

**Studio clinico controllato e randomizzato
per verificare la efficacia di un follow-up
condotto dal MMG verso Specialista
in donne con tumore della mammella diagnosticato in fase precoce e
curato radicalmente**

Sinossi dello studio preparata da G. Apolone e E. Rondini
a nome del Gruppo di Coordinamento

Sinossi del protocollo
Versione 02 del 22 Ottobre 2008

Confidenziale

Titolo del protocollo

Studio clinico controllato e randomizzato per verificare la efficacia di un follow-up condotto dal MMG verso Specialista in donne con tumore della mammella curato radicalmente

Sponsor dello studio

Regione Emilia Romagna, nel contesto del 6° Progetto Integrato Oncologia (Ministero Salute)

Background

Nonostante la mancanza di evidenze conclusive sulla efficacia di programmi formali di follow-up nell'anticipare in modo significativo la diagnosi in fase asintomatica e nel migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella curato radicalmente (2 RCTs e almeno una meta-analisi non hanno identificato alcun vantaggio significativo in termini di anticipazione diagnostica, sopravvivenza e qualità della vita), pur in presenza di consolidate linee-guida che consigliano approcci più minimalistici (pochi esami essenziali e poche visite), per una serie di motivi legati alle preferenze dei pazienti e dei medici, solo in parte spiegabili con motivi clinici, scientifici ed organizzativi, è ben documentato che vi è una certa tendenza a richiedere molti e inutili esami, con una ampia variabilità tra medici, centri e regioni. Recentemente sono stati pubblicati alcuni RCTs condotti in pazienti con tumore della mammella, diagnosticati in fase precoce e curati radicalmente dove un programma molto essenziale di follow-up, era stato condotto da MMG o specialisti: i risultati, pur non definitivi per la presenza di qualche limitazione nel disegno dello studio, hanno confermato che l'accettazione era buona da parte delle paziente e dei medici, il programma di follow-up proposto e concordato era fattibile in entrambi i setting, e non mostrava nessun differenza nei due gruppi dopo una mediana di follow-up di 3.5 anni in termini di percentuale di progressioni/eventi significativi, ansietà/depressione e qualità della vita. Alla luce della rilevanza del fenomeno in questione e dei risultati disponibili, sulla base di attività condotte nel contesto di un progetto condotto in regione Emilia-Romagna negli ultimi anni, si propone di condurre un RCT sulla efficacia di un programma di follow-up condotto da MMG o specialisti, in donne con tumore della mammella diagnosticato in fase precoce, curato radicalmente con un complesso di cure primarie (chirurgia, chemio-ormonoterapia, radioterapia) e ancora in fase libera da malattia/recidiva. L'obiettivo generale dello studio non è quello di verificare l'efficacia del programma di follow-up che sarà di tipo minimalista e basato sulle evidenze disponibili e sulle piu' recenti raccomandazioni, ma quello di verificare se la sua implementazione nei due contesti (territorio, a cura del MMG) e ospedale (a cura dello specialista) non sia troppo diverso (non-inferiore) in termini di outcome clinici e soggettivi.

Obiettivo primario

- Verificare se un programma di follow-up condotto da MMG sia efficace e sicuro quando comparato allo stesso programma di follow-up condotto da medici specialisti.

Obiettivi secondari

- Valutare la fattibilità del programma stesso in termini di adesione da parte dei medici, pazienti e la sua resa in termini di generalizzabilità dei risultati.
 - Identificare fattori legati al sistema organizzativo (sistema sanitario), al medico (investigatore) e al paziente (partecipante) che hanno una influenza sui risultati di fattibilità (livello e qualità di partecipazione) e clinici (outcomes oggettivi e soggettivi, compliance al protocollo).
 - Valutazione di endpoint complementari come percezione della qualità dell'intervento e valutazione del livello di soddisfazione (da medici e pazienti),
 - Applicazione di metodi bayesiani per l'analisi dei dati e dei risultati (vedi allegato 1)

Disegno dello studio

Studio clinico controllato e randomizzato, multicentrico, in aperto, di non-inferiorità

Numero di pazienti e medici

Centri e pazienti reclutabili

Utilizzando come riferimento il Servizio di Oncologia dell'Ospedale di Reggio-Emilia, si ipotizza che il reclutamento in 3 anni possa arrivare a circa 100 casi/anno, per questo centro. Il servizio infatti vede circa 300 nuovi casi di tumore alla mammella/anno, di cui circa il 70% con caratteristiche di eleggibilità per questo studio (basso-intermedio rischio, includendo i carcinoma in situ). Si assume che il 30% possa entrare in altri protocolli farmacologici non compatibili per questo studio e che la metà dei rimanenti non aderisca allo studio. Si arriva quindi ad una stima di circa 150 casi/anno teoricamente (clinicamente) randomizzabili. Assumendo che la metà degli MMG reggiani aderisca effettivamente allo studio (MMG partecipanti=100/200), in media solo un paziente su due di quelli clinicamente eleggibili potrà essere incluso nello studio, cioè 37. Si tratta, di circa 18 pazienti per braccio/anno. (MMG vs Specialista).

Dimensione del campione necessario

.....
Per arrivare al campione previsto di circa 1200 casi si deve prevedere la partecipazione di almeno 10-12 centri oncologici e 1200 MMG.

Popolazione di riferimento

Donne con tumore della mammella diagnosticato in fase precoce, curate radicalmente (libere da malattia), a rischio basso-intermedio di recidiva, informate e consenzienti, assistite da MMG e Specialista partecipanti allo studio

Criteri di eleggibilità (inclusione)

Lo studio includerà i seguenti pazienti:

1. Donne con prima e/o seconda diagnosi (istologica) di tumore della mammella,
2. rischio di recidiva basso-intermedio, definito dalla applicazione dell'algoritmo di San Gallen Marzo 2007 (definizione di categoria di rischio per pazienti con tumore della mammella operato, Vedi Allegato 1) o carcinoma in situ,
3. nessuna evidenza di malattia al momento della inclusione e randomizzazione,
4. che ha completato la chemio-terapia o radioterapia adiuvante (è ammessa la presenza di sola ormono-terapia adiuvante),
5. che ha avuto una diagnosi entro 12 mesi,
6. che è informata sulla natura e prognosi della malattia e ha ricevuto complete informazioni sullo studio

Criteri di esclusione

1. La paziente risulta portatrice dell'oncogene BRCA1, BRCA2,
2. la paziente è stata inserita in altri studi con obiettivi e metodi non compatibili con gli obiettivi del trial,
3. la paziente è assistita da un MMG che non ha aderito allo studio,
4. la paziente non ha ricevuto informazioni complete,
5. la paziente non ha aderito allo studio,
6. per presenza di caratteristiche della paziente di tipo pratico o logistico che suggeriscono una non corretta compliance allo studio.

Durata dello studio

Si stima una durata del reclutamento intorno ai 3 anni e un periodo di follow-up fino a 5 anni.

Outcomes e Endpoints Primari

Lo studio ha due endpoint primari e alcuni endpoint secondari

Gli outcome primari di efficacia saranno la percezione della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) valutata attraverso 2 strumenti standardizzati già utilizzati in questo tipo di

pazienti in numerosi RCTs (SF-12 e PGWBI-SF) che valutano aspetti fisici e psicologico-emotivi della salute, e la incidenza di "eventi correlati all'occorrenza di recidive" identificati, definiti e classificati attraverso algoritmi pre-definiti, già utilizzati in altre esperienze (del tipo: ReRe-SCE:recurrence related serious clinical event).

Lo studio ha due endpoint primari (co-primary endpoints): la differenza tra la percezione della qualità della vita (HRQOL).....e la differenza tra l'incidenza e il tempo alla diagnosi di eventi...

Outcomes e Endpoints Secondari

Valutazione del livello di partecipazione da parte di medici, pazienti,
Valutazione della compliance al programma di follow-up per i pazienti reclutati,
Valutazione del livello di percezione della qualità della assistenza e della soddisfazione della terapia (intervento di follow-up),
Valutazione di disease-free survival e overall survival

Regime di follow-up

Tutte le pazienti, indipendentemente dal braccio di intervento a cui saranno assegnate su base randomizzata, riceveranno lo stesso schema di follow-up, sinteticamente descritto nello schema sotto stante (vedi Allegato 2 per dettagli).

Il follow-up sarà lo stesso per entrambi i gruppi che riceveranno invece una assistenza diversa (follow-up gestito da MMG o follow-up gestito da specialista).

Tutti le pazienti saranno sollecitate a richiedere una visita anticipata in caso di segni o sintomi che possano essere attribuiti alla malattia e saranno informate che, in caso di necessità, potranno ricevere rassicurazione o supporto di tipo psico-sociale.

VISITA CLINICA	OGNI 6 MESI PER 5 ANNI*
MAMMOGRAFIA	BILATERALE OGNI ANNO
ESAMI DI LABORATORIO, BIO-MARKERS E ESAMI RADIOLOGICI	NON DA ESEGUIRE IN ASSENZA DI SINTOMI**
SOLO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON TAMOXIFEN	VISITA GINECOLOGICA CON EVENTUALE ECOGRAFIA

*PAZIENTI CON CA. IN SITU SI PREVEDE VISITA SU BASE ANNUALE

** PAZIENTI IN TERAPIA ADIUVANTE ORMONALE SI PREVEDE LA ESECUZIONE DI ESAMI BIOCHIMICI

Identificazione del caso e assegnazione al trattamento (randomizzazione)

I casi identificati dallo specialista nel corso degli esami e dei trattamenti relativi alla stadiazione peri-operatoria e/o durante la terapia adjuvante ed eleggibili sono in prima istanza informati dal medico specialista che, verificata la adesione del curante al progetto, informa la

paziente della esistenza dello studio e delle sue caratteristiche, discute il caso con il MMG e, ottenuto il consenso di entrambi, fornisce il necessario materiale informativo, randomizza la paziente ed eventualmente la invia al MMG.

La randomizzazione sarà centralizzata, stratificata utilizzando fattori organizzativi (centro) e clinico-assistenziali (estensione malattia, terapia adiuvante in corso, tipo terapia chirurgica).

Raccolta, Valutazione ed Analisi dei dati

I dati relativi alla paziente ed al trattamento saranno raccolti durante la prima visita (baseline) e durante il follow-up dal medico investigatore, utilizzando una modulistica standardizzata

I dati riportati dalla paziente (patient-reported-outcome) saranno raccolti attraverso questionari compilati dalla paziente in momenti pre-specificati (subito dopo ogni visita di controllo).

Ulteriori dati relativi ai flussi di partecipazione/non partecipazione saranno raccolti attraverso specifici registri ed ottimizzando i flussi informatici già disponibili.

I dati che saranno utilizzati per la definizione degli outcome oggettivi (eventi clinico-sanitari correlati alle recidive e alla sopravvivenza) saranno valutati da un Comitato Esterno Indipendente che sarà "mascherato" rispetto al tipo di follow-up.

Le analisi saranno condotte secondo il principi della intention-to-treat e per protocol, ed eventualmente in accordo ad alcuni sottogruppi pre-identificati e esplicitati, quali estensione della malattia, tipo di specialista, terapia adiuvante in corso, età della paziente, tempo dal termine della terapia primaria.

Si prevede una piano di analisi alternativo/complementare basato su un approccio di tipo bayesiano (vedi allegato 1).

Si prevede inoltre la conduzione di alcuni sotto-progetti, non obbligatori per i centri partecipanti, per esplorare alcuni aspetti di tipo genetico (polimorfismi), stili di vita e terapia farmacologiche concomitanti.

Metodologia statistica

Lo studio è disegnato per verificare la non-inferiorità del programma di follow-up gestito dal MMG verso lo Specialista sia in termini di HRQOL sia in termini di eventi rilevanti correlati alla recidiva.

HRQOL:SF-12 e PGWBI-SF

Eventi clinico-sanitari e Eventi clinico-sanitari di tipo grave

Aspetti organizzativi e etici

Oltre ad un Comitato Scientifico, ad un Centro di Coordinamento ed un External Data and Safety Monitoring Committee, si prevede la creazione di un Comitato Esterno Indipendente per la valutazione degli outcome ed endpoint che saranno utilizzati per la valutazione di efficacia.

Il protocollo sarà valutato dai competenti Comitati Etici Locali in accordo con le attuali norme relative alla sperimentazione clinica

Allegato 1: Considerazioni preliminari sulle analisi statistiche riguardanti lo studio RER sul FU della mammella

Razionale. Il problema nasce dal fatto che, sulla base di quanto si è già visto dallo studio Grunfeld, è verosimile che un confronto, anche in termini di non inferiorità, condotto su outcome "hard" dovrebbe condurre a risultati eclatantemente non significativi. D'altra parte, quand'anche fossero significativi, il non-inferiority boundary è talmente lontano dal valore del comparator da rendere il risultato sostanzialmente inutile sul piano pratico: anzi, anche ad una lettura superficiale dei risultati ci si renderebbe immediatamente conto che la prassi sperimentale (quella che coinvolge i MMG) sarebbe risultata non inferiore semplicemente perché si è largheggiato nella definizione di non inferiorità...! In ogni caso, nello studio della Grunfeld neppure questo è successo, nel senso che nonostante si fosse adottato un non-inferiority boundary molto alto (probabilmente in buona fede e solo a causa dell'applicazione automatica e acritica di prassi consolidate nel contesto dei trial di non inferiorità farmaceutici, ma scarsamente difendibili al di fuori di quel contesto), comunque non è stata dimostrata la non inferiorità. Ora, vero è che, a quanto mi è sembrato di capire, l'outcome primario sarà di tipo qualitativo: tuttavia mi è parso anche di cogliere una evidente preoccupazione qualora gli outcome hard (recidive, intervallo di tempo libero da recidiva, sopravvivenza, ecc.) dovessero risultare inferiori nonostante la superiorità della percorso sperimentale.

Proposta. Per gestire il problema di cui sopra io proporrei di analizzare i dati relativi agli outcome hard e, per coerenza, l'intero studio, con metodi bayesiani. Queste tecniche consentono di modulare meglio le modalità di analisi statistica evitando di infilarsi nei cul de sac a cui spesso conduce l'approccio mutuato dai trial, che può condurre a risultati inutilizzabili semplicemente perché non si è dimensionato bene il campione o, in fase di stesura del protocollo, ci si è legati a tecniche statistiche sbagliate.

Generalità sui metodi bayesiani. Molto sommariamente, i metodi bayesiani differiscono da quelli "classici" per il fatto che essi richiedono che sia esplicitato lo stato di conoscenze antecedente lo studio e che sia incorporato nell'analisi dei risultati dello stesso. Supponiamo, ad esempio, di voler fare un'idea dell'efficacia di un determinato farmaco più realistica di quella mutuabile dagli studi registrativi e da quelli sponsorizzati successivamente alla registrazione. Il risultato del nostro trial non ci dirà semplicemente se e quanto il farmaco funziona, ma più organicamente ci mostrerà come la nostra evidenza sperimentale cambi lo stato di conoscenze che avevamo prima dell'esperimento e che erano basati solo sugli studi già citati. In altri termini, tecnicamente si parte da una distribuzione di probabilità (detta "a priori") che rappresenta lo stato di conoscenza di cui si dispone prima dello studio e che può essere basata su dati di letteratura, studi pilota, ipotesi derivanti da estrapolazione di dati ottenuti in vitro, parere di esperti, ecc. Il punto d'arrivo è un'altra distribuzione di probabilità (detta "a posteriori") che invece mostra come si è modificata la distribuzione a priori incorporando in essa i risultati del nuovo esperimento. Ovviamente tale distribuzione può essere condensata in un singolo parametro di efficacia come un Odds Ratio, una differenza tra medie, ecc., analogamente ai risultati ottenibili con i metodi statistici classici.

Conclusione. Applicando metodi bayesiani a outcome forti, quindi, non avremo una risposta secca nei termini di non-inferiorità, superiorità, ecc., bensì un quadro più articolato, che potrebbe dirci, ad esempio, come e in che misura il nostro studio modifica quanto già visto dalla Grunfeld.

Brevissima nota tecnica. La distribuzione a priori può anche rappresentare uno stato di perfetta ignoranza in merito al fenomeno in studio, nel caso non si disponga di alcun elemento conoscitivo preliminare, oppure può essere ottenuta per via campionaria. All'aumentare della dimensione del campione, la distribuzione a priori diventa sempre meno importante: un campione enorme, infatti, dovrebbe confutare qualunque convinzione che si aveva prima di osservarlo. E' il caso di osservare, inoltre, che all'aumentare della dimensione del campione i metodi bayesiani tendono a dare risultati simili a quelli classici, anche se è molto più chiaro il processo che li ha prodotti. Dal punto di vista pratico, infine, si deve sottolineare come i i metodi bayesiani siano mediamente molto più complessi di quelli classici: unitamente al fatto di essere poco implementati nei principali software statistici generalisti (con l'unica eccezione di R), si spiega lo loro minor diffusione rispetto ai metodi classici.

dr. Silvio Cavuto, Riccione (RN), 06 giugno 2008

ALLEGATO 2. OUTCOMES E STRUMENTI

OUTCOMES SOGGETTIVI

TIPO OUTCOME	STRUMENTO	NUMERO ITEM
HRQOL	SF-12 V.2	12
BENESSERE PSICOLOGICO EMOTIVO	PGWBI, Short oppure Long	22 oppure 12
SODDISFAZIONE CURA/ASSISTENZA	GIVIO-GILDA O CPOR-SG	7 oppure 1
PERCEZIONE QUALITÀ ASSISTENZA	GIVIO-GILDA	da identificare

ENDPOINT CLINICO-SANITARIO (OGGETTIVI)

EVENTI GRAVI DA RECIDIVA	MORTE DA TUMORE, DA TUTTE LE CAUSE COMPRESSIONE SPINALE FRATTURE PATOLOGICHE RICADUTE LOCALI NON CONTROLLATE (non operabili) IPERCALCEMIA SINDROME SPALLA-BRACCIO (PLESSO BRACHIALE) INTERESSAMENTO FUNZIONALE ORGANI VITALI CHE PRECLUDONO IL TRATTAMENTO ANTI-TUMORALE
ALTRI EVENTI RILEVANTI	
RECIDIVA	LOCALE, CONTRO-LATERALE, A DISTANZA
DISEASE FREE SURVIVAL	
SAFETY	SAE
ABBANDONO STUDIO	DA PROTOCOLLO, DA TUTTE LE CAUSE

ALLEGATO 3. SCHEMA DI FOLLOW-UP UTILIZZATO NELLO STUDIO DI EVA GRUNFELD ET AL, PUBBLICATO SU J CLIN ONCOL 24: 848-855, 2006

Principal objectives of follow-up:

1. To provide support and counseling to the patient and her family
2. To detect local or regional recurrences and initiate treatment promptly
3. To detect metastatic disease and initiate appropriate treatment promptly
4. To detect new primaries in the contralateral breast

Recommended follow-up plan:

Physical examination and medical history	<ul style="list-style-type: none"> • Years 1, 2 and 3 - every 3-6 months • Years 4 and 5 - every 6 months • Years 6+ (indefinitely) - annually
--	---

- The physical examination and medical history should be targeted towards identification of signs or symptoms suggestive of recurrence or contralateral breast cancer.
 - locoregional recurrence - examination of ipsilateral breast, axilla and supraclavicular lymph nodes, and chest wall (for women with mastectomy)
 - systemic recurrence
 - pulmonary abnormalities (cough or shortness of breath)
 - hepatomegaly, nausea or vomiting, unexplained weight loss
 - bone pain or bone tenderness
 - neurological abnormalities
 - contralateral
 - examination of contralateral breast and regional lymph nodes
- All patients should be encouraged to make an earlier appointment if they develop any signs or symptoms suggestive of recurrence between routine follow-up visits.
- The frequency of visits can be tailored to the needs of individual patients. Some patients will require more frequent visits for reassurance and psychosocial support, or if they cannot be relied upon to return early if they develop signs or symptoms of recurrence.

Mammograms	• Annually (indefinitely)
------------	---------------------------

- Annual mammography is complementary to physical examination. If a breast abnormality is detected on physical examination it should be investigated further, even in the context of a normal mammogram.

Routine laboratory and radiological tests	• As clinically indicated by signs or symptoms
---	--

- Routine diagnostic tests (such as LFTs, chest x-rays, liver ultrasound) are not recommended. However, these should be performed as indicated to fully investigate signs or symptoms suspicious of recurrent or new primary disease.

Pelvic examination	• Annually
--------------------	------------

- Women on adjuvant tamoxifen should have an annual pelvic examination and should be asked about vaginal discharge or bleeding because of increased risk of endometrial cancer.