormosensibile
- Condizioni generali o specifiche che controindicano la somministrazione di docetaxel
- Eventi avversi (EA) derivanti da qualsiasi terapia antitumorale precedente di grado >1 (in base ai criteri National Cancer Institute Common Terminology Criteria [NCI CTCAE] v 5.0) al momento della randomizzazione
- Età inferiore ai 18 anni
- Precedente neoplasia maligna con l'eccezione di:
  - carcinoma superficiale della vescica (pTis, pTa, e pT1)
  - tumori della cute a cellule basali o squamose adeguatamente trattati
  - qualsiasi tumore il cui trattamento sia terminato almeno 5 anni prima della randomizzazione e per cui il paziente sia libero da malattia da almeno 5 anni.
- Partecipazione ad un'altra sperimentazione clinica e qualsiasi trattamento concomitante con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti la randomizzazione
- Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (malattie associate all'AIDS) o malattia nota da HIV che necessiti di trattamento antiretrovirale
- Anamnesi nota di eccesso o carenza di mineralcorticoidi
- Incapacità di deglutire una compressa o una capsula intera
- Funzionalità d'organo e osteomidollare inadeguata:
  - Emoglobina < 10,0 g/dl
  - Conta assoluta dei neutrofili <  $1,5 \times 10^9 /l$
  - Conta piastrinica <  $100 \times 10^9 /l$
  - AST/SGOT o ALT/SGPT >  $1,5 \times \text{ULN}$ ;
  - Bilirubina totale >  $1,0 \times \text{ULN}$
  - Potassio < 3,5 mmol/L
  - Classe C di Child-Pugh
  - Clearance della creatinina (CrCl) < 40 ml/min
- Controindicazioni all'uso di corticosteroidi
- Neuropatia periferica sintomatica di grado >2 (in base ai Common Terminology Criteria del National Cancer Institute [NCI CTCAE] v.5.0)
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%
- Malattia grave o condizione medica incontrollata incluso diabete mellito non controllato, anamnesi di malattia cardiovascolare (ipertensione non controllata, eventi trombotici arteriosi negli ultimi 6 mesi, insufficienza cardiaca congestizia, angina pectoris grave o instabile, recente infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi o aritmia cardiaca non controllata).

## Studio Meet-URO4

### Informazioni operative

<b>Autorizzazione AIFA</b>	<b>29/08/2018</b>
<b>Data Pare Unico favorevole del CE Coordinatore</b> (Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale" IRCCS)	<b>12/09/2018</b>
<b>Centri che hanno aderito</b>	<b>34</b>
<b>Centri attivi</b>	<b>20</b>

### Status Centri partecipanti Italiani – Aggiornato al 18/03/2021

Centro	Principal Investigator	Status	Data attivazione	Totale pazienti arruolati
Istituto Tumori Napoli, Oncologia Uroginecologica	C.Pisano/Pignata	Attivo	12/07/2019	6
Oncologia Medica - AO Vito Fazzi, Lecce	V. E. Chiuri	Attivo	12/07/2019	5
Oncologia Medica Istituto tumori Giovanni Paolo II, Bari	E.Naglieri	Attivo	26/07/2019	1
AOU Policlinico- Vittorio Emanuele, Catania	H. Soto Parra	Attivo	24/09/2019	0
UO Oncologia Medica, IOV, Padova	U. Basso	Attivo	24/09/2019	3
UOC Oncologia Medica1, INT regina Elena, Roma	P. Carlini	Attivo	02/10/2019	0
Oncologia Medica - Ospedale Civile degli Infermi, Faenza	F. Carrozza	Attivo	19/11/2019	0
Oncologia - Ospedale Umberto I, Lugo	F. Carrozza	Attivo	19/11/2019	0
Oncologia Medica - Osp. S. Maria delle Croci, Ravenna	F. Carrozza	Attivo	19/11/2019	0
Oncologia Medica- ULSS6 Euganea Ospedale di Cittadella e Camposampiero, Camposampiero - Cittadella	M.Sorarù	Attivo	25/11/2019	0
Oncologia Medica Genitourinaria, Istituto Nazionale Tumori, Milano	E.Verzoni	Attivo	17/12/2019	0
Oncologia Medica ed Ematologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza	L. Cavanna	Attivo	24/01/2020	0
Oncologia. Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli, Benevento	F. Febbraro	Attivo	28/02/2020	0
U.O.C. Oncologia Medica - Ospedale Senatore Antonio Perrino, Brindisi (BR)	Saverio Cinieri	Attivo	13/03/2020	0
U.O. di Oncologia Medica Ospedale S. Chiara, Trento (TN)	Orazio Caffo	Attivo	11/06/2020	0
Dipartimento di Oncologia - A.O.U. S. Maria della Misericordia - Udine, Udine (UD)	P. Ermacora	Attivo	07/08/2020	0
Oncologia Medica, Istituto Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori-	U. De Giorgi	Attivo	06/11/2020	0

### Studio Meet-URO4

<b>IRCCS di Meldola (FC) , Meldola (FC)</b>				
<b>Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale - Istituto Europeo di Oncologia di Milano, Milano (MI)</b>	<b>F. Nolè</b>	Attivo	<b>30/11/2020</b>	<b>0</b>
<b>S.O.C. di Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati, CRO di Aviano (ex S.C.O. Oncologia Medica A), Aviano (PN)</b>	<b>L. Fratino</b>	Attivo	<b>04/02/2021</b>	<b>0</b>
<b>Unità di Ricerca di Oncologia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico , Roma (RM)</b>	<b>D. Santini</b>	Attivo	<b>12/02/2021</b>	<b>0</b>
<b>TOTALE</b>		<b>20</b>		<b>15</b>