
Instituto do Câncer de São Paulo
Protocolo Clínico

Estudo de Fase 2 Randomizado de Tratamento Neoadjuvante com Terapia de Deprivação Androgênica e Acetato de Abiraterona Associado ou Não a Apalutamida em Pacientes com Câncer de Próstata Localizado de Alto Risco Candidatos à Prostatectomia Radical

Protocolo [NP 779/15] – Versão33
ICESP (Acetato de Abiraterona/Apalutamida)

Situação: Aprovado
Data: 02 de Outubro de 2018
Preparado por: CoreBoxLtda

Patrocinador do Estudo: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
Rua Dr. Arnaldo 251 – Cerqueira César
São Paulo – SP – CEP: 01246-000

Empresa colaboradora: Janssen Research & Development, LLC
Representado no Brasil por: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Rua Gerivatiba, 207 – 9º andar – Butantã
São Paulo – SP – CEP: 055001-900

Conformidade: O presente estudo será conduzido em conformidade com esse protocolo, com as Boas Práticas Clínicas e com os requerimentos regulatórios aplicáveis

Declaração de Confidencialidade

As informações desse documento contêm segredos de negócio e informações comerciais que são privilegiadas ou confidenciais e não podem ser compartilhadas a menos que por exigência da lei ou regulação. Em qualquer situação, as pessoas que tiverem acesso as informações devem ser informadas que a informação é privilegiada ou confidencial e não pode ser compartilhada por eles para outros. Essas restrições se aplicarão igualmente para *todas* informações futuras fornecidas para você que será indicada como *privilegiada* ou *confidencial*.

EQUIPE DO ESTUDO

Investigadores		Departamento
Investigador Principal (PI)	Diogo Assed Bastos	Oncologia Clínica
Co-Investigador Principal (Co-PI)	Rafael Ferreira Coelho	Urologia
Sub-Investigadores	David Queiroz Borges Muniz	Oncologia Clínica
	Jamile Silva	Oncologia Clínica
	Natália Fraile	Oncologia Clínica
	Julia de Stefani Cassiano	Oncologia Clínica
	Giuliano Betoni Guglielmetti	Urologia
	Maurício Dener Cordeiro	Urologia
	Jean Lestingi	Urologia
	Marcelo Linhares	Urologia
	Fábio Ortega	Urologia
	Walter Cassao	Urologia
	José Pontes	Urologia
	William Carlos Nahas	Urologia
	Katia Ramos Moreira Leite	Patologia
	Sheila Friedrich Faraj	Patologia
	Evandro Sobroza de Mello	Patologia
	Públio Cesar Cavalcante Viana	Radiologia
	Regis Otaviano Franca Bezerra	Radiologia
	Francisco Donato Junior	Radiologia
	Marcos Roberto de Menezes	Radiologia
	Felipe de Galiza Barbosa	Medicina Nuclear
Carlos Alberto Buchpiguel	Medicina Nuclear	

Sumário

EQUIPE DO ESTUDO	2
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	6
RESUMO.....	7
CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES.....	11
ABREVIATURAS.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Apalutamida.....	15
1.2. Experiência clínica com a Apalutamida.....	16
1.3. Experiência clínica com o acetato de abiraterona	16
1.4. Racional para o Estudo	17
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	18
2.1. Objetivos.....	18
2.1.1. Objetivo Primário	18
2.1.2. Objetivos Secundários	18
2.1.3. Objetivos Exploratórios	18
2.2. Hipótese	19
3. DESENHO E RACIONAL DO ESTUDO	19
3.1. Visão Geral do Desenho do Estudo	19
3.2. Racional do Desenho do Estudo	20
3.2.1. Randomização	21
3.2.2. Coleta de Material para Estudo Translacional	21
4. SELEÇÃO DOS PACIENTES	21
4.1. Critérios de Inclusão.....	21
4.2. Critérios de Exclusão	22
5. ALOCAÇÃO DO TRATAMENTO.....	23
6. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO	23
6.1. Dose Planejada.....	23
6.1.1. Apalutamida	23
6.1.2. Acetato de abiraterona e Gossypol	24
6.2. Modificação de Dose e Manejo de Toxicidade.....	24
6.2.1. Apalutamida	24
6.2.2. Acetato de abiraterona.....	25
6.3. Guia para o Manejo de Teste de Função Hepática Anormal atribuído ao acetato de abiraterona.....	25
6.4. Guia para Hipertensão, Hipocalemia e Edema/ Retenção de Fluido por Excesso de Mineralocorticoide atribuído ao acetato de abiraterona.....	26
6.5. Guia para o Manejo de Convulsões atribuída a Apalutamida	28
7. ADESÃO AO TRATAMENTO	29
8. TERAPIA PRÉ-ESTUDO E CONCOMITANTE.....	30
8.1. Intervenções e Cuidados de Suporte Permitidos	30
8.2. Terapia Especial Concomitante.....	30
8.3. Medicamentos e Procedimentos proibidos	31

9.	AVALIAÇÕES DO ESTUDO	31
9.1.	Procedimentos do Estudo	31
9.1.1.	Visão Geral	31
9.1.2.	Fase de <i>Screening</i>	32
9.1.3.	Fase de Tratamento Ativo	32
9.1.4.	Visita de Final de Tratamento	32
9.1.5.	Cirurgia	32
9.1.6.	Fase de Seguimento	32
9.2.	Eficácia	32
9.2.1.	Avaliações	32
9.2.2.	Desfecho Primário	33
9.2.3.	Desfechos Secundários	33
9.2.4.	Desfechos Exploratórios	34
9.2.5.	Biomarcadores	34
9.3.	Avaliações de Segurança	35
9.3.1.	Eventos Adversos	35
9.3.2.	Testes Clínicos Laboratoriais	35
9.3.3.	Eletrocardiograma	36
9.3.4.	Sinais Vitais	36
9.3.5.	Exame Físico	36
9.4.	Manuseio e Coleta de Amostra	36
10.	TÉRMINO DO ESTUDO PARA O INDIVÍDUO /RETIRADA	37
10.1.	Término	37
10.2.	Descontinuação do Tratamento	37
10.3.	Retirada do Estudo	38
11.	MÉTODO ESTATÍSTICO	38
11.1.	Características demográficas, clínicas e patológicas iniciais	38
11.2.	Tipos de Análises da população do estudo	39
11.3.	Determinação do Tamanho Amostral	39
11.4.	Análise de Eficácia	39
11.4.1.	Análise de Desfecho Primário	40
11.4.2.	Análise de Desfechos Secundários e Exploratórios	40
11.4.3.	Análise de Biomarcadores	40
11.5.	Análise de Segurança	41
11.5.1.	Eventos Adversos	41
11.5.2.	Testes Clínicos Laboratoriais	41
11.5.3.	Sinais Vitais e Exame Físico	42
11.6.	Dados ausentes	42
11.7.	Visitas	42
12.	RELATO DE EVENTOS ADVERSOS	42
12.1.	Definições	42
12.1.1.	Definição e Classificação de Eventos Adversos	42
12.1.2.	Definição de Atribuição	43
12.1.3.	Critérios de Graduação de Toxicidade	44
12.2.	Situações de notificação especial	44
12.3.	Procedimentos	45
12.3.1.	Eventos Adversos	45
12.3.2.	Eventos Adversos Graves	45
12.3.3.	Gravidez	46
12.3.4.	Contatando a Empresa em relação à segurança do paciente	46
13.	LIDANDO COM QUEIXAS DE MANUSEIO DO PRODUTO MEDICINAL EM INVESTIGAÇÃO	46
13.1.	Procedimentos	47
13.2.	Entrando em Contato com a Empresa Colaboradora em Relação à Qualidade do Produto	47
14.	INFORMAÇÕES SOBRE PRODUTO MEDICINAL EM INVESTIGAÇÃO	47

14.1.	Descrição Física dos Produtos Medicinais em Investigação	47
14.1.1.	Apalutamida	47
14.1.2.	Acetato de Abiraterona	47
14.2.	Embalagem	47
14.3.	Rotulagem	48
14.4.	Preparação, Manuseio e Armazenamento	48
14.5.	Contabilização dos PMIs	48
15.	ASPECTOS ÉTICOS	48
15.1.	Considerações Específicas ao Desenho do Estudo	48
15.2.	Conformidade com Regulamentação Ética	49
15.2.1.	Responsabilidades do Investigador	49
15.2.2.	Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	49
15.2.3.	Consentimento Informado	50
15.2.4.	Privacidade de Dados Pessoais	51
16.	REQUISITOS ADMINISTRATIVOS	51
16.1.	Emendas ao protocolo	51
16.2.	Documentação Regulatória	52
16.2.1.	Aprovação Regulatória/Notificação	52
16.3.	Documentação Fonte	52
16.4.	Preenchimento do Formulário de Notificação de Caso	52
16.5.	Segurança de Qualidade de Dados – Controle de Qualidade	53
16.6.	Retenção dos Registros	53
16.7.	Monitoramento	53
16.8.	Conclusão e Encerramento do Estudo	54
16.8.1.	Conclusão do Estudo	54
16.8.2.	Término do Estudo	54
16.9.	Auditorias <i>in loco</i>	54
16.10.	Uso de Informações e Publicações	54
16.11.	Registro do Estudo Clínico e Divulgação dos Resultados	55
	REFERENCIAS	55
	Anexo 1: Escala de Desempenho de Karnofsky (%)	59
	Anexo 2: Classificação Funcional da <i>New York Heart Association</i>	60
	Anexo 3: Medicções ou Suplementos Restritos durante o Estudo	61
	ÚLTIMA PÁGINA	62

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Fluxograma do Estudo.....	20
Tabela 1: Modificações da dose para anormalidades dos TFH atribuídas ao acetato de abiraterona.....	26
Tabela 2: Modificações da dose para hipocalcemia atribuída ao acetato de abiraterona.....	27
Tabela 3: Modificações da dose para hipertensão e edema/ retenção de fluídos atribuído ao acetato de abiraterona.....	28
Tabela 4: Modificações da dose para toxicidade atribuída a Apalutamida.....	29

RESUMO

Estudo de Fase 2 Randomizado de Tratamento Neoadjuvante com Terapia de Deprivação Androgênica e Acetato de Abiraterona Associado ou Não a Apalutamida em Pacientes com Câncer de Próstata Localizado de Alto Risco Candidatos à Prostatectomia Radical

O tratamento do câncer de próstata localizado de alto risco baseia-se no tratamento local radical da próstata, e a prostatectomia radical segue sendo o padrão de tratamento para pacientes com câncer de próstata de alto risco (CPAR). Apesar do tratamento local, cerca de 40% a 65% podem apresentar recidiva de doença e, neste cenário, as opções de tratamento de resgate tem elevada morbidade, além de risco de falha bioquímica e evolução para doença metastática. Desta forma, existe um racional para o uso de tratamento neoadjuvante antes da prostatectomia radical com objetivo de aumentar as chances de sucesso com a cirurgia. Estudos com Terapia de Deprivação Androgênica (TDA) neoadjuvante em monoterapia falharam em mostrar benefício em pacientes com CPAR. Um conceito clínico emergente é o de usar estratégias com máxima inibição androgênica com TDA e ZYTIGA® (acetato de abiraterona) [1] ou XTANDI® (enzalutamida) [2] em câncer de próstata metastático (CPM). ZYTIGA® (acetato de abiraterona) é uma pró-droga da abiraterona, um inibidor irreversível da 17 α hidroxilase/C17, 20-liase (citocromo P450c17 [CYP17]), uma enzima chave requerida para a síntese de testosterona. A aprovação do ZYTIGA® e prednisona/prednisolona ocorreu em abril de 2011 nos Estados Unidos, em setembro de 2011 na União Europeia e em junho de 2012 no Brasil. Apalutamida é um anti-androgênico de nova geração com alta afinidade para os receptores de andrógeno (RA) e uma grande atividade antitumoral. No contexto neoadjuvante há dados clínicos de fase 2 mostrando um potencial benefício da associação da TDA com o ZYTIGA® (acetato de abiraterona). Este estudo testará a eficácia e a segurança da adição da droga experimental Apalutamida ao tratamento neoadjuvante com TDA e ZYTIGA® (acetato de abiraterona).

OBJETIVO E HIPÓTESE

Objetivo Primário

O objetivo primário é determinar se o tratamento neoadjuvante com Apalutamida associado com acetato de abiraterona em combinação com dose baixa de prednisona e TDA é superior em termos de taxa de resposta patológica ao tratamento com acetato de abiraterona em combinação com dose baixa de prednisona com TDA em pacientes com CPAR candidatos a prostatectomia radical.

Objetivo Secundário

Os objetivos secundários são avaliar a resposta do PSA na 12^a semana após a terapia de intervenção, a celularidade do tumor residual na peça cirúrgica, a taxa de pacientes com doença residual mínima (DRM) após tratamento neoadjuvante, a taxa de redução de estadiamento (*downstaging*) para \leq ypT2N0, taxa de PSA indetectável 12 meses após a cirurgia, taxa de margens positivas da peça cirúrgica e a segurança da intervenção neoadjuvante.

Objetivos Exploratórios

Os objetivos exploratórios avaliarão a correlação por imagem de Ressonância Magnética (RM) e da Tomografia por emissão de Pósitrons (PET) com Ga¹⁸-PSMA (antígeno específico de membrana prostática), como componentes do PET/RM, com o *downstaging* e a correlação da RM e do PET com a resposta patológica completa e/ou quase completa. Também serão realizados estudos

translacionais com análise das vias de sinalização androgênica através de imunohistoquímica.

Hipótese

A hipótese é que a adição da Apalutamida ao acetato de abiraterona e TDA como tratamento neoadjuvante aumentará a taxa de resposta patológica completa/ quase completa em pacientes com CPAR quando comparado ao acetato de abiraterona e TDA.

VISÃO GERAL DO DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de centro único, randomizado, de fase 2, cego para o avaliador do desfecho (patologista e radiologista), desenhado para avaliar se a adição da droga apalutamida ao acetato de abiraterona com dose baixa de prednisona e TDA em novos pacientes com CPAR melhora a resposta patológica completa e/ou quase completa após a PR. Neste estudo, TDA refere-se especificamente ao uso do agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). Sessenta e quatro pacientes serão recrutados. A população do estudo inclui pacientes adultos com CPAR (critérios de alto risco definidos na sessão Seleção de Pacientes).

O estudo consistirá das seguintes fases: rastreamento de até 28 dias antes da randomização para estabelecer a elegibilidade e documentar as medidas de base dos pacientes; randomização; a fase de tratamento medicamentoso; o tratamento cirúrgico e a fase de seguimento após a PR. O tratamento neoadjuvante terminará no final dia 84, ou quando houver retirada do consentimento, toxicidade inaceitável ou progressão de doença. Os indivíduos elegíveis serão randomizados no ICESP na proporção 1:1 para os dois grupos de tratamento: apalutamida [240 mg VO uma vez ao dia] mais acetato de abiraterona [1000 mg VO uma vez ao dia] com prednisona [5 mg VO duas vezes ao dia] mais TDA com acetato de goserrelina [10,8 mg SC – dose única] ou tratamento com acetato de abiraterona [1000 mg VO uma vez ao dia] com prednisona [5 mg VO duas vezes ao dia] mais TDA com acetato de goserrelina [10,8 mg SC – dose única].

Os pacientes serão monitorados para segurança ao longo do estudo. Devido ao risco de toxicidade hepática, os pacientes terão sua função hepática cuidadosamente monitorada por exames de sangue a cada duas semanas no período de tratamento do estudo (3 meses). Eventos adversos incluindo eventos adversos laboratoriais serão graduados e sumarizados usando os Critérios do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos para Eventos Adversos (NCI-CTCAE), versão 4.0. Recomendações para modificação de dose são fornecidas.

SELEÇÃO DE PACIENTES

A população do estudo incluirá novos casos de CPAR definidos como: (1) estágio clínico T3ou; (2) tumor primário com escore de Gleason ≥ 8 ou; (3) PSA ≥ 20 ng/mL. Outros critérios de elegibilidade são: idade maior que 18 anos e menor que 80 anos, adenocarcinoma prostático confirmado por histologia, nível de testosterona não castrado (>150 ng/dL), PR planejada, função hematológica, renal e hepática normal, *Performance Status* de *Karnofsky* $\geq 80\%$.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

O grupo que receberá a droga apalutamida na dose de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) administrada por via oral de maneira ambulatorial uma vez ao dia por 3 ciclos de 28 dias cada, totalizando 84 dias seguidos de tratamento neoadjuvante. Se a dose da apalutamida for esquecida em um dia, esta deve ser omitida e não será compensada ou tomada com a próxima dose do dia seguinte.

Todos pacientes receberão a dose recomendada do acetato de abiraterona 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) por via oral contínuo uma vez ao dia, concomitantemente a 5 mg via oral de prednisona duas vezes ao dia por 3 ciclos de 28 dias cada, totalizando 84 dias seguidos de tratamento neoadjuvante. O uso da abiraterona não deve ser realizada durante a refeição. A abiraterona deve ser tomada pelo menos 2 horas depois de uma refeição e nenhum alimento deve ser ingerido durante pelo menos 1 hora após a tomada do medicamento. Se a dose da abiraterona for esquecida, esta deve ser omitida. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com água.

Caso o participante esqueça de ingerir uma dose da apalutamida ou de acetato de abiraterona/prednisona, a dose deverá ser substituída somente se o participante se lembrar e administrar a dose em um intervalo menor de 12 horas da hora padrão para a ingestão dos medicamentos.

O acetato de goserrelina 10,8 mg também será administrado para todos indivíduos em dose única por via subcutânea no D1.

AVALIAÇÕES DE EFICÁCIA

Resposta patológica completa ou quase completa (definido como ausência ou ≤ 5 mm de tumor residual) na espécime patológica da PR que será realizada após a terapia neoadjuvante. Os pacientes serão seguidos por até 12 meses após a PR.

Os dados da utilização de recursos médicos (URM), associados com as visitas médicas, serão coletados em formulário de relato de caso em papel (CRF) pelos investigadores e pela equipe para todos indivíduos durante o estudo. Para cada evento adverso que ocorrer, a informação de URM associada com o evento adverso será registrado sempre que possível.

Desfechos de Eficácia

Primário: Resposta patológica completa ou quase completa (RPc/RPqc), definido como tumor residual $\leq 0,5$ cm na peça da prostatectomia radical

Secundários:

- Resposta do PSA na 12ª semana após o tratamento neoadjuvante (diminuição de $\geq 50\%$ em relação ao valor de base)
- Taxa de pacientes com celularidade tumoral residual ($\leq 30\%$ na peça cirúrgica da PR)
- Taxa de pacientes que atingem DRM definida por carga tumoral residual $\leq 0,25$ cm³
- Taxa de *downstating* tumoral (\leq ypT2N0)
- Taxa de PSA indetectável 12 meses após a PR
- Taxa de margens positivas na peça cirúrgica da PR e segurança da intervenção neoadjuvante.

Exploratórios:

- Taxa de *downstating* no PET/RM prostática
- Correlação entre a RPc/RPqc e a resposta dos componentes da PET/RM prostática.

AVALIAÇÃO TRANSLACIONAL

Será realizada avaliação de expressão de PSA, receptor de andrógeno (citoplasmático e nuclear), Ki67 e CYP17 através de imunohistoquímica no tecido arquivado da biópsia prostática (se disponível) e no tecido da prostatectomia.

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

As avaliações de segurança incluem eventos adversos, aferições dos sinais vitais, exame físico e testes laboratoriais clínicos.

MÉTODO ESTATÍSTICO

Considerando ser 10% a taxa histórica de resposta patológica completa mais quase completa com uso de abiraterona associado a análogo de LHRH neoadjuvante, consideramos promissor alcançar uma taxa de 40% com a combinação de apalutamida à abiraterona-gosserrelina. Assim, para identificar um aumento de 30% na taxa de resposta com um poder de 80% (beta 0,20), este estudo precisa avaliar 64 pacientes (pacientes operados) randomizados à razão de 1:1 para os dois braços assumindo um erro alfa bicaudal de 0,05. A análise primária será realizada por protocolo.

Análise de Eficácia

Todos os dados contínuos serão apresentados através de média, mediana, intervalo de confiança de 95% enquanto dados discretos serão sumarizados pelo percentual e intervalo de confiança. Comparações entre médias serão realizadas por teste t simples ou pareado conforme aplicável. Comparações entre proporções serão feitas pelo teste do Chi-quadrado ou teste exato de Fischer. P-valores abaixo de 0,05 bicaudal serão considerados significativos.

Análise de Biomarcadores

Biomarcadores de resposta e prognóstico serão analisados no tecido arquivado da biópsia prostática diagnóstica e correlacionados com desfechos clínicos e patológicos. Devido ao caráter exploratório e gerador de hipóteses deste estudo, avaliaremos a presença de correlações entre biomarcadores, características clínicas, radiológicas e patológicas frente aos desfechos de interesse.

Análise de Segurança

Indivíduos que recebam pelo menos 1 dose das drogas de estudo serão analisados para segurança. Os parâmetros de segurança avaliados serão a incidência, intensidade, tipo de eventos adversos, alterações clinicamente significativas no exame físico, aferição de sinais vitais e resultados clínicos laboratoriais. Exposição as drogas de estudo e motivos para descontinuação serão tabuladas.

CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES

FASE	Notas	Fase de Screening	Fase de Tratamento Ativo			Cirurgia	Fase de Seguimento
		Período de tempo antes da randomização ^a	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo3		
CICLO (28dias):							A cada 4meses até 12 meses ou até morte, perda de seguimento, retirada do consentimento ou término do estudo
DIA DO CICLO:	Visitas do estudo/procedimentos tem \pm 5dias de janela (exceto MRI, ver abaixo).		1	1	1		
Screening							
Consentimento informado (deve ser realizado antes de qualquer procedimento do estudo)		28dias					
Critérios de inclusão/exclusão		28dias					
História Médica e demografia		28dias					
Randomização			X				
Administração das Drogas do Estudo							
Dispensação das drogas			X	X	X		
Adesão da dosagem				X	X		
Segurança							
ECG,12-canais	Potássio sérico <3.5 mM deve ser corrigido antes do ECG	28dias					
Exame físico		14dias	X	X	X	X	X

FASE	Notas	Fase de Screening	Fase de Tratamento Ativo			Cirurgia	Fase de Seguimento
CICLO (28dias):		Período de tempo antes da randomização ^a	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo3		A cada 4meses até 12 meses ou até morte, perda de seguimento, retirada do consentimento ou término do estudo
DIA DO CICLO:	Visitas do estudo/procedimentos tem ±5 dias de janela (exceto para MRI, ver abaixo).		1	1	1		
Sinais vitais	Pressão arterial, FC e FR e temperatura no <i>screening</i> ; após somente pressão arterial	14dias	X	X	X		
Eficácia							
PET/RM da próstata	Visita de imagem após o término do tratamento neoadjuvante deve ocorrer entre 1 a 30 dias antes da cirurgia.	28dias			X		
Escala de Karnofsky		28dias	X	X	X		

FASE		Fase de <i>Screening</i>	Fase de Tratamento Ativo			Cirurgia	Fase de Seguimento
CICLO (28dias):	Notas	Período de tempo antes da randomização ^a	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3		A cada 4meses até 12 meses ou até morte, perda de seguimento, retirada do consentimento ou término do estudo
DIA DO CICLO:	Visitas do estudo/procedimentos tem ±5 dias de janela (exceto MRI, ver acima).		1	1	1		
Laboratório clínico							
Hematologia	Hb, leucócitos (total/difer) e plaquetas	14dias	X	X	X		X
Bioquímica sérica	K, Cr, glicemia jejum, LDH, albumina (somente no <i>Screening</i>)	14dias	X	X	X		X
Testes de função hepática	ALT, AST, bilirrubina total, fosfatase alcalina	14dias	XX (a cada 14 dias)	XX (a cada 14 dias)	XX (a cada 14 dias)		X
PSA		14dias	X	X	X		X
Testosterona		14dias	X	X	X		X
Amostra de sangue (biobanco)		14dias	X	X	X		X
Amostra de urina (biobanco)	Somente no screening	14dias					
Revisão contínua do paciente							
Tratamento concomitante	<i>Contínuo</i>						
Eventos adversos	<i>Contínuo da assinatura do TCLE até 30 dias após a cirurgia ou da última dose das drogas de estudo</i>						
Biomarcadores							
Bloco tumoral ou peça cirúrgica	Na biópsia do diagnóstico inicial					X	

ALT: alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; PET/RM: tomografia por emissão de pósitron/ressonância magnética; PSA: antígeno prostático específico

ABREVIATURAS

AA	acetato de abiraterona
ALT	alaninaaminotransferase
AST	aspartatoaminotransferase
BPC	Boas Práticas Clínicas
CIH	Comitê Internacional de Harmonização
CPAR	câncer de próstata de alto risco
CPL	câncer de próstata localizado
CPMRC	câncer de próstata metastático resistente à castração
CPRC	câncer de próstata resistente à castração
CRF	formulário de relato de caso de papel
DRM	doença residual mínima
EA	evento adverso
ECG	eletrocardiograma
HR	<i>hazard ratio</i>
LHRH	hormônio liberador do hormônio luteinizante
LSN	limite superior da normalidade
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
NCI	Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
NCI-CTCAE	terminologia do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos para Eventos Adversos
PET	tomografia por emissão de pósitron
PMI	produto medicinal em investigação
PQC	queixa sobre qualidade do produto (<i>productqualitycomplaint</i>)
PR	Prostatectomia radical
PSA	antígeno prostático específico
RA	receptor de andrógeno
RM	ressonância magnética
RPC/RPqc	resposta patológica completa/ quase completa
SG	sobrevida global
<i>s.i.d.</i>	uma vez ao dia (<i>single daily dose</i>)
TDA	terapia de deprivação androgênica
TFH	teste de função hepática
URM	utilização de recursos médicos

1. INTRODUÇÃO

Câncer de próstata é o câncer não cutâneo mais comum entre homens na Europa e no Brasil.[3, 4] É uma doença dependente de androgênio e a inibição da testosterona é o elemento chave no controle do crescimento tumoral. O INCA estima 61.200 casos novos de câncer de próstata em 2016 no Brasil.[4] A maioria dos casos se apresenta com doença inicial localizada na próstata. Um percentual de 20 a 30% dos pacientes têm doença de alto risco (localmente avançada ou metastática)[5, 6]. A estratificação de risco para o câncer de próstata localizado (CPL) é importante porque os pacientes com CPAR localizado experimentam altas taxas de recorrência após a PR (40 a 65% apresentam recorrência bioquímica com elevação do PSA). Tal estratificação é baseada no estágio clínico, PSA e no escore de Gleason.[7] Pacientes com doença recorrente após o tratamento local poderão apresentar as consequências das terapias de salvamento local e sistêmico e podem vir a morrer como resultado do CP metastático. [1, 8, 9] Novas abordagens terapêuticas para CPL de alto risco são necessárias.

A terapia de deprivação androgênica (TDA) neoadjuvante associada a Prostatectomia radical (PR) foi avaliada por volta de 15 a 20 anos atrás e os resultados não foram considerados relevantes e a conduta não foi incorporada na prática clínica.[10-14]

Uma explicação possível da falta de eficácia do tratamento neoadjuvante com a TDA é que os níveis teciduais de andrógenos são reduzidos somente 75%. Evidências clínicas recentes sugerem esse nível de bloqueio dos RAs é subótimo, mesmo quando usado a terapia combinada com LHRH e bicalutamida ou cetoconazol.[15, 16]

O acetato de abiraterona pró-droga da abiraterona, um inibidor da CYP450c17 (CYP17) fornece um bloqueio mais intensivo associado ao LHRH. Todas as fontes de andrógeno, incluindo o testicular, adrenal, prostático e presumidamente o andrógeno tumoral, são inibidos com o acetato de abiraterona (níveis de testosterona sérica < 1ng/dL) [17, 18]. O crescimento da maioria das neoplasias prostáticas vem da sinalização continuada dos RAs através da amplificação/ alteração dos mesmos e/ou síntese adaptativa intratumoral de andrógeno. [19-22] O tratamento com acetato de abiraterona aumentou a sobrevida e outros desfechos secundários em pacientes com câncer de próstata metastático, confirmando a importância do bloqueio efetivo da via de sinalização do RA[23].

Um estudo neoadjuvante de fase 2 avaliou o efeito *in vivo* do acetato de abiraterona com um LHRH nos níveis intraprostáticos de testosterona e di-hidrotestosterona. O estágio patológico da PR demonstrou uma menor incidência de resposta patológica completa/ doença residual no braço LHRH quando comparado ao braço LHRH mais acetato de abiraterona[1].

O presente estudo avalia a eficácia e a segurança da adição de uma nova droga – apalutamida ao bloqueio com acetato de abiraterona mais dose baixa de prednisona a TDA em homens com CPAR não metastáticos no contexto neoadjuvante.

1.1. Apalutamida

A apalutamida é um antagonista do RA que possui um mecanismo de ação e uma estrutura similar ao XTANDI®(enzalutamida). Ele atua ligando-se ao RA, inibindo o transporte nuclear e a ligação ao DNA [24]. Foi identificado dentro de um programa de desenvolvimento de moléculas desenhado

para ser mais potente antagonista do RA, sem atividade agonista parcial observada com a bicalutamida[25]. Em comparação com a enzalutamida, apalutamida demonstrou um aumento da potência antitumoral em modelos xenoenxertos de câncer prostático, sugerindo que possa atingir eficácia equivalente com doses menores e menor toxicidade. Além disso, modelos pré-clínicos mostraram uma concentração no Sistema Nervoso Central quatro vezes menor que os vistos com a enzalutamida. Isso pode ter implicações clínicas relevantes na diminuição das raras convulsões graves da enzalutamida[26-29].

1.2. Experiência clínica com a Apalutamida

Um estudo de fase I mostrou que a droga é bem tolerada. Os eventos adversos mais reportados foram fadiga grau 1-2 (47%) e náusea/dor abdominal (30%, maioria de grau 1-2). A dose máxima tolerada não foi atingida, mas avaliações tomográficas com emissão de pósitron de fluorodihidrotestosterona sugeriram um platô no bloqueio da sinalização dos RAs com doses maiores[25, 30]. Dessa forma, escolheu-se 240 mg diárias para os estudos subsequentes. Um estudo de fase II recrutou pacientes com câncer de próstata resistentes a castração (CPRC) não expostos (n= 25) e expostos ao acetato de abiraterona prévio (n= 21) [31]. A atividade da apalutamida foi promissora com queda do PSA \geq 50% em 92% dos pacientes do grupo não exposto ao acetato de abiraterona e 29% no grupo exposto. Um relato separado descreveu a atividade significativa da droga nos pacientes com CPRC em primeira linha que se manifestou com aumento do PSA, sem o surgimento de doença visível radiologicamente[32].

A apalutamida está sendo testado clinicamente em vários cenários clínicos de tratamento do câncer prostático, inclusive em associação com abiraterona. Atualmente temos 14 estudos registrados no site clinicaltrials.gov com a apalutamida sendo destes 7 em fase de recrutamento (acesso em 26/04/2016). Para citar alguns estudos em andamento com a apalutamida, temos: 2 estudos de fases III e um de fase I com AFINITOR[®] (everolimus). O estudo SPARTAN é um estudo de fase III randomizado 2:1 (apalutamida vs placebo) em CPRC que apresentam elevação do PSA (sem evidência de doença metastática) tendo como desfecho primário a sobrevida livre de metástases[33]. O PSA está sendo monitorado a cada 28 dias e a avaliação radiológica a cada 16 semanas com tomografia e cintilografia óssea. O segundo estudo de fase III em andamento está avaliando a adição da apalutamida ao esquema com acetato de abiraterona mais dose baixa de prednisona em primeira linha metastática em CPRC. O desfecho primário é a sobrevida livre de progressão radiográfica [34]. O estudo de fase I está avaliando a associação da apalutamida com o everolimus para os pacientes que progrediram ao acetato de abiraterona[35].

1.3. Experiência clínica com o acetato de abiraterona

A eficácia do acetato de abiraterona foi estabelecida em dois estudos clínicos fase 3, multicêntricos, randomizados, controlados com placebo em pacientes com CPRC metastático[23, 36]. O estudo 301 incluiu pacientes que tinham recebido quimioterapia prévia com docetaxel e o estudo 302 os pacientes não haviam recebido quimioterapia prévia e eram assintomáticos ou oligosintomáticos. Em ambos os pacientes receberam um método de TDA, seja com o uso de agonista LHRH ou orquiectomia. A dose administrada de acetato de abiraterona nos braços investigacionais foi de 1000 mg ao dia, associado a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia.

No estudo 301 [23] foram recrutados 1195 indivíduos em 13 países. Pacientes foram elegíveis se após progressão com regime de quimioterapia com docetaxel. O desfecho primário foi sobrevida global (SG) e a análise foi por intenção por tratar. A mediana de SG foi maior no braço acetato de abiraterona versus placebo (15,8 meses [IC95% 14,8 a 17] versus 11,2 meses [10,4 a 13,1], atingindo um HR de 0,74 [IC95% 0,64 a 0,86; $p < 0,0001$]. Os eventos adversos grau 3 e 4 mais comuns foram fadiga (72 [9%] de 791 no grupo acetato de abiraterona vs 41 [10%] de 394 no grupo placebo), anemia (62 [8%] vs 32 [8%]), dor lombar (56 [7%] vs 40 [10%]) e dor óssea (51 [6%] vs 31 [8%]).

No estudo 302 [36] a mediana de idade foi de 71 anos para o braço com acetato de abiraterona e 70 anos para o braço placebo, o *performance status* ECOG era 0 em 76% dos pacientes e 1 em 24% dos pacientes em ambos braços. Os desfechos de eficácia co-primários foram SG e sobrevida livre de progressão radiológica. A mediana de SG foi maior no braço acetato de abiraterona versus placebo (34,7 meses [IC95% 32,7 a 36,8] versus 30,3 meses [28,7 a 33,3], atingindo um HR de 0,81 [IC95% 0,70 a 0,93; $p = 0,0033$]. Os eventos adversos grau 3 e 4 mais comuns foram cardíacos (41 [8%] de 542 no grupo acetato de abiraterona vs 20 [4%] de 540 no grupo placebo), aumento das transaminases (32 [6%] vs 4 [$< 1\%$]) e hipertensão (25 [5%] vs 17 [3%]).

1.4. Racional para o Estudo

Na era do PSA, cerca de 15 a 20% dos pacientes se apresentam com doença localizada de alto risco, grupo que é caracterizado por um alto percentual de recaída bioquímica e morte relacionada ao câncer [5, 6]. A PR é considerada o tratamento padrão nesse subgrupo[37]. Apesar do melhor tratamento local, ainda 30-60% dos pacientes com CPAR irão desenvolver recaída bioquímica e uma significativa proporção deles virão a progredir para doença metastática e óbito relacionado a neoplasia[5, 6, 37]. Além do mais, não há evidências que suportem o uso de terapia neoadjuvante para CPAR, uma vez que os estudos falharam em demonstrar benefício significativo com TDA padrão.

Recentemente, várias novas drogas com alvo no eixo dos RAs têm sido incorporadas no arsenal terapêutico para CPRC avançado. Baseados na eficácia significativa de grandes estudos clínicos randomizados, o acetato de abiraterona (inibidor da CYP17) e o enzalutamida (antagonista de segunda geração dos RAs) estão atualmente aprovados para o tratamento de pacientes com CPMRC[26, 27, 38, 39].

Também outros agentes de nova geração direcionados ao RA estão em investigação clínica inicial com resultados encorajadores. A apalutamida é um anti-androgênico de nova geração com alta afinidade pelos RAs e grande atividade antitumoral em doses e exposição menores que a enzalutamida[30].

Um conceito interessante com racional pré-clínico é usar a máxima inibição androgênica com TDA, inibição da CYP17 e o bloqueio combinado dos RAs. Baseado na hipótese de máxima inibição androgênica poderá melhorar os desfechos dos pacientes, um estudo de fase III comparando ao acetato de abiraterona sozinha versus o acetato de abiraterona com a enzalutamida para pacientes com CPMRC está em andamento.

Seguindo a tendência de melhora dos desfechos clínicos de outros tumores usando terapia neoadjuvante com drogas ativas utilizadas no contexto metastático, há um crescente interesse e

avaliar novas moléculas com alvo terapêutico nos RA em câncer de próstata em estádios mais precoces. Além do mais, estudos clínicos usando terapêutica neoadjuvante fornecem uma única oportunidade de testar a sensibilidade *in vivo* do câncer com as novas drogas e também permite o uso de tecido tumoral pré e pós tratamento para avaliar potenciais marcadores moleculares preditivos.

Um estudo recente avaliou o acetato de abiraterona neoadjuvante por 12 versus 24 semanas mais a TDA em pacientes com câncer de próstata localizado de risco intermediário e alto risco. [1] Nesse estudo, 58 pacientes foram tratados com acetato de abiraterona e TDA antes da PR, com uma taxa global de RPc/RPqc de 25%. A taxa de RPc/RPqc foi de 15% nos pacientes randomizados para 12 semanas e 34% no braço 24 semanas de tratamento. Esses resultados demonstram a alta atividade clínica com o uso da nova geração de RAs, uma vez que virtualmente nenhum paciente atingiu RPc com neoadjuvância no passado com TDA padrão nos estudos prévios.

Portanto, nossa proposta de estudo é de comparar a eficácia e segurança do tratamento neoadjuvante com TDA e acetato de abiraterona versus máxima bloqueio androgênico usando TDA, acetato de abiraterona e apalutamida para pacientes com CPAR localizado. Também temos a objetivo de realizar uma análise molecular correlativa nos tecidos prostáticos pré e pós tratamento para identificar marcadores patológicos preditivos de resposta.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo Primário

O objetivo primário é determinar se o tratamento neoadjuvante com apalutamida associado com acetato de abiraterona em combinação com dose baixa de prednisona e TDA é superior em termos de RPc/RPqc ao tratamento com acetato de abiraterona em combinação com dose baixa de prednisona com TDA em pacientes com CPAR.

2.1.2. Objetivos Secundários

Os objetivos secundários são avaliar a:

- Resposta do PSA na 12^a semana após a terapia de intervenção;
- Taxa de pacientes com celularidade do tumor residual $\leq 30\%$ na peça cirúrgica;
- Taxa de pacientes com DRM na peça cirúrgica (ver definições na secção 9.2)
- Taxa de *downstating* para \leq ypT2N0;
- Taxa de PSA indetectável 12 meses após a cirurgia;
- Taxa de margens positivas da peça cirúrgica;
- Segurança da intervenção neoadjuvante;

2.1.3. Objetivos Exploratórios

Os objetivos exploratórios avaliarão a:

- Correlação por imagem de Tomografia por emissão de pósitron (PET) e da Ressonância Magnética (RM) com o *downstaging*;

-
- Correlação da RM e PET com a RPc/RPqc;
 - Correlação da expressão de PSA, CYP17, Ki67 e receptor de andrógeno através de análise imunohistoquímica com RPc/RPqc.

2.2. Hipótese

A hipótese de estudo é que a adição da apalutamida ao acetato de abiraterona e TDA como tratamento neoadjuvante aumentará a taxa de RPc/RPqc em pacientes com CPARs quando comparado ao acetato de abiraterona e TDA.

3. DESENHO E RACIONAL DO ESTUDO

3.1. Visão Geral do Desenho do Estudo

Este é um estudo de centro único, randomizado, aberto, desenhado para determinar se os indivíduos diagnosticados com CPAR se beneficiarão de tratamento neoadjuvante com a adição da apalutamida ao acetato de abiraterona/dose baixa de prednisona e TDA. Neste estudo a TDA refere-se somente a dose única de goserrelina 10,8 mg via subcutânea cerca de 90 dias antes da PR. Sessenta e quatro indivíduos serão tratados. Os critérios de elegibilidade e a definição de alto risco estão detalhados na secção 4. Não haverá estratificação antes da randomização. Os exames de cintilografia óssea e CT óssea se indicada fazem parte da rotina clínica dos pacientes com câncer prostático em estadiamento e não serão considerados procedimentos do estudo.

O estudo terá uma fase de rastreamento de 28 dias antes da randomização para estabelecer a elegibilidade e documentar as medidas de base dos pacientes; uma fase de tratamento ativo de 84 dias seguido da PR; fase de seguimento de 12 meses após a cirurgia. Cada ciclo será de 28 dias, totalizando 3 ciclos neoadjuvante. O tratamento será continuado até completar o ciclo 3, a retirada do consentimento ou ocorrência de toxicidade inaceitável (ver secção 10).

Os pacientes que preencherem todos os critérios de elegibilidade serão randomizados através da técnica de randomização em bloco permutado, com randomização dos blocos, para permitir uma adequada distribuição de pacientes entre os grupos. A lista de randomização será criada em MS Excel 2010 e ficará com o grupo responsável no Núcleo de Pesquisa do ICESP. A randomização será feita na proporção de 1:1 para os dois grupos de tratamento: apalutamida [240 mg uma vez ao dia] mais acetato de abiraterona [1.000 mg uma vez ao dia] mais prednisona [5mg duas vezes ao dia] mais goserrelina [10,8 mg dose única]) ou acetato de abiraterona [1.000 mg uma vez ao dia] mais prednisona [5mg duas vezes ao dia] mais goserrelina [10,8 mg dose única]). Cada indivíduo será preferencialmente revisado pelo investigador principal antes da randomização para assegurar que os critérios de elegibilidade foram preenchidos.

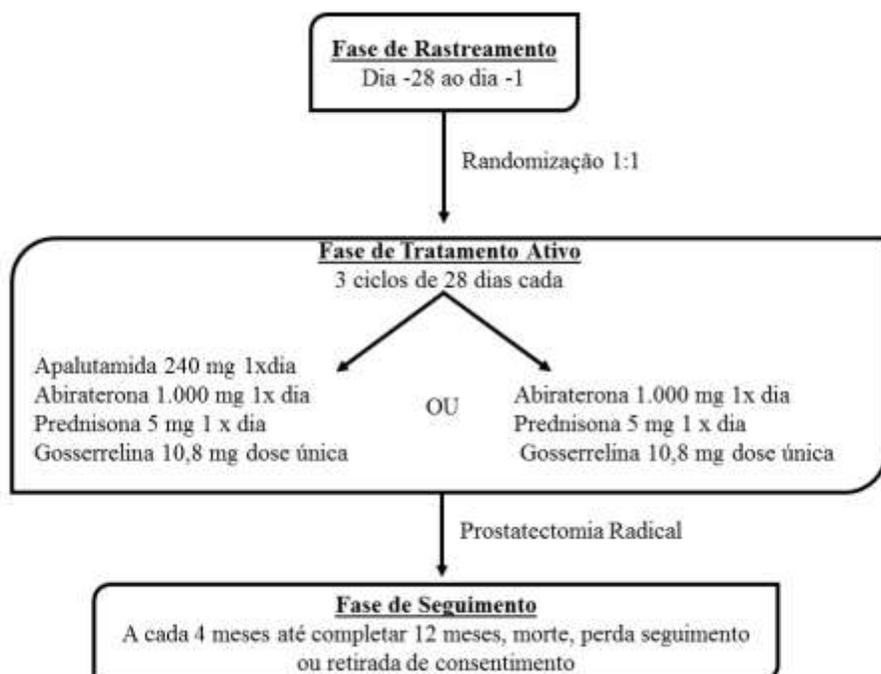
Não serão realizadas análises interinas relacionadas ao desfecho primário do estudo, somente a análise final está planejada. Em relação aos desfechos secundários, poderão ser realizadas análises interinas.

As amostras tumorais dos blocos de parafina serão coletadas de todos pacientes que consentirem com esse procedimento e que tenham material disponível.

Os pacientes serão monitorados para segurança durante todo o estudo. Eventos adversos incluindo eventos adversos laboratoriais serão graduados e sumarizados usando a terminologia do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos versão 4.0 para Eventos Adversos (NCI-CTCAE). Modificações de doses serão realizadas de acordo com as regras pré-estabelecidas (Secção 12)

O fluxograma do estudo é apresentado abaixo na **Figura 1**.

Figura 1: Fluxograma do Estudo



3.2. Racional do Desenho do Estudo

A inibição máxima da via androgênica adicionou benefício pré-clínico e estudos de fase III estão em curso. A apalutamida é uma droga experimental com perfil toxicidade aparentemente favorável em comparação com a enzalutamida[30]. Estudos clínicos neoadjuvantes tem ganhado o interesse uma vez que possibilitam a testagem da sensibilidade *in vivo* do câncer com novas drogas. O uso do acetato de abiraterona com TDA neoadjuvante aumentou as taxas de RPC/ RPqc de forma significativa quando comparados com dados históricos [1]. Esses dados suportam a adição da apalutamida ao esquema com acetato de abiraterona e TDA em caráter neoadjuvante para sua avaliação de eficácia e segurança no contexto neoadjuvante.

3.2.1. Randomização

Este é um estudo randomizado aberto. A randomização será utilizada para minimizar o viés da alocação dos indivíduos para os grupos de tratamento, minimizar o desequilíbrio das características conhecidas e desconhecidas dos pacientes (ex. demografia, características de base) entre os grupos e aumentará a validade as comparações estatísticas entre os grupos de tratamento.

3.2.2. Coleta de Material para Estudo Translacional

O objetivo do estudo de biomarcadores é para confirmar os achados de outros estudos e levantar novas hipóteses preditivas da resposta da associação da apalutamida com acetato de abiraterona e TDA. O segundo objetivo será confirmar biomarcadores prognósticos que são correlacionados com desfechos clínicos especificados na secção 9.2.

Amostras tumorais de blocos de parafina ou lâminas serão solicitadas do período de *screening* até a visita do dia 1 do ciclo 1. Estas amostras serão recolhidas de todos os indivíduos que tiverem material disponível e autorizarem no TCLE. As análises do tumor são dependentes da disponibilidade de análise de marcadores apropriados e pode ser adiada ou não realizada, se durante ou no final do estudo, tornar-se claro que a análise não terá valor científico, ou não são insuficientes as amostras ou o número de “não respondedores” não é o suficiente para permitir a avaliação biomarcador adequado.

Os estudos de biomarcadores nos blocos parafina ou lâminas de amostras de tumor irão incluir análise de imunohistoquímica. Será realizada avaliação da via de sinalização androgênica através da avaliação da expressão de PSA, CYP17 e receptor de andrógeno (citoplasmático e nuclear), além de Ki67 através de imunohistoquímica. Estudos recentes têm demonstrado que a hiperexpressão de CYP17 e AR se correlacionam com resposta a abiraterona e enzalutamida, podendo ser biomarcadores preditivos de resposta a estas drogas [1, 40-42]. Desta forma, buscaremos avaliar se há correlação com a expressão de CYP17, AR, PSA e Ki67 com desfechos clínicos de eficácia do estudo.

4. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os critérios de inclusão e exclusão para o recrutamento dos pacientes nesse estudo estão descritos abaixo.

4.1. Critérios de Inclusão

Cada indivíduo em potencial deve preencher todos os seguintes critérios para participar do estudo:

- Ter vontade de participar e capacidade intelectual para fornecer o consentimento por escrito
- Sexo masculino com idade ≥ 18 e menor que 80 anos
- Ter indicação de se submeter a uma prostatectomia radical como parte do seu plano

terapêutico

- Apresentar câncer de próstata de alto risco, definido como:
 - Estádio clínico T3 e/ ou
 - Escore de Gleason no tumor primário ≥ 8 e/ ou
 - PSA ≥ 20 ng/mL
- Nível de testosterona não castrado (>150 ng/dL)
- Função hematológica, renal e hepáticas normais definido como:
 - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL independente de transfusão
 - Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Bilirrubina total $\leq 1,5X(LSN)$ [exceto para indivíduos com documentada doença de Gilbert que pode apresentar bilirrubina direta de até $1,5XLSN$]
 - Alanina e Aspartato aminotransferase $\leq 2,5XLSN$
 - Creatina sérica $< 2,0 X$ ou *clearance* de creatinina calculado ≥ 50 ml/min
 - Potássio sérico $\geq 3,5$ mM
 - Albuminaséica $\geq 3,0$ g/dL
- *Performance* de Karnofsky $\geq 80\%$ (**Anexo1**)
- Habilidade para deglutir as medicações do estudo
- Concordar em utilizar preservativo e um outro método efetivo de controle de natalidade se ele está tendo sexo com mulher em idade fértil ou mulher gestante

4.2. Critérios de Exclusão

Indivíduos que tiverem qualquer um dos seguintes critérios serão excluídos do estudo:

- Infecção ativa ou outra condição médica que possa fazer o uso de prednisona contraindicado
- Ser portador de qualquer condição médica crônica que necessite altas doses de corticosteroide sistêmico maior que 10mg de prednisona por dia
- Achados patológicos consistentes com carcinoma de pequenas células ou outras variantes que não sejam o adenocarcinoma acinar da próstata.
- Evidência de doença metastática (M1) por estudos de imagem
- História de um segundo tumor maligno, com exceção do câncer de pele não melanoma
- Distúrbio psiquiátrico grave, que impossibilite o paciente a compreender os potenciais riscos e benefícios do estudo e aderir ao uso de medicações do estudo.
- Expectativa de vida estimada em menos de 5 anos pela análise do médico assistente.
- Disfunção gastrointestinal que afete a absorção;
- Infecção ativa (p. ex., vírus da imunodeficiência humana [HIV] ou hepatite viral) ou qualquer outra condição médica que tornaria o uso de prednisona/prednisolona (corticosteroide) contraindicado;
- O participante apresenta alergias, hipersensibilidade ou intolerância conhecidas ao acetato de abiraterona ou a apalutamida ou seus excipientes.
- O participante planeja tornar-se pai durante a participação neste estudo ou em até 3 meses após a última dose do fármaco em estudo.
- Tratamento com inibidores da 5- α -redutase (finasterida, dutasterida), estrogênios, ciproterona dentro de 4 semanas da randomização.
- Terapia hormonal, radioterápica, cirúrgica ou quimioterápica atual ou prévio para câncer de próstata.

-
- Hipertensão não controlada (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 95 mmHg). Indivíduos com história de hipertensão são permitidos receber tratamento anti-hipertensivo para controle da hipertensão arterial
 - Hepatite ativa ou sintomática ou doença hepática crônica; ascite ou distúrbio de coagulação secundário a disfunção hepática
 - História de disfunção adrenal
 - Doença cardíaca clinicamente significativa como evidenciada por infarto do miocárdio, eventos trombóticos ou história de insuficiência cardíaca nos últimos 6 meses, angina instável ou severa, ou insuficiência cardíaca classe II-IV pela Associação do Coração de Nova Iorque (Anexo 2)
 - Fibrilação atrial ou outra arritmia cardíaca que necessite de terapia farmacológica
 - Contra-indicações ao PET/RM (Ex.: alergia a Gadolínio, marca-passo cardíaco, claustrofobia etc).
 - Administração de uma terapêutica investigacional ou procedimento cirúrgico invasivo dentro dos 28 dias do ciclo 1 ou atualmente recrutado de um estudo investigacional
 - Qualquer condição ou situação que na opinião do investigador possa colocar o paciente em risco, possa confundir os resultados do estudo ou possa interferir na participação do indivíduo no estudo.

5. ALOCAÇÃO DO TRATAMENTO

Indivíduos serão randomizados para o braço com apalutamida e para o braço sem apalutamida numa proporção 1:1 após o investigador ter verificado todos os critérios de elegibilidade foram preenchidos. A randomização será realizada através da técnica de randomização em bloco permutado, com randomização dos blocos, para permitir uma adequada distribuição de pacientes entre os grupos. A lista de randomização será criada em MS Excel 2010 e ficará com o grupo responsável no Núcleo de Pesquisa do ICESP.

6. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

6.1. Dose Planejada

6.1.1. Apalutamida

O grupo que receberá a droga apalutamida na dose de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) administrada por via oral de maneira ambulatorial uma vez ao dia por 3 ciclos de 28 dias cada, totalizando 84 dias seguidos de tratamento neoadjuvante. Se a dose da apalutamida for esquecida em um dia, esta deve ser omitida e não será compensada ou tomada com a próxima dose do dia seguinte.

Caso o participante esqueça de ingerir uma dose de apalutamida, a dose deverá ser substituída

somente se o participante se lembrar e administrar a dose em um intervalo menor de 12 horas da hora padrão para a ingestão dos medicamentos.

6.1.2. Acetato de abiraterona e Gosserelelina

Todos pacientes receberão a dose recomendada do acetato de abiraterona 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) por via oral contínuo uma vez ao dia, concomitantemente a 5 mg via oral de prednisona duas vezes ao dia por 3 ciclos de 28 dias cada, totalizando 84 dias seguidos de tratamento neoadjuvante. O uso da abiraterona não deve ser realizada durante a refeição. A abiraterona deve ser tomada pelo menos 2 horas depois de uma refeição e nenhum alimento deve ser ingerido durante pelo menos 1 hora após a tomada do medicamento. Se a dose da abiraterona for esquecida, esta deve ser omitida. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com água.

Caso o participante esqueça de ingerir uma dose de acetato de abiraterona ou prednisona, a dose deverá ser substituída somente se o participante se lembrar e administrar a dose em um intervalo menor de 12 horas da hora padrão para a ingestão dos medicamentos.

Todos indivíduos receberão dose única de gosserelelina 10,8 mg por via subcutânea no D1.

6.2. Modificação de Dose e Manejo de Toxicidade

6.2.1. Apalutamida

Alguns princípios gerais norteiam as modificações da dose da apalutamida:

- As toxicidades de grau 1 ou grau 2 deverão ser tratadas de acordo com os sintomas, sem ajustes da dose. Deverá ser usado tratamento médico adequado.
- No caso de toxicidade de grau 3 ou maior, a qual não pode ser atribuída definitivamente a apalutamida ou ao acetato de abiraterona, ambas drogas deverão ser suspensas até a toxicidade ser definida para grau 1 ou valor basal.
- Caso a toxicidade de grau 3 ou maior não seja definida para grau 1 ou valor basal em até 2 ciclos, o participante deverá ser descontinuado do tratamento ou a justificativa do investigador para continuação do tratamento deverá ser discutida com a empresa colaboradora.
- Um participante pode ter até 2 ajustes de dose para a mesma toxicidade e, se a mesma toxicidade ocorrer novamente com grau 3 ou maior após 2 ajustes de dose, o participante deverá descontinuar o(s) tratamento(s) em estudo; quaisquer exceções serão descritas nas seções individuais.
- As modificações de dose são fornecidas como orientação e não devem substituir o julgamento clínico próprio do investigador.
- A dose da prednisona pode permanecer inalterada com as modificações da dose de acetato de abiraterona ou apalutamida.

A tabela 4 abaixo fornece informações sobre a modificação de dose relacionada a eventos adversos atribuídos a apalutamida

6.2.2. Acetato de abiraterona

Nos estudos clínicos com indivíduos com CPMRC, os eventos adversos mais comuns relacionados ao acetato de abiraterona incluem fadiga mais provavelmente atribuída a doença de base; hipertensão, hipocalcemia, edema/ retenção de líquido através do excesso de mineralocorticoide causado pela via compensatória de ACTH. Espera-se que a dose baixa de prednisona irá mitigar esses efeitos através da supressão da via do ACTH (ver secção 6.4)

O uso prolongado de terapia com corticosteroide pode gerar o desenvolvimento da Síndrome de Cushing caracterizado por adiposidade central, pele fina, contusões e miopatia proximal. A retirada dos corticosteroides pode resultar em sintomas de febre, mialgia, fadiga, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo sem a evidência de insuficiência adrenal.

Nos casos onde redução de dose é usada para o manejo dos eventos adversos, 2 reduções de dose são permitidas. Em cada redução de dose 1 comprimido de acetato de abiraterona será removido (ex. 4→3, e 3→2). Qualquer retorno ao nível de dose usual (4 comprimidos) após a redução de dose deve ser seguido da documentação da resolução dos eventos adversos e discussão com o investigador principal.

6.3. Guia para o Manejo de Teste de Função Hepática Anormal atribuído ao acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona pode causar danos ao fígado. Aproximadamente 13% de participantes da pesquisa tomando acetato de abiraterona apresentaram níveis sanguíneos anormais de enzimas hepáticas. Raramente, insuficiência hepática pode ocorrer, o que pode levar a óbito. A interrupção ou descontinuação do tratamento com acetato de abiraterona foi suficiente para normalizar as enzimas hepáticas na maioria desses casos. A sua função hepática será cuidadosamente monitorada por exames de sangue a cada duas semanas para os primeiros 3 meses da pesquisa e mensalmente daí em diante. Se elevações nas suas enzimas de função hepática forem observadas, a dose de seu medicamento em estudo será ajustada ou descontinuada.

Para os indivíduos que desenvolverem anormalidades nas provas de função hepática (ALT e/ou AST maior que 5 X LSN, mas não excederem 20 X LSN ou bilirrubina total maior que 3X LSN, mas não excedendo 10 X LSN, o acetato de abiraterona deve ser interrompido. O tratamento pode ser reiniciado com dose reduzida de 750 mg (3 comprimidos) uma vez ao dia após o retorno dos testes de função hepática aos valores de base do paciente ou a AST e ALT estiverem menores ou iguais a 2,5X o LSN e a bilirrubina total estiver menor ou igual a 1,5X o LSN.

Para os pacientes com ALT e/ou AST maior que 20X o LSN ou a bilirrubina total maior que 10 X LSN, o acetato de abiraterona deve ser interrompida. A decisão de reiniciar o tratamento em dose reduzida deverá ser realizada caso a caso com a participação do investigador principal.

Para aqueles que reiniciam o tratamento as transaminases séricas e bilirrubina devem ser monitorados no mínimo a cada 2 semanas por 3 meses e após mensalmente.

Se a função hepática voltar a ficar anormal na dose de 750 mg (3 comprimidos) uma vez ao dia, o re-tratamento poderá ser iniciado com dose reduzida de 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia após o retorno da normalidade dos testes hepáticos ou a AST e ALT estiverem menores ou iguais a 2,5X o LSN e a bilirrubina total estiver menor ou igual a 1,5X o LSN.

Se os testes de função hepática recorrerem com o nível de dose de 50 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia, o acetato de abiraterona deve ser descontinuado.

A tabela 1 fornece as recomendações de modificação da dose para os participantes que desenvolverem anormalidades no teste de função hepática (TFH) durante o tratamento. Para os participantes que estão repetindo o tratamento, as transaminases séricas deverão ser monitoradas pelo menos a cada 2 semanas durante 3 meses e, posteriormente, uma vez por mês.

Tabela 1: Modificações da dose para anormalidades do TFH atribuídas ao acetato de abiraterona			
Toxicidade	Dose de AA^b	Dose de Apalutamida	Dose de prednisona
Grau 1 ou 2 ^a	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Grau 3 ^a	Suspender até o retorno ao valor basal ou até AST ou ALT $\leq 2,5 \times$ LSN e a bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN, reiniciar a 750 mg (3 comprimidos) somente após a discussão e concordância com o monitor médico	Suspender até o retorno ao valor basal	Nenhuma alteração
Recidiva de grau 3	Suspender até o retorno ao valor basal ou até AST ou ALT $\leq 2,5 \times$ LSN e a bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN, reiniciar a 500 mg (2 comprimidos) somente após a discussão e concordância com o monitor médico	Suspender até o retorno ao valor basal	Nenhuma alteração
Grau 4 ^a	Interromper o tratamento com AA	Suspender até o retorno ao valor basal	Nenhuma alteração ou considerar a redução gradual se AA for interrompido

AA = acetato de abiraterona; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; TFH = testes de função hepática; LSN = limite superior normal

^a Critério de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer do EUA para Eventos Adversos (NCI-CTCAE), Versão 4.03: Grau 1 = AST ou ALT a partir do LSN até $3 \times$ o LSN, aumento da bilirrubina total a partir do LSN até $1,5 \times$ o LSN; grau 2 = AST ou ALT a partir de $> 3 \times$ LSN até $5 \times$ o LSN, aumento na bilirrubina total a partir de $> 1,5 \times$ o LSN até $3 \times$ o LSN; grau 3 = AST ou ALT a partir de $> 5 \times$ LSN até $20 \times$ o LSN, aumento na bilirrubina a partir de $> 3 \times$ LSN até $10 \times$ o LSN; grau 4 = AST ou ALT $> 20 \times$ o LSN, aumento na bilirrubina total $> 10 \times$ o LSN.

^b As modificações da dose de acetato de abiraterona para anormalidades de TFH são da bula do ZYTIGA® e não seguem a Versão 4 do CTCAE.

6.4. Guia para Hipertensão, Hipocalemia e Edema/ Retenção de Fluido por Excesso de Mineralocorticoide atribuído ao acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona deve ser usado com cautela nos indivíduos com história de doença cardiovascular. O acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipocalemia e retenção de fluido como consequência com aumento dos níveis de mineralocorticoide resultante da inibição da CYP17. Precaução deve ser exercitada quando tratamos de indivíduos que têm condições médicas de base que podem comprometer pelos aumentos de pressão arterial, hipocalemia e retenção de fluido.

Nos pacientes com hipocalemia ou que venham a desenvolver hipocalemia durante a fase de

tratamento do estudo, considerar manter os níveis de potássio em 4,0 mM ou maior. Se a hipocalcemia persistir, mesmo com a ótima suplementação de potássio e adequada ingestão oral, ou se qualquer outro efeito mineralocorticoide persistir, a dose da prednisona poderá ser aumentada em 5 mg/ dia e documentado na CRF do estudo.

Para os indivíduos que desenvolvem toxicidade de grau 3 ou maior incluindo hipertensão, hipocalcemia, edema, e outra toxicidade não mineralocorticoide, tratamento deve ser suspensão e o manejo médico adequado deve ser instituído. O tratamento com acetato de abiraterona não deve ser reiniciado até os sintomas de toxicidade tenham resolvido para grau 1 ou de base. Nas situações onde a redução de dose é usada para o manejo dos eventos adversos, favor referir para a secção 6.2.2. A tabela 2 fornece as recomendações de modificação da dose para os participantes que desenvolverem hipocalcemia e a tabela 3 fornece recomendações para os participantes que desenvolverem hipertensão e retenção de fluídos durante o tratamento.

Tabela 2: Modificações da dose para hipocalcemia atribuída ao acetato de abiraterona			
Toxicidade	Dose de AA	Dose de Apalutamida	Dose de prednisona
Grau 1 ou 2	Iniciar a suplementação oral com potássio, titular a $\geq 3,5$ até $\leq 5,0$ mmol/l, manutenção a $\geq 4,0$ mmol/l recomendada	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Grau ≥ 3	Suspender e iniciar potássio IV e monitoramento cardíaco, reiniciar somente após a discussão com o monitor médico e aprovação	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração ou considerar a redução gradual se AA for interrompido

AA = acetato de abiraterona

Tabela 3: Modificações da dose para hipertensão e edema/retenção de fluidos atribuídos ao acetato de abiraterona			
Toxicidade	Dose de AA	Dose de Apalutamida	Dose de prednisona
Grau 1 ou 2	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Grau ≥ 3	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar com a dose integral	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Primeira recidiva de grau ≥ 3	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar a 750 mg (3 comprimidos)	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Segunda recidiva de grau ≥ 3	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar a 500 mg (2 comprimidos)	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Terceira recidiva de grau ≥ 3	Descontinuar	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração ou considerar a redução gradual se AA for interrompido

AA = acetato de abiraterona

6.5. Guia para o Manejo de Convulsões atribuída a Apalutamida

Os participantes que apresentarem convulsão relacionada ao tratamento de qualquer grau ou EAs de grau 4 deverão interromper a apalutamida permanentemente. Ver **Tabela 4** para as modificações de dose recomendadas para toxicidade atribuída a apalutamida.

Tabela 4: Modificações da dose para toxicidade atribuída a Apalutamida			
Toxicidade	Dose de AA	Dose da Apalutamida	Dose de prednisona
Grau 1 ou 2	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
Grau ≥ 3 ou superior	Nenhuma alteração	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar com a dose integral	Nenhuma alteração
Primeira recidiva de grau ≥ 3	Nenhuma alteração	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar a 180 mg (3 comprimidos)	Nenhuma alteração
Segunda recidiva de grau ≥ 3	Nenhuma alteração	Suspender até o grau 1 ou o valor basal, reiniciar a 120 mg (2 comprimidos)	Nenhuma alteração
Terceira recidiva de grau ≥ 3	Nenhuma alteração	Descontinuar	Nenhuma alteração
Primeira ocorrência de convulsão de neurotoxicidade de qualquer grau ou de grau 4	Nenhuma alteração	Descontinuar	Nenhuma alteração

AA = acetato de abiraterona

7. ADESÃO AO TRATAMENTO

Registros precisos de todos os envios de drogas para o ICESP, bem como comprimidos dispensados e os comprimidos que retornarem serão mantidos. Este inventário deve estar disponível para inspeção pela empresa colaboradora ou representantes das autoridades reguladoras a qualquer momento. Os medicamentos fornecidos devem ser usados somente de acordo com este protocolo e sob a supervisão do investigador. A administração do fármaco em estudo e a dose usada será avaliada em cada visita de estudo, começando a partir do ciclo 2. A contagem de toda droga do estudo fornecido pela empresa colaboradora será realizada durante a fase de tratamento ativo. Os indivíduos deverão manter um diário de medicação atualizado. Este diário medicamento será fornecido pela equipe do estudo e deve ser trazido para visitas de estudo a partir do Dia 1 do estudo e após cada ciclo de avaliação para revisão da dose e da adesão do paciente.

Se a adesão a dose prescrita não for de 100% na ausência de toxicidade, os sujeitos deverão ser reorientados em relação aos procedimentos de dosagem adequadas e podem continuar com o estudo. Em cada visita subsequente de tratamento serão realizadas as avaliações da adesão do paciente. Se o número de doses de medicamento do estudo tomadas pelo indivíduo for menor que 75%, na ausência de toxicidade ou progressão da doença, os sujeitos deverão ser reorientados em relação a procedimentos de doseamento adequados. Os indivíduos que apresentam adesão menor que 75% em dois ciclos consecutivos devem ter o tratamento interrompido.

O ICESP deverá manter as informações acuradas sobre as datas, quantidade de medicamento recebido, para quem foi dispensado (contagem indivíduo a indivíduo). Também deverão contar qualquer droga do estudo que porventura tenha sido acidentalmente ou deliberadamente destruída. Ao final do estudo, uma reconciliação deve ser realizada entre a quantidade de medicação fornecida, dispensada e subseqüentemente destruída ou retornada ao fabricante ou seu representante.

8. TERAPIA PRÉ-ESTUDO E CONCOMITANTE

Todas as terapias administradas até 28 dias antes da primeira dose da droga de estudo devem ser registradas na fase de *screening*. Todos os tratamentos concomitantes devem ser registrados na CRF do paciente no início do estudo quando a primeira dose do estudo for administrada.

É proibida o recrutamento concomitante em um outro estudo de droga ou equipamento médico experimental. O investigador principal e a empresa colaboradora deverão ser notificados assim que possível sobre qualquer circunstância na qual terapias proibidas foram administradas ao paciente.

Todas os tratamentos (prescritos ou isentos de prescrição, incluindo vitaminas e suplementos de ervas/ plantas medicinais; terapias não farmacológicas como estimulação elétrica, acupuntura, dietas especiais ou regimes de exercícios) diferentes da droga de estudo devem ser documentados na sessão de terapia concomitante da CRF.

8.1. Intervenções e Cuidados de Suporte Permitidos

- Uso se necessário de analgesia opióide para dor relacionada ao câncer ou procedimento cirúrgico
- Multivitamínicos convencionais, selênio e suplementos de soja
- Aumentar a dose de prednisona 5 mg/dia é permitido para o manejo de toxicidade refratária relacionada a efeito mineralocorticoide
- Fatores de crescimento hematopoiéticos e transfusões são permitidos dentro dos protocolos institucionais do ICESP
- Em caso de dúvida quanto a permissibilidade de uma droga específica, favor contatar o investigador principal ou a empresa colaboradora , se aplicável.

8.2. Terapia Especial Concomitante

Cuidado é recomendado quando o acetato de abiraterona é administrado com produtos medicinais ativados por ou metabolizados pelo CYP2D6, particularmente produtos medicinais que possuem um índice terapêutico estreito. Redução de dose dos produtos medicinais com índice terapêutico estreito que são metabolizados pelo CYP2D6 deve ser considerado. Exemplos desses produtos incluem: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona e tramadol (os últimos 3 requerem o CYP2D6 para formar sua forma ativa de metabólico analgésico).

Baseado em dados *in vitro*, o acetato de abiraterona é um inibidor da enzima metabolizadora de

droga hepática CYP2C8. Exemplos de produtos medicinais metabolizados pelo CYP2C8 incluem o paclitaxel e a repaglinida. Não há estudos clínicos do uso do acetato de abiraterona com drogas que são substratos da CYP2C8. Baseado em dados *in vitro*, o acetato de abiraterona é substrato da CYP3A4. O efeito de inibidores potentes da CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) ou indutores (ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital) na farmacocinética do acetato de abiraterona não foi avaliado *in vivo*. Inibidores fortes e indutores da CYP3A4 devem ser evitados durante o tratamento ou usados com cautela.

Para mais informação, ver o **Anexo3: Medicações ou Suplementos** Restritos durante o Estudo.

8.3. Medicações e Procedimentos proibidos

Como efeito de classe, os antagonistas de AR têm sido associados a convulsões devido a um mecanismo de ação não alvo (inibição do canal de cloreto do ácido gama aminobutírico [GABA_A]). Portanto, os fármacos conhecidos por diminuir o limiar de convulsão ou que causam convulsões são proibidos. Uma lista destas terapias proibidas é fornecida no **Anexo3: Medicações** ou Suplementos Restritos durante o Estudo.

Outras medicações concomitantes proibidas incluem:

- Castração cirúrgica
- Agente investigacional outro que a apalutamida
- Outros agentes antineoplásicos
- Radioterapia
- Inibidores da 5- α -redutase
- Quimioterapia
- Imunoterapia
- Agentes anti-andrógenos(ex., bicalutamida, nilutamida, flutamida, acetato de ciproterona)
- Cetoconazol sistêmico (ou outra droga da classe como fluconazol ou itraconazol)
- Dietilbestrol (DES) ou similar
- Outras preparações como romãs ou suco de romã ou “*Serenoarepens*”, considerados como tendo efeitos endócrinos no câncer de próstata;
- Radiofármacos como estrôncio (89Sr) ou samário (153Sm) ou análogos similares como o rádio-223
- Espironolactona
- Digoxina, digitoxina, e outras drogas digitais
- Acetato de fludrocortisona (Florinefe)

9. AVALIAÇÕES DO ESTUDO

9.1. Procedimentos do Estudo

9.1.1. Visão Geral

O cronograma das atividades incluída na sinopse resume a frequência e o tempo das

avaliações de eficácia, RM de próstata, e avaliações de segurança.

9.1.2. Fase de Screening

Um termo de consentimento livre informado deve ser lido e assinado pelo paciente antes que qualquer avaliação específica do estudo seja realizada. O consentimento informado poderá ser obtido até 28 dias antes da primeira dose do estudo. Os procedimentos de *screening* para avaliar a elegibilidade do estudo serão conduzidos dentro do período de 28 dias antes do dia 1 do ciclo 1.

Uma vez confirmada a elegibilidade, os indivíduos deverão ser randomizados a um grupo de tratamento de acordo com o cronograma de randomização.

9.1.3. Fase de Tratamento Ativo

A Fase de Tratamento Ativa inicia no dia 1 do ciclo 1 do Tratamento com o início da medicação do estudo e continua até o dia 28 do ciclo 3 ou até a droga ser descontinuada por motivo de toxicidade, abandono do estudo ou retirada do consentimento por parte do paciente. Os indivíduos serão designados randomicamente para um dos braços do estudo e devem iniciar o tratamento dentro de 3 dias da randomização. As visitas de cada ciclo terão ± 5 dias de janela. As visitas do estudo serão calculadas a partir da data da visita do ciclo 1 dia 1.

Durante a Fase de Tratamento Ativa, os investigadores revisarão todos os dados clínicos, laboratoriais e imagem, e usarão estas informações para tomarem decisões clínicas sobre modificação de dose e descontinuação das medicações do estudo.

9.1.4. Visita de Final de Tratamento

A Visita de Final de Tratamento deve ser agendada entre o dia 30 ± 7 dias após a cirurgia. Caso por qualquer motivo a cirurgia não seja realizada a Visita de Final de Tratamento deve ser agendada entre dia 30 ± 7 dias após a última dose do tratamento. O objetivo dessa visita é de coletar dados de segurança e eficácia pós tratamento.

9.1.5. Cirurgia

A cirurgia deverá ocorrer em até 30 ± 7 dias após a última dose das medicações do estudo.

9.1.6. Fase de Seguimento

Após descontinuar todas as medicações do estudo, os pacientes serão monitorados e comparecerão para visita médica a cada 4 meses por um período de até 12 meses após a cirurgia, ou até morte, perda de seguimento, retirada do consentimento ou término do estudo. Informações a respeito de sobrevida e do início de outros tratamentos para o câncer de próstata serão registrados. Mortes independente da causa serão documentadas e reportados para a empresa colaboradora dentro de 24 horas da descoberta ou notificação do evento. (ver secção 15).

9.2. Eficácia

9.2.1. Avaliações

Avaliações do tumor não programadas clínicas ou com imagens apropriadas devem ser

consideradas se sinais ou sintomas sugestivos de progressão da doença surgirem (ex. dor não atribuída a outra causa, piora do desempenho clínico, ou achados do exame físico compatíveis com a progressão da doença).

9.2.2. Desfecho Primário

- O desfecho primário do presente estudo é a frequência de resposta patológica completa ou quase completa identificada na peça cirúrgica.

Este desfecho é definido pela análise anatomopatológica da peça cirúrgica tendo dois subcomponentes: resposta completa e resposta quase completa. Resposta patológica completa é definida como ausência de células tumorais invasivas no tecido prostático, glândulas seminais, linfonodos e qualquer outro tecido que tenha sido excisado do paciente. Por sua vez, resposta patológica quase completa é definida como persistência de células tumorais por uma extensão menor ou igual a 0,5 cm no corte histológico da próstata que compreenda a maior dimensão de tumor.

Para o cálculo da frequência de resposta, utilizaremos o número absoluto de pacientes cuja análise anatomopatológica da peça cirúrgica demonstrou resposta patológica completa ou quase completa dividido pelo número absoluto de pacientes que efetivamente receberam as drogas de estudo durante o período de tratamento e foram submetidos a cirurgia. A análise por protocolo será utilizada.

9.2.3. Desfechos Secundários

Os desfechos secundários que serão avaliados e comparados entre os braços de tratamento são:

- Taxa de resposta do PSA na 12ª semana após o início do tratamento neoadjuvante definido como diminuição de $\geq 50\%$ em relação ao valor de base
- Taxa de pacientes com DRM e taxa de pacientes com celularidade tumoral residual $\leq 30\%$ na peça cirúrgica da prostatectomia, conforme definições abaixo.
 - Análise cega será feita por patologista do Departamento de Patologia do ICESP (R.L.M. ou S.F.F.) no material da prostatectomia radical com objetivo de determinação da presença e extensão do tumor residual e celularidade. Devido ao fato de tratamento hormonal pré-operatório causar alterações histológicas que podem dificultar a avaliação de tumor residual de forma acurada, a carga tumoral residual será determinada pela avaliação do volume do tumor corrigido pela celularidade tumoral. Desta forma, a DRM será definida como carga tumoral residual $\leq 0,25 \text{ cm}^3$ (p. ex.: volume tumoral $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ e celularidade de 50%). O volume tumoral será calculado pela estimativa de volume tridimensional baseado nas maiores dimensões axiais do tumor e número de cortes envolvidos por tumor. Estas definições foram baseadas em estudo com desenho semelhante de tratamento neoadjuvante com ADT e acetato de abiraterona[1].
- Taxa de *downstaging* tumoral definido como achado na peça cirúrgica de tumor $\leq \text{ypT2N0}$
 - Análise cega será feita por patologista do Departamento de Patologia do ICESP no material da prostatectomia radical com objetivo de determinação o estadiamento patológico.

- Taxa de PSA indetectável 12 meses após a cirurgia
- Taxa de margens positivas na peça cirúrgica
- Incidência de eventos grau ≥ 3
 - Monitoraremos a segurança e tolerância do uso das medicações de estudo. Os eventos adversos ocorridos durante o estudo – sejam relacionados ou não as medicações do estudo – serão registrados e terão a intensidade graduada conforme a escala NCI-CTCAE versão 4.0 de forma prospectiva. A relação causal entre estes eventos adversos e as drogas em estudo será sugerida pelo investigador principal. O manejo clínico, duração e evolução destes eventos adversos serão capturados pelo documento fonte e transcritos para CRF. Incluiremos na análise todos os pacientes que tenham recebido ao menos uma dose de qualquer das medicações de estudo (análise na população de segurança).

Para o cálculo dos desfechos secundários, utilizaremos o número de pacientes cujos dados do desfecho estão disponíveis dividido pelo número absoluto de pacientes que efetivamente receberam as drogas de estudo durante o período de tratamento e foram submetidos a cirurgia (análise por protocolo)

9.2.4. Desfechos Exploratórios

- Taxa de *downstaging* na PET/RM (PET e ressonância magnética) prostática ao final das 12 semanas de tratamento neoadjuvante
 - Análise cega será feita por radiologista do Departamento de Radiologia do ICESP na RM do Ga⁶⁸-PSMA-PET/RM pré e pós tratamento para avaliar se houve ou não o *downstaging*.
 - Análise cega será feita por médico nuclear e radiologista do Departamento de Medicina Nuclear do ICESP / HC no PET do Ga⁶⁸-PSMA-PET/RM pré e pós tratamento para avaliar se houve ou não o *downstaging*.
- Correlação entre a RPc/RPqc e a resposta do Ga⁶⁸-PSMA-PET/RM em seus componentes de ressonância e PET prostática

9.2.5. Biomarcadores

Conforme discutido anteriormente, será realizada análise da via de sinalização androgênica através da análise por imunohistoquímica da expressão de PSA, CYP17, AR (expressão e localização citoplasmática e nuclear) e Ki67. A expressão de marcadores será determinada avaliando-se ≥ 2 campos contendo 100 células tumorais e descritos como número percentual (%). A metodologia da expressão do índice de proliferação celular Ki67, que será descrito em % como variável contínua, já é amplamente validada e previamente descrita[40]. A expressão de AR e CYP17 serão definidas como alta intensidade (hiper-expressão) se $\geq 75\%$ e $\geq 10\%$, respectivamente, com base em estudos prévios[40, 41]. A distribuição sub-celular de células com expressão de AR será descrita como citoplasmática ou nuclear.

Os resultados destes estudos de biomarcadores serão correlacionados com dados de desfechos clínicos do estudo com tratamento neoadjuvante e podem ser úteis para informar futuros estudos de terapias anti-andrógenos, possivelmente levando a diferenciação de produtos através da seleção de pacientes mais propícios a responderem a determinadas novas drogas.

Estudos de biomarcadores em amostras de sangue e urina coletados durante o estudo estão previstos para avaliar potenciais marcadores preditivos de resposta ao tratamento neoadjuvante. Amostras de urina (somente no período de screening) e sangue para pesquisa translacional serão coletadas durante o estudo no período de screening, nos ciclos de tratamento (1, 2 e 3) e a cada 4 meses durante o período de 12 meses de seguimento pelo estudo após a cirurgia (vide cronograma de atividades do estudo, pág 13). As associações destes marcadores com desfechos do estudo serão realizadas por testes estatísticos apropriados e estes resultados podem ser reportados separadamente dos resultados dos desfechos primários e secundários deste estudo devido a sua natureza exploratória.

9.3. Avaliações de Segurança

O período de avaliação de Segurança começará a partir da data de assinatura do TCLE e irá pelo menos até 30 dias após a cirurgia ou a última dose da droga de estudo ou a data de recuperação de todas toxicidades agudas das medicações e/ ou do procedimento cirúrgico.

Eventos adversos serão reportados pelos pacientes durante a duração do estudo. Eventos adversos incluem eventos adversos laboratoriais que serão graduados e sumarizados de acordo com a versão 4 do NCI-CTCAE.

Qualquer anormalidade clinicamente significativa persistente ao final do estudo ou precocemente após a retirada do consentimento deverão ser acompanhadas pelo investigador até a resolução clínica ou até o evento tenha alcançado estabilidade clínica. O estudo realizará as avaliações seguintes avaliações de segurança de acordo com o planejado no cronograma de atividades.

9.3.1. Eventos Adversos

Eventos adversos serão reportados pelos pacientes (ou quando apropriado pelo seu familiar, cuidador ou representante legal). Eventos adversos serão seguidos pelo investigador como especificado na Secção 12, Relato de Eventos Adversos.

9.3.2. Testes Clínicos Laboratoriais

Todos os testes serão realizados no laboratório do ICESP. Amostra de sangue para bioquímica sérica e hematologia serão coletados. Os seguintes testes serão realizados:

Painel de Hematologia	Painel de Bioquímica	Testes de Função Hepática
hemoglobina	potássio	alanina aminotransferase
plaquetas	creatinina	aspartato aminotransferase
leucócitos	glicemia de jejum	bilirrubina direta
	lactato desidrogenase	fosfatase alcalina
	albumina (só no <i>screening</i>)	

Além dos exames acima, testosterona e PSA serão avaliados periodicamente ao longo do estudo. O investigador deve revisar os resultados laboratoriais documentar essa revisão e registrar qualquer alteração clinicamente relevante que tenha ocorrido durante o estudo na sessão de eventos adversos da CRF.

9.3.3. Eletrocardiograma

Eletrocardiograma (ECG) (12-canais) será realizado na fase de *screening*. O investigador deverá revisar o laudo do exame avaliando a integridade do resultado. Durante a realização do ECG, os pacientes devem estar em um ambiente tranquilo sem distrações (ex. TV, celular, tablete, etc). Deverá ser seguido o procedimento padrão no ICESP para a realização do exame.

9.3.4. Sinais Vitais

Frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e temperatura corporal serão aferidos na fase de *screening*, de acordo com o procedimento padrão do ICESP. Em todas as visitas subsequentes só há necessidade de aferir a pressão arterial.

9.3.5. Exame Físico

Exames físicos serão direcionados para a detecção de eventos adversos e deverão ser completados no tempo específico conforme detalhado no cronograma de atividades. O exame físico deverá ser realizado sempre que possível pelo mesmo avaliador ao longo do estudo. A altura deve ser aferida na fase de *screening* somente. O peso deve ser aferido na fase de *screening* e durante todas as visitas médicas. Qualquer anormalidade persistente ao final do estudo deverá ser acompanhada pelo investigador até a sua resolução ou até que atinja um ponto de estabilidade clínica.

9.4. Manuseio e Coleta de Amostra

As datas da coleta de amostras devem ser registradas na CRF ou no formulário de requisição do laboratório. O cronograma de atividades descreve a frequência de todas coletas de amostras. As coletas e manuseio de amostras serão realizadas de acordo com o procedimento padrão laboratorial do ICESP.

9.4.1. Coleta de sangue periférico e urina

O Fluxo de coletas de amostras de pacientes com câncer contará com a equipe da enfermagem do Biobanco, localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) fazendo parte “Protocolo de Desenvolvimento - BioBanco USP - Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer” (Protocolo de Pesquisa aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa CEP nº 031/12 e Aprovado Comitê Nacional de Ética em Pesquisa CONEP nº 023/2014). O participante convidado a fazer parte deste protocolo através da obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e um Questionário Epidemiológico do Biobanco. Após obtenção do TCLE e questionário, a amostra de sangue (15mL) é coletada por meio de punção de veia periférica e processada (plasma, buffy coat), com coletas subsequentes ao longo estudo, conforme cronograma de atividades do estudo. Adicionalmente, será coletado urina (50mL), que será processada e armazenada.

9.4.2. Coleta de Tumor Primário

Serão coletadas fragmentos de tumor provenientes do procedimento de ressecção cirúrgica que serão congeladas imediatamente no N2 líquido. O Centro Cirúrgico e Patologia do ICESP serão comunicados e orientados quanto à coleta do Biobanco e o Formulário correspondente será

entregue para preenchimento do controle dos tempos. Os fragmentos de tecidos congelados em N2 líquido de tecido tumoral e normal adjacente serão armazenados em Freezer a -80°C do Biobanco por tempo indeterminado. O tecido tumoral será coletado de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) e antes da utilização do material, o mesmo será submetido a análise de qualidade no Biobanco.

9.4.3. Utilização do material e confidencialidade

Para coleta de amostras para o biobanco será necessário o consentimento do participante da pesquisa através da leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do Biobanco. O material coletado, processado e armazenado de tecido, sangue e urina e as informações serão transferidos e ficarão armazenados no Biobanco USP da Rede Acadêmica em Pesquisa sobre o Câncer, localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia - ICESP em tempo indeterminado. O material do participante de pesquisa armazenado no Biobanco poderá ser utilizado em pesquisa futura desde que autorizado pelo Biobanco, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pelo participante da pesquisa, exceto se o mesmo abrir mão do seu direito, o que deverá estar documentado no TCLE do Biobanco. O material coletado será identificado dentro do laboratório por números e letras. Tanto os pesquisadores quanto o ICESP garantem e são responsáveis pela conservação do material coletado. O participante da pesquisa será contactado pelo biobanco caso:

- material coletado seja perdido, destruído, ou alterado de alguma forma;
- em caso de transferência do Biobanco ou caso o Biobanco seja fechado;
- se houver necessidade de descartar as amostras coletadas.

10. TÉRMINO DO ESTUDO PARA O INDIVÍDUO /RETIRADA

10.1. Término

O paciente terá completado o estudo se as avaliações tenham sido completadas ao final da Fase de Seguimento. Indivíduos que prematuramente descontinuarem o Tratamento proposto por qualquer motivo antes de completar a Fase de Seguimento não serão considerados como tendo completado o estudo.

10.2. Descontinuação do Tratamento

A descontinuação das drogas não resultará em retirada automática do estudo. Caso o paciente tenha que descontinuar definitivamente as medicações do estudo, o mesmo deve seguir com o tratamento cirúrgico e será incluído na análise dos desfechos do estudo. Além disto, o indivíduo deverá ser mantido no estudo até o final da fase de seguimento. Caso por qualquer motivo o paciente não possa realizar a prostatectomia, ele será descontinuado do estudo.

Todavia, um indivíduo poderá ser descontinuado do estudo por:

- Progressão Clínicas definida como:
 - Necessidade de iniciar qualquer dos itens abaixo por progressão tumoral (mesmo na ausência de evidencia radiográfica de doença)
 - Terapia anticâncer para câncer de próstata
 - Radioterapia
 - Intervenção cirúrgica por complicação da progressão tumoral

- Analgesia crônica com opióide para dor oncológica (≥ 3 semanas oral; 7 dias parenteral)
 - Não adesão ao esquema terapêutico
 - Retirada do consentimento para continuidade do tratamento
 - A critério do investigador por questões de segurança (ex. evento adverso) no melhor interesse para o paciente parar o tratamento

O tratamento do estudo continuará para os indivíduos que porventura venham a apresentar aumento do PSA na ausência de progressão clínica ou radiológica. Embora a medida sérica de PSA será realizada no presente estudo, progressão ou alteração dos valores do PSA não serão considerados medidas confiáveis para definição de progressão da doença e não devem ser usados isoladamente como indicador de descontinuação.

Os dados do estudo continuarão a serem coletados após a descontinuação do tratamento, a menos que o indivíduo retire o consentimento após a descontinuação.

10.3. Retirada do Estudo

Um indivíduo será retirado do estudo por qualquer um dos seguintes motivos:

- Perda de seguimento
- Retirada do consentimento para coleta subsequente de dados

Se o paciente é perdido do seguimento, todos os esforços devem ser realizados pelo time do estudo para contatá-lo e determinar o estado dos desfechos e a razão pela descontinuação/ retirada. Os esforços realizados devem ser documentados. O TCLE deve estipular que mesmo que o paciente decida descontinuar a fase de tratamento do estudo, ele concordará em ser periodicamente avaliado pelo investigador para avaliar o estado dos desfechos.

Quando o indivíduo retira o consentimento antes de completar o estudo, o motivo da retirada deve ser documentado na CRF e no documento fonte. A medicação do estudo designada para esse paciente não poderá ser utilizada para outro paciente do estudo.

11. MÉTODO ESTATÍSTICO

Análise estatística será realizada pela Equipe da Pesquisa Clínica do ICESP ou sob supervisão da Equipe de Pesquisa Clínica do ICESP. A descrição do método estatístico a ser utilizado para análise de eficácia e segurança é descrita abaixo.

Tabelas descritivas apresentarão as frequências absolutas e relativas das características demográficas, clínicas e patológicas dos pacientes, dos desfechos de eficácia e de segurança. Todos os dados contínuos serão apresentados através de média, mediana, intervalo de confiança de 95% enquanto dados discretos serão sumarizados pelo percentual e intervalo de confiança.

11.1. Características demográficas, clínicas e patológicas iniciais

Abaixo descrevemos alguns dados a serem coletados. Demográficos: idade, raça (autodeclarada), estado civil, *performance status*, comorbidades, co-medicações, histórico cirúrgico prévio, histórico familiar de câncer. Dados do câncer de próstata a serem incluídos: sintomas locais (presença ou não), diagnóstico por rastreamento (sim ou não), PSA sérico (frações total e livre), escore de Gleason, estadiamento clínico e imagiológico (resultados da ressonância magnética de pelve,

tomografias e cintilografia óssea) de acordo com a estratificação tumor, linfonodos e metástases (TNM) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), presença de infiltração de vesícula seminal (ausente, uni- ou bilateral).

Comparações estatísticas formais destas características entre os grupos ARN-509-goserelina-abiraterona e goserelina-abiraterona serão feitas a fim de confirmar a similaridade entre os dois grupos de pacientes.

11.2. Tipos de Análises da população do estudo

População PP: A população PP inclui todos os pacientes randomizados que efetivamente aderiram aos medicamentos de estudo e que foram subsequentemente submetidos a prostatectomia. Será considerado como paciente aderente aquele que houver recebido goserelina e tiver tomado pelo menos 80% das doses de prednisona e abiraterona e, caso tenha sido randomizado para o grupo apalutamida, 80% das doses da apalutamida[52]. A apresentação dos indivíduos e a análise de eficácia serão realizadas com base nos dados da população *per protocol*.

A População Per Protocol modificada (mPP): a população mPP inclui todos os pacientes randomizados que efetivamente aderiram ao tratamento, não importando se tenham sido submetidos ou não a prostatectomia. Esta população será utilizada no cálculo do desfecho de eficácia secundário resposta bioquímica do PSA.

População de segurança: A população de segurança inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de qualquer das drogas de estudo.

O presente estudo avaliará os desfechos de eficácia utilizando os pacientes que efetivamente aderiram ao uso das medicações de estudo e que foram submetidos a cirurgia, sendo assim, a análise dos desfechos de eficácia se darão na população do protocolo, exceto na análise de resposta bioquímica do PSA em 12 semanas, na qual será utilizada a mPP. A análise de segurança ocorrerá entre todos os pacientes que tenham tomado ao menos uma dose de qualquer dos medicamentos do estudo, ou seja, na população de segurança.

11.3. Determinação do Tamanho Amostral

Considerando ser 10% a taxa histórica de resposta patológica completa mais quase completa residual om uso de abiraterona associado a análogo de LHRH neoadjuvante, consideramos promissor alcançar uma taxa de 40% com a combinação da apalutamida à abiraterona-goserrelina. Assim, para identificar um aumento de 30% na taxa de resposta com um poder de 80% (beta 0.20), este estudo precisa avaliar 64 pacientes (pacientes operados) randomizados à razão de 1:1 para os dois braços assumindo um erro alfa bicaudal de 0,05.

11.4. Análise de Eficácia

Os desfechos de interesse estão descritos no item 9.2.2.

Todos os dados contínuos serão apresentados através de média, mediana, intervalo de confiança de 95% enquanto dados discretos serão sumarizados pelo percentual e intervalo de confiança. Comparações entre médias serão realizadas por teste t simples ou pareado conforme aplicável. Comparações entre proporções serão feitas pelo teste do Chi-quadrado ou teste exato de Fischer caso o número de respondedores seja menor que 5.

A fim de permitir um melhor entendimento das diferenças dos desfechos entre os dois braços, os desfechos em cada braço serão comparados através da razão de chances (*odds ratio* [OR] e respectivo intervalo de confiança de 95%). Variáveis demográficas e da doença serão utilizadas sequencialmente em análise univariada dos desfechos de eficácia e correlativos. Caso apresentem um P-valor menor do que 0,10 serão incorporadas à análise multivariada. P-valor abaixo de 0,05 será considerado significativo.

11.4.1. Análise de Desfecho Primário

O objetivo primário deste estudo é demonstrar que a adição da apalutamida à abiraterona e gosserelelina é capaz de aumentar a taxa de resposta patológica completa combinada a resposta patológica quase completa na peça de prostatectomia. Assim, o desfecho primário do estudo é o percentual de resposta patológica completa e quase completa, definida como tumor residual menor ou igual a 0,5 cm na peça cirúrgica. Para análise deste desfecho, consideraremos a frequência de respondedores dentre os pacientes que foram submetidos à neoadjuvância seguida de prostatectomia (população *per protocol*).

11.4.2. Análise de Desfechos Secundários e Exploratórios

Os desfechos secundários e exploratórios foram descritos na seção **9.2.2**. Para as análises desses desfechos, consideraremos a frequência de respondedores dentre os pacientes que foram submetidos à neoadjuvância com apalutamida e sem apalutamida seguida de prostatectomia (população *per protocol*).

11.4.3. Análise de Biomarcadores

Possíveis biomarcadores de resposta e prognóstico serão analisados no tecido tumoral de pacientes em dois momentos distintos: antes e ao fim da fase de tratamento. As medianas e variâncias dos valores iniciais dos biomarcadores candidatos (por exemplo, níveis basais de testosterona ou CYP17A1 em tecido prostático) e PSA serão confrontados entre os braços do estudo através do teste Mann–Whitney a fim de avaliar a comparabilidade dos braços.

Avaliaremos o impacto das medicações de estudo e a evolução dos biomarcadores, PSA e resultados patológicos. Para avaliar a dinâmica dos biomarcadores, utilizaremos dois métodos, o primeiro avaliando a mudança absoluta dos valores marcadores (valor inicial menos valor após 12 semanas). A outra forma será através da mudança relativa do biomarcador (valor inicial menos valor após 12 semanas) dividido pelo valor inicial).

Compararemos a mudança destes biomarcadores entre os braços do estudo. As mudanças nos níveis séricos de PSA e da expressão de biomarcadores no tecido prostático benigno e tumoral entre os braços do estudo (ANR-509 versus não) serão comparadas através do teste pareado de Wilcoxon. Assinaturas gênicas terão suporte de bioinformática.

Para comparação entre mudanças dos biomarcadores e os desfecho de eficácia (por exemplo, resposta patológica ou downstaging), os valores dos biomarcadores serão divididos em dois grupos conforme a mediana de expressão (abaixo e acima da mediana de expressão) e então as

frequências do desfecho de eficácia serão comparadas numa tabela de contingência 2x2 através do teste do Chi-quadrado ou teste Fisher. P-valor abaixo de 0.05 será considerado significativo.

Correlações entre biomarcadores serão conduzidas através do teste de correlação de Spearman. A relação entre imagem e resposta patológica se dará através da dicotomização dos resultados da imagem (ressonância magnética) e da avaliação patológica em > T2N0M0 e < T2N0M0. ‘Estes dados serão inseridos numa tabela de contingência 2x2 e avaliados por teste do Chi-quadrado ou teste Fisher.

Devido ao caráter exploratório e gerador de hipóteses deste estudo, não realizaremos correção para múltiplas testagens e poderemos considerar os dois braços de tratamento como um grupo único. Todas as análises estatísticas serão conduzidas com apoio do software SAS

11.5. Análise de Segurança

Indivíduos que recebam pelo menos 1 dose das drogas de estudo serão analisados para segurança. Os parâmetros de segurança avaliados serão a incidência, intensidade, tipo de eventos adversos, alterações clinicamente significativas no exame físico, aferição de sinais vitais e resultados clínicos laboratoriais. Exposição as drogas de estudo e motivos para descontinuação serão tabuladas.

A frequência de cada evento adverso será expressa em valor absoluto e relativo e a gravidade será descrita utilizando a diretriz NCI-CTCAE versão 4.0. Pacientes que sofreram mais de uma vez a mesma toxicidade leve ao longo da duração o estudo (toxicidade não-hematológica grau 1 ou 2 e toxicidade hematológica 3 ou 4) serão contados apenas uma vez. A frequência total de cada toxicidade (1, 2, 3, 4 e 5) será comparada entre braços através do teste do Chi-quadrado. A frequência de cada toxicidade grave (3, 4 e 5) também será comparada entre grupos de tratamento. Dados de segurança serão coletados a cada visita médica.

11.5.1. Eventos Adversos

Os termos textuais usados na CRF pelos investigadores para identificar eventos adversos serão codificados usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) e será graduado de acordo com a versão 4.0 do NCI-CTCAE. Eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento são aqueles eventos que ocorrem ou pioram após a primeira dose da droga do estudo e vão até 30 dias após a data da última dose. Os eventos adversos serão sumarizados por classe de sistema orgânico e termo preferencial, e serão apresentados na população geral e por grupo de tratamento. Eventos adversos graves e mortes serão reportados em uma lista. Todos eventos adversos resultantes na descontinuação, modificação de dose, interrupção de dose ou atraso no tratamento da droga de estudo serão também listados e tabulados por termos preferenciais.

11.5.2. Testes Clínicos Laboratoriais

Os resultados dos testes de laboratório clínico serão colhidos a partir de triagem e até 30 dias após a última dose do fármaco em estudo. Os dados laboratoriais serão resumidos por tipo de teste laboratorial. Parâmetros predefinidos de grau de toxicidade de acordo com a versão 4 do NCI-CTCAE de toxicidade serão resumidos.

11.5.3. Sinais Vitais e Exame Físico

Estatística descritiva dos valores da pressão sanguínea (sistólica e diastólica) e mudanças dos valores de base dos pacientes serão sumarizados em cada ponto no tempo programado no cronograma. O percentual de pacientes com valores além dos limites de importância clínica serão resumidos. Estatística descritiva do exame físico e suas mudanças ao longo do estudo dos pacientes serão sumarizados em cada ponto no tempo programado no cronograma.

11.6. Dados ausentes

Buscaremos com esforço máximo todos os dados clínicos, patológicos, imaginológicos e laboratoriais necessários para a adequada condução do estudo. Caso haja perda ou ausência de valores de co-variáveis, utilizaremos a ferramenta de introdução múltipla de dados e compararemos estes resultados à análise restrita aos casos com todos os dados. Não havendo diferenças relevantes nos pontos de estimativa (*odds ratio*) prosseguiremos com a análise com introdução de dados. Se, contudo, houver diferenças nos pontos de estimativa ou na significância estatística entre a análise de casos completos e a análise com introdução de dados, discutiremos estas discrepâncias em reunião com o grupo de investigadores.

Não utilizaremos introdução múltipla de dados para lidar com dados de desfechos faltantes. O paciente cujo desfecho não é sabido não contribuirá para análise daquele desfecho específico. Da mesma forma, pacientes cujos dados de eficácia ainda não estão maduros, isto é, não tiveram a peça cirúrgica avaliada pela anatomopatologia, não contribuirão para a análise (análise por protocolo).

11.7. Visitas

Ocorrerão visitas durante o estudo no período de rastreamento, dia 1, dia 29, dia 57 e dia 114. Haverá uma janela de tolerância para a visita do dia 1, 29 e 57 de mais ou menos cinco dias e mais ou menos sete dias para a visita do dia 114.

12. RELATO DE EVENTOS ADVERSOS

A elaboração de relatórios completos, acurados e no tempo certo são cruciais para a proteção dos participantes, investigadores, e da empresa colaboradora, e são requeridos pelos órgãos reguladores em todo o mundo. A equipe de estudo estabeleceu procedimentos operacionais padrão, em conformidade com os requisitos regulamentares em todo o mundo para garantir a comunicação adequada de informações de segurança; todos os estudos clínicos conduzidos no ICESP serão realizados em conformidade com esses procedimentos.

12.1. Definições

12.1.1. Definição e Classificação de Eventos Adversos

Eventos Adversos

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica nociva em um indivíduo dentro de um estudo clínico de um produto farmacêutico investigacional ou não investigacional. Um evento adverso não necessariamente tem causa relacionada com o tratamento. Um evento adverso pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de droga (investigacional ou não

investigacional), se ou não relacionado com este produto (investigacional ou não investigacional).

Definição do Comitê Internacional de Harmonização (CIH)

Esta inclui qualquer ocorrência nova ou agravada na severidade ou frequência da condição de base dos pacientes, ou resultado de procedimentos diagnósticos, incluindo anormalidades de testes laboratoriais.

Nota: A equipe de estudo coleta informações de eventos adversos iniciando após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ver Sessão **12.3.1**, Todos Eventos Adversos).

Eventos Adversos Sérios

Um evento adverso sério baseado no CIH e nas Guias da União Europeia de Farmacovigilância para o Uso de Produtos Medicinais é qualquer ocorrência médica nociva que em qualquer dose:

- Resulta em morte
- Ameaça a vida
(O indivíduo estava em risco de morte no momento do evento. Se não trata de um evento que hipoteticamente possa causar a morte, esse deve ter sido mais severo.)
- Requer hospitalização ou um prolongamento de uma hospitalização existente
- Resulta em incapacidade/ desabilidade persistente ou significativa
- É uma anomalia/ defeito de nascimento
- É uma transmissão suspeita de qualquer agente infeccioso de um produto medicamentoso
- É medicamento importante*

* O julgamento médico e científico deve ser exercitado na decisão se um relatório acelerado é também apropriado em outras situações, como eventos médicos importantes que podem não ser imediatamente ameaçadores da vida ou resultarem em morte ou hospitalização, mas que podem comprometer o indivíduo ou requeira intervenção para prevenir um dos resultados listados na definição acima. Estes geralmente devem ser considerados graves.

Eventos adversos não listados(não esperados) / Informações de Referência de Segurança

Um evento adverso é considerado não listado quando a natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis de referência de segurança do produto.

Eventos Adversos Associados Com o Uso da Droga

Um evento adverso é considerado associado com o uso da droga quando a atribuição é possível, provável, ou muito provável pela definição listada na Sessão **12.1.2**.

12.1.2. Definição de Atribuição

Não relacionado

Um evento adverso que não está relacionado ao uso da droga.

Duvidoso

Um evento adverso para a qual uma explicação alternativa é provável (ex. droga(s) concomitante(s), doença(s) concomitantes), ou uma relação causal temporal improvável.

Possível

Um evento adverso que pode ser relacionado ao uso da droga. Uma explicação alternativa é inconclusiva (ex. droga (s) concomitante(s), doença(s) concomitantes). A relação causal temporal é razoável; portanto a relação causal não pode ser excluída.

Provável

Um evento adverso que pode ser relacionado ao uso da droga. A relação causal temporal é sugestiva (ex. confirmada por suspensão da exposição); uma explicação alternativa é menos provável (ex. droga (s) concomitante (s), doença (s) concomitantes).

Muito provável

Um evento adverso que está listado como uma possível reação adversa e não pode ser razoavelmente explicada por uma explicação alternativa (ex. droga (s) concomitante (s), doença (s) concomitantes). A relação temporal é muito sugestiva (ex. é confirmada por suspensão da exposição a reexposição).

12.1.3. Critérios de Graduação de Toxicidade

A versão 4.0 do Critérios de terminologia comum para eventos adversos do National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE)*) será utilizada para classificar a gravidade de eventos adversos. Qualquer evento adverso não elencado no CTCAE será classificado como segue:

Grau 1, Leve: presença de sintomas que são facilmente tolerados, causando o mínimo de desconforto sem interferir com atividades da vida diária.

Grau 2, Moderado: sintomas ou sinais em monta suficiente para interferir com atividade normal sem limita-la.

Grau 3, Grave: sintomas intensos, levando a incapacidade ou comprometimento significativo das atividades de vida diária, podendo impedi-las.

Grau 4, Risco de morte: intervenção urgente indicada.

Grau 5, Óbito: Óbito.

O investigador delegado ao estudo deverá valer-se do julgamento clínico para avaliar a gravidade de eventos não sintomáticos que não tenham causado sintomas, com por exemplo, alterações laboratoriais.

12.2. Situações de notificação especial

Alguns eventos ou experiências adversas de interesse da empresa colaboradora ocorridos durante o uso do produto medicinal em investigação (PMI) que demandam comunicação ou avaliação de segurança imediatas estão listados abaixo, porém não limitados a:

- Overdose do PMI;
- Suspeita de abuso ou mau uso do PMI;
- Exposição inadvertida ou acidental ao PMI;
- O erro na administração do PMI independente da exposição de pacientes ao PMI, por exemplo, com troca de nome de pacientes.

Estas situações de notificação especial devem ser registradas na ficha clínica (CRF). Qualquer situação de notificação especial que possa ser caracterizada como evento adverso sério (*serious adverse event* [SAE]) deve ser registrada na secção de evento adverso grave da CRF.

12.3. Procedimentos

12.3.1. Eventos Adversos

Todos os eventos adversos e situações de notificação especial, que tenham ocorrido no período compreendido entre a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) até 30 dias após a última dose do PMI deverão ser reportados, sejam graves ou não. Eventos adversos sérios ocorridos até 30 dias após a última dose do PMI - incluindo aqueles notificados espontaneamente para o investigador principal do centro de estudo - devem ser comunicados através do formulário de evento adverso sério. A empresa colaboradora irá avaliar todas as informações de segurança relatadas espontaneamente pelo investigador que tenham sido reportadas após o período de tempo especificado no protocolo.

Todos os eventos adversos e situações de notificação especial, independentemente da seriedade e gravidade, ou relação presumida com o PMI, devem ser registrados usando terminologia médica no documento fonte e na CRF. Sempre que possível, um diagnóstico único deve ser buscado quando os sinais e sintomas sugerirem uma etiologia comum (por exemplo, tosse, corrimento nasal, espirros, dor de garganta e congestão cabeça devem ser relatados como "infecção de via respiratória superior"). O investigador deve registrar na CRF sua opinião a respeito da relação entre o evento adverso e o PMI. Todas as intervenções necessárias para o tratamento dos eventos adversos devem ser registradas no documento fonte em conformidade com as instruções da empresa colaboradora.

O patrocinador assume a responsabilidade pela comunicação adequada de eventos adversos aos órgãos regulatórios. A empresa colaboradora também informará sobre todos os eventos adversos sérios inesperados associados ao uso do PMI. O investigador deve relatar esses eventos ao comitê de ética em pesquisa (CEP) que aprovou e supervisiona o protocolo salvo sob orientação expressa e documentada do próprio CEP.

O sujeito de pesquisa (ou os seus representantes, quando for o caso) deve receber informações do estudo, incluindo as seguintes informações:

- Número de alocação do sujeito de pesquisa;
- Nome do Investigador e informações de contato 24 horas;
- Nome da empresa colaboradora;
- Declaração de que o sujeito de pesquisa está participando de um estudo clínico;

12.3.2. Eventos Adversos Graves

O investigador ou um membro do centro de estudo autorizado deve comunicar todos os eventos adversos graves (SAE) ocorridos dentro do período compreendido entre a assinatura do TCLE até 30 dias após última administração do PMI à pessoa de contato designada pela empresa colaboradora em até 24 horas após o investigador ter tomado conhecimento do evento.

Informações sobre eventos adversos sérios serão transmitidas a empresa colaboradora utilizando o formulário de evento adverso sério, que deve ser preenchido e assinado por um membro da equipe de investigação, e transmitida para a empresa colaboradora dentro de 24 horas.

Todos os eventos adversos graves que não tenham resolvido até o final do estudo, ou que não tenham resolvido com a interrupção da participação no estudo do sujeito de pesquisa, devem ser seguidos até que um dos desfechos ocorra:

- Resolução completa do evento;
- A gravidade do evento estabiliza-se;
- A gravidade do evento retorna ao estado inicial – antes de tornar-se um evento adverso sério – quando o status inicial é conhecido;
- O evento pode ser atribuído a outra causa além do PMI ou procedimentos do estudo;
- torna-se improvável que qualquer informação adicional pode ser obtida (sujeito de pesquisa ou cuidador recusa-se ou não há possibilidade de fornecer informações adicionais, ou perda de contato apesar de esforços);

A suspeita de transmissão de um agente infeccioso pelo PMI será relatada como um evento adverso sério. Qualquer evento adverso que exija hospitalização (ou o prolongamento da hospitalização), que ocorre durante o curso da participação de um sujeito de pesquisa em um estudo clínico deve ser relatado como um evento adverso grave, exceto hospitalizações pelos seguintes motivos:

- razões sociais ou logísticas na ausência de um evento adverso
- Cirurgia ou procedimento planejado antes da entrada no estudo (deve estar documentado na CRF)

Progressão da doença não deve ser registrada como evento adverso ou evento adverso sério. No entanto, sinais e sintomas de sequelas clínicas resultantes da progressão da doença ou falta de eficácia serão consideradas como evento adverso sério quando atenderem a algum critério preencherem critérios para um SAE (ver Seção 12.1.1 **acima**)

Mortes ocorridas durante a fase de acompanhamento do estudo, deverão ter informações coletadas e notificadas a empresa colaboradora em até 24 horas após o investigador ter tomado conhecimento do ocorrido independentemente da casualidade atribuída ao PMI à morte ou a eventos adversos presentes no momento da morte.

12.3.3. Gravidez

O efeito do PMI sob o esperma é desconhecido, gravidezes nas parceiras de sujeitos de pesquisa do sexo masculino incluídos no estudo serão relatadas pela equipe de investigação dentro de 24 horas após o conhecimento do evento utilizando o formulário específico de notificação de gravidez. Informações sobre os desfechos da gravidez e qualquer sequela pós-natal na prole serão coletadas.

12.3.4. Contatando a Empresa Colaboradora em relação à segurança do paciente

Os nomes (e números de telefone correspondentes) das pessoas que devem ser contatadas em caso de questões relacionadas à segurança de pacientes ou perguntas sobre o estudo estão listados na página (s) Informações de Contato, que será fornecida como documento separado.

13. LIDANDO COM QUEIXAS DE MANUSEIO DO PRODUTO MEDICINAL EM INVESTIGAÇÃO

Uma queixa sobre qualidade do produto (PQC) é definida como qualquer suspeita de defeito do produto relativo à fabricação, rotulagem ou embalagem, ou seja, qualquer insatisfação em relação à identidade, à qualidade, durabilidade ou confiabilidade de um produto, incluindo preocupações pertinentes à sua rotulagem ou integridade da embalagem. Falhas na qualidade podem comprometer a segurança e eficácia do produto. PQCs originadas em estudos clínicos demandam notificações e análises completas, precisas e em tempo hábil, pois são cruciais para a proteção dos sujeitos de pesquisa, investigadores, e da empresa colaboradora, além de constituírem uma obrigação imposta pelos órgãos reguladores em todo o mundo. A empresa colaboradora estabeleceu procedimentos operacionais em conformidade com exigências reguladoras em todo o mundo para assegurar o fluxo

adequado de informações sobre PQC; todos os estudos clínicos conduzidos pela empresa colaboradora ou de suas afiliadas serão realizados em conformidade com esses procedimentos.

13.1. Procedimentos

Todas PQCs iniciais devem ser relatadas a empresa colaboradora pela equipe de investigação o mais rapidamente possível logo que tiverem tomado conhecimento do evento.

Se a suspeita de falha de qualidade ocorrer em conjunto a um evento adverso sério, a equipe de investigação deve relatar a PQC a empresa colaboradora conforme o prazo para notificação de um evento adverso sério (SAE - consulte a Seção 12.3.2). Uma amostra do produto suspeito deve ser mantida para investigação futuras, a serem solicitadas pela empresa produtora.

13.2. Entrando em Contato com a Empresa Colaboradora em Relação à Qualidade do Produto

Os nomes (e números de telefone correspondentes) das pessoas que devem ser contatadas em caso de questões relacionadas com a segurança de pacientes ou perguntas sobre o estudo estão listados na página (s) Informações de Contato, que serão listados abaixo: documento separado.

14. INFORMAÇÕES SOBRE PRODUTO MEDICINAL EM INVESTIGAÇÃO

14.1. Descrição Física dos Produtos Medicinais em Investigação

14.1.1. Apalutamida

O comprimido de apalutamida fornecido neste estudo contém 60 mg de apalutamida. Ele será fabricado e fornecido sob responsabilidade da empresa colaboradora.

14.1.2. Acetato de Abiraterona

Acetato de abiraterona é fornecido em comprimidos ovais de 250 mg, de cor branca ou brancacento e contém o PMI e excipientes descritos nos compêndios USP / NF / EP, tais como lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, e água purificada, em ordem decrescente de concentração (a água é removida durante a formação de comprimidos).

14.2. Embalagem

Os comprimidos de apalutamida 60 mg serão embalados em frascos de polietileno de alta densidade com 120 unidades e com travas de segurança para crianças.

O acetato de abiraterona será fornecido pela empresa colaboradora com comprimidos de 250 mg embalados em frascos de polietileno de alta densidade com travas de segurança para crianças. Há 120 comprimidos por frasco.

Os PMIs serão embalados em kits individuais para cada sujeito de pesquisa. Os sujeitos de pesquisa receberão um suprimento para 30 dias a fim de permitir que as visitas possam ocorrer a cada 28 dias com uma janela de mais ou menos 2 dias.

14.3. Rotulagem

As etiquetas da embalagem dos PMIs conterão todas informações necessárias para atender os requisitos regulatórios aplicáveis.

14.4. Preparação, Manuseio e Armazenamento

Os PMIs devem ser armazenados em área segura e administrado apenas a indivíduos que participam do estudo clínico de acordo com as condições previstas no presente protocolo. Os PMIs deverão ser armazenados à temperatura ambiente.

14.5. Contabilização dos PMIs

O investigador é responsável por assegurar que todo PMI recebido no local seja inventariado e contabilizado ao longo do estudo. A dispensação do PMI ao sujeito de pesquisa e o retorno do PMI pelo sujeito de pesquisa, devem ser documentados no formulário de registro de contabilização do PMI. Os sujeitos de pesquisa serão instruídos a retornar todas as embalagens originais, quer contendo PMI ou vazias. Este requisito também se aplica às embalagens das cápsulas de prednisona fornecidas pela empresa colaboradora.

O manejo do PMI ocorrerá em estrita conformidade com o protocolo e orientações do rótulo do recipiente e será armazenado no centro de estudo em uma área de acesso controlado ou em um armário com tranca em condições ambientais adequadas. O PMI não dispensado e aquele retornado pelo sujeito de pesquisa, devem estar disponíveis para verificação de monitor do estudo durante as visitas ao centro de estudo. O retorno do PMI – utilizado ou não – para descarte, será documentado no formulário de devolução do PMI. Quando o centro de estudo for considerado qualificado para descarte de medicamentos e o PMI for destruído no centro de estudo, tal informação será registrada no formulário de retorno do PMI.

O PMI será dispensado sob a supervisão do investigador ou de um membro qualificado da equipe de investigação ou por um farmacêutico do centro de estudo. O PMI será fornecido apenas aos sujeitos de pesquisa participantes do estudo. O PMI retornado não será dispensado novamente, nem mesmo para o próprio sujeito de pesquisa que retornou o PMI. O retorno de PMI pelo sujeito de pesquisa para contabilização de comprimidos não deverá ser visto como re-suprimento do centro de estudo. O PMI não poderá ser re-rotulado ou transferido para outro sujeito de pesquisa.

15. ASPECTOS ÉTICOS

15.1. Considerações Específicas ao Desenho do Estudo

Potenciais sujeitos de pesquisa serão plenamente informados dos riscos e requisitos do estudo e, durante o estudo, os sujeitos de pesquisa receberão toda nova informação que possa afetar sua decisão de continuar a participação no estudo. Eles serão informados de que o seu consentimento para participar no estudo é voluntário e pode ser retirado a qualquer momento sem necessidade de

justificar ou sem qualquer penalização ou perda de benefícios a que teriam direito. Apenas indivíduos plenamente capazes de entender os riscos, benefícios e efeitos adversos potenciais do estudo e fornecer o seu consentimento voluntário serão incluídos no estudo.

O volume de sangue a ser coletado é de aproximadamente 2,5 a 5,5 ml por visita de estudo. Será solicitado tecido arquivado de biópsia prostática (se disponível) para análise de biomarcadores teciduais, que também será realizada no tecido do espécime cirúrgico da prostatectomia após o tratamento neoadjuvante experimental do estudo. Esta análise de biomarcador será autorizada pelo paciente mediante assinatura do TCLE, onde estes procedimentos serão detalhados.

Sujeitos de pesquisa incluídos neste estudo receberão dose baixa de prednisona 5mg /dia, que tem sido a dose utilizada em estudos em andamento com abiraterona. A dose de prednisona utilizada neste estudo é inferior à 10 mg dose de prednisona/ dia usada em outros estudos de fase 3 (COU-AA-301 e COU-AA-302) que incluíram pacientes sintomáticos com carcinoma de próstata metastático resistente a castração (CPMRC). A dose de prednisona mais alta destes outros estudos de Fase 3 foi selecionada porque é comumente usada como o padrão de tratamento em combinação a agentes quimioterápicos aprovados ou como monoterapia para palição dos sintomas em pacientes com câncer avançado de próstata. O uso necessário de prednisona em combinação com o acetato de abiraterona busca mitigar os sintomas do excesso de mineralocorticoides causados pela inibição CYP17, que é o mecanismo de ação do acetato de abiraterona. Dados dos estudos de fase 1/2 com o acetato de abiraterona em pacientes com CPMRC demonstraram que 0,5 mg de dexametasona uma vez por dia (equivalente a dose de prednisona de 3,33 mg uma vez por dia) foi eficaz para atenuar os efeitos mineralocorticoides do acetato de abiraterona. O protocolo permite aumentar a dose de prednisona para 10 mg/dia caso seja necessário para tratar toxicidades causadas por excesso de mineralocorticoides.

15.2. Conformidade com Regulamentação Ética

15.2.1. Responsabilidades dos Investigadores

O investigador é responsável por assegurar que o estudo clínico seja realizado de acordo com o protocolo, as atuais diretrizes do CIH sobre Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias e específicas de cada país.

Boa Prática Clínica compreende normas de qualidade ética e científica internacional para a concepção, execução, registo e comunicação de estudos que envolvam a participação de seres humanos. O cumprimento desta norma constitui uma garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa são protegidos, concordante com os princípios que se originaram da Declaração de Helsinque e que os dados gerados pelo estudo clínico são críveis.

15.2.2. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Antes do início do estudo, o investigador fornecerá ao CEP cópias atuais e completas dos seguintes documentos:

- Protocolo final e, quando aplicável, emendas;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (e quaisquer outros materiais escritos a serem fornecidos aos sujeitos de pesquisa);
- Informações sobre compensação por danos relacionados ao estudo ou pagamento a indivíduos para a participação no estudo, quando aplicável;
- Curriculum vitae do investigador ou informação equivalente (a menos que não seja necessário, conforme documentado pelo CEP);

- Informações sobre financiamento, o nome da empresa colaboradora, afiliações institucionais, outros potenciais conflitos de interesse, e de incentivos para os sujeitos de pesquisa;
- quaisquer outros documentos que CEP requeira para cumprir a sua obrigação;

Este estudo somente será iniciado após o CEP ter aprovado por completo o protocolo final, quaisquer emendas (quando aplicáveis), o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), materiais de recrutamento aplicáveis, programas de compensação do sujeito de pesquisa, e o empresa colaboradora do estudo ter recebido uma cópia desta aprovação. Esta carta de aprovação deve ser datada e identificar claramente que o CEP em questão aprovou todos os documentos pertinentes ao estudo naquele momento.

Durante o estudo, o investigador enviará os seguintes documentos e atualizações ao CEP para revisão e aprovação, se for o caso:

- Emendas ao Protocolo;
- Revisão(ões) do TCLE e quaisquer outros materiais escritos para serem fornecidas aos pacientes;
- As revisões de compensação por danos relacionados ao estudo ou pagamento a indivíduos para a participação no estudo, quando aplicável;
- Resumos do status do estudo em intervalos estipulados nas diretrizes do CEP (frequência mínima anual);
- Relatórios de eventos adversos que são sérios, não previstos/inesperados e associados ao PMI;
- Novas informações que possam afetar a segurança dos sujeitos de pesquisa ou a condução do estudo;
- Desvios ou alterações ao protocolo para limitar o perigo imediato aos sujeitos de pesquisa;
- Relatório de mortes de sujeitos de pesquisa sob cuidados do investigador;
- Notificação quando um novo investigador é responsável pelo estudo no centro de estudo;
- Relatório atualizado de segurança (*Safety update report and line listings*), quando aplicável;
- Todas as outras exigências do CEP;

Para todas as emendas ao protocolo (excluindo os que são de natureza puramente administrativa, sem consequências para os sujeitos de pesquisa, dados ou condução do estudo), e ao TCLE devem ser prontamente submetidos ao CEP para revisão e aprovação antes de implementar qualquer alteração.

No final do estudo, o investigador notificará o CEP sobre o término do estudo.

15.2.3. Consentimento Informado

Cada indivíduo dará consentimento por escrito de acordo com as exigências locais após a natureza do estudo ter sido plenamente explicada e o sujeito ter tido tempo de entender e discutir suas dúvidas com o investigador. O TCLE deve ser assinado antes da realização de qualquer atividade relacionada ao estudo. O TCLE utilizado será revisado pela empresa colaboradora e aprovado pelo CEP e deve estar em uma linguagem que o sujeito de pesquisa pode ler e compreender. O TCLE deve estar em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinki, as diretrizes do CIH e BPC atuais, os requisitos regulatórios vigentes no país e política interna da empresa colaboradora.

O investigador ou um membro delegado da equipe de investigação deve esclarecer os objetivos, métodos, benefícios esperados, riscos e qualquer desconforto proveniente da participação no estudo para o potencial sujeito de pesquisa antes de inclui-lo no estudo. O sujeito de pesquisa será informado de que a sua participação é voluntária e que é possível retirar o seu consentimento ao estudo a qualquer momento. Mais, o sujeito de estudo deve ser informado que a escolha de não participar no estudo não afetará o cuidado que vier a receber para o tratamento da sua doença.

Tratamentos alternativos disponíveis deverão ser discutidos com os potenciais sujeitos de pesquisa caso se recusem a participar e que tal recusa não irá prejudicar eventuais tratamentos futuros. Finalmente, eles serão informados de que o investigador manterá em arquivo médico informações sobre o sujeito de pesquisa para fins de seguimento por longo tempo estando disponíveis sempre que necessário e que estes arquivos poderão ser consultados por autoridade regulatórias de saúde e por funcionários da empresa colaboradora designados sempre que necessário sem violar a confidencialidade e identidade do sujeito, dentro dos limites permitidos pelas leis e medidas regulatórias aplicáveis. Ao assinar o TCLE, o sujeito de pesquisa autoriza tal acesso, e concorda que o médico investigador do estudo o contate para obter sua permissão para inquirir sobre informações relativas à segurança, tratamentos subsequentes ou sobre o status vital do sujeito de pesquisa.

O sujeito de pesquisa terá tempo e oportunidade suficientes para ler o TCLE e fazer perguntas. Depois de ter recebido as explicações necessárias e antes da entrada no estudo, o consentimento à participação do estudo deve ser devidamente registrado por meio de assinatura pessoal datada do sujeito de pesquisa e do investigador. Após ter obtido o consentimento, uma cópia do TCLE deve ser dada ao sujeito de pesquisa.

Se o sujeito de pesquisa é incapaz de ler ou escrever, uma testemunha imparcial deve estar presente durante todo o processo de consentimento informado (que inclui a leitura e explicação de todas as informações escritas) e deve, pessoalmente, datar e assinar o TCLE após o consentimento verbal do sujeito de pesquisa.

15.2.4. Privacidade de Dados Pessoais

A coleta e processamento dos dados pessoais dos indivíduos incluídos neste estudo estará restrita aos dados necessários para atingir os objetivos do estudo.

Estes dados devem ser coletados e tratados observando as precauções adequadas para garantir a confidencialidade, privacidade de dados, balizados pelas leis e regulamentos aplicáveis. Medidas técnicas e organizacionais serão adotadas para proteger os dados pessoais contra a divulgação não autorizada, acesso ou alteração indevidos, destruição acidental ou ilícita e perda acidental. Os funcionários designados pela a empresa colaboradora que terão acesso aos dados concordam em manter a confidencialidade dos dados.

Ao assinar o TCLE, o sujeito de pesquisa consente explicitamente que seus dados sejam processados e que o investigador tenha acesso direto aos seus registros médicos originais para a monitoria relacionada ao estudo, auditoria, revisão pelo CEP e inspeção regulatória. O TCLE também aborda a transferência dos dados em formato anônimo a outras entidades e para outros países.

O sujeito de pesquisa tem o direito de solicitar, através do investigador, acesso aos seus dados pessoais e o direito de solicitar a retificação de quaisquer dados que não estejam corretos ou completos. Serão tomadas medidas razoáveis para responder a esses pedidos, tendo em conta a natureza do pedido, as condições do estudo, e as leis e regulamentos aplicáveis.

16. REQUISITOS ADMINISTRATIVOS

16.1. Emendas ao protocolo

O investigador não pode modificar este protocolo, sem uma emenda formalmente emitida pelo investigador. Emendas ao protocolo não devem ser implementadas quando autoridades regulatórias competentes tenham levantado quaisquer motivos de não aceitação ou sem aprovação prévia do CEP. O não seguimento ao protocolo pode ocorrer quando é necessário para eliminar os perigos

imediatos aos sujeitos de pesquisa, caso em que o desvio deverá ser imediatamente submetido ao CEP e às autoridades competentes. A documentação confirmatória da aprovação pelo investigador e pelo CEP da alteração deve ser fornecida a empresa colaboradora ou ao seu representante. Quando a mudança (s) envolver apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo, apenas o CEP precisa ser notificado.

Durante o curso do estudo, poderá ser necessário realizar desvio ao protocolo para salvaguardar a integridade do sujeito de pesquisa. Os dados registados nos documentos fonte e CRF refletirão qualquer desvio do protocolo, e os documentos fontes descreverão esse desvio e as circunstâncias que exigiram tal ação.

16.2. Documentação Regulatória

16.2.1. Aprovação Regulatória/Notificação

Este protocolo e qualquer emenda (s) devem ser submetidos às autoridades regulatórias apropriadas, quando aplicável. Um estudo não pode ser iniciado até que todas as exigências reguladoras locais tenham sido atendidas.

16.3. Documentação Fonte

Como mínimo aceitável, a documentação de origem deve estar disponível para confirmar os seguintes dados inseridos na CRF: identificação dos sujeitos, status de elegibilidade, número de identificação no estudo; data de discussão sobre o estudo e data de assinatura do TCLE; datas das visitas; resultados de parâmetros de segurança e eficácia, conforme exigido pelo protocolo; registro de todos os eventos adversos e acompanhamento destes eventos adversos; medicação concomitante; registros de dispensação, retorno e recebimento das drogas fornecidas pelo estudo; informação da administração do PMI; e data de conclusão do estudo e razão para a interrupção precoce do estudo ou a retirada da participação do sujeito de pesquisa do estudo, quando aplicável.

Além disso, a autoria de uma entrada nos documentos de origem deve ser claramente identificada. Como mínimo aceitável, o tipo e nível de detalhes disponíveis no documento fonte do sujeito de pesquisa devem ser consistentes com o padrão de registro já utilizado pelo centro de estudo para o cuidado médico usual. Os detalhes específicos requeridos com o documento fonte para o estudo serão analisados em conjunto com o investigador antes do início do estudo e serão descritos nas diretrizes de monitoramento (ou outro documento equivalente).

16.4. Preenchimento do Formulário de Notificação de Caso

Formulários de notificação de casos são fornecidos para cada sujeito de pesquisa em formato de papel (CRF).

Para facilitar a conclusão da CRF, tabelas em papel podem ser utilizadas para a captura de alguns dados. Quaisquer dessas planilhas passarão a fazer parte da documentação fonte do sujeito de pesquisa. Todos os dados relacionados com o estudo devem ser registrados em CRFs preparados pela equipe do estudo do ICESP. Os dados devem ser inseridos nas CRFs em português. A equipe do estudo do centro de estudo deve completar o CRF o mais cedo possível depois de uma visita, e as CRFs devem estar preenchidas e disponíveis para revisão caso necessário.

Todo esforço deve ser feito para garantir que todas as medições subjetivas (por exemplo, informações escala de dor, performance), a serem registradas no CRF tenham sido avaliadas pelo

mesmo indivíduo que tenha feito a avaliação inicial. O investigador deve verificar se todas as entradas de dados nos CRFs são precisas e corretas.

Todas as entradas CRF, correções e alterações devem ser feitas pelo investigador ou por um membro autorizado da equipe de investigação.

16.5. Segurança de Qualidade de Dados – Controle de Qualidade

Dentre as medidas a serem tomadas para garantir a precisão e confiabilidade dos dados estão: a seleção de investigadores qualificados, revisão dos procedimentos de protocolo com o investigador e pessoal associado.

Diretrizes para a conclusão da CRF serão fornecidas e revistas com pessoal do estudo antes do início do estudo. Quaisquer discrepâncias serão resolvidas com o investigador ou pessoal do estudo, conforme apropriado. Após a transferência dos dados ao banco de dados estudo clínico, estes dados serão comparados aos documentos fontes quanto à precisão e consistência.

16.6. Retenção dos Registros

Em conformidade com as diretrizes da CIH e BPC, o investigador ou instituição manterá todas as CRFs, todos os documentos fontes que suportam os dados coletados de cada indivíduo, bem como todos os documentos do estudo conforme especificado na Seção CIH / BPC (Documentos Essenciais para a Condução de um Ensaio Clínico), e todos os documentos do estudo especificados pelas exigências regulatórias aplicáveis. O investigador ou instituição irá tomar medidas para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.

Estes documentos essenciais devem ser mantidos por pelo menos 15 anos ou 2 anos após a última aprovação de um pedido de comercialização em uma região CIH (União Europeia, Japão ou Estados Unidos) e até que não haja aplicações de marketing pendentes ou contempladas numa destas regiões CIH ou até pelo menos 2 anos terem se passado desde a interrupção formal do desenvolvimento clínico do produto sob investigação. Esses documentos serão mantidos por um período mais longo quando exigido pelas autoridades regulatórias aplicáveis ou por um acordo com a empresa colaboradora. É de responsabilidade da empresa informar o investigador ou instituição a respeito de quando a manutenção dos documentos deixa de ser necessária. O tempo de guarda destes documentos será o mais longo (15 anos ou 2 anos após emissões de aprovações).

Se o investigador responsável se aposenta, desliga-se do centro de estudo, ou por outras razões se afasta da responsabilidade de manter os registros do estudo, a responsabilidade pela guarda deve ser transferida para uma pessoa capaz de aceitar esta responsabilidade. A empresa colaboradora deve ser notificada por documento escrito que detalhe o nome e endereço do novo depositário.

Caso torne-se necessária a revisão de toda documentação relativa a este estudo, seja pela empresa colaboradora ou autoridade regulatória, o investigador deve permitir o acesso a esses documentos.

16.7. Monitoramento

Será realizada monitoria independente do ICESP neste estudo. O monitor registrará as datas das visitas no registro de visitas ao centro de estudo, que permanecerá guardado no próprio centro.

O acesso direto à documentação (registros médicos) deverá ser permitido com a finalidade de verificar a consistência dos dados registrados na CRF frente aos documentos fontes. Os resultados da comparação entre CRFs e documentos fontes serão discutidos com a equipe de investigação. A empresa confia que os membros relevantes da pesquisa e a documentação fonte estarão disponíveis e um ambiente adequado será fornecida para análise destes documentos durante as visitas de

monitoramento. O monitor discutirá regularmente com investigador durante o estudo para fornecer um retorno sobre a condução do estudo.

16.8. Conclusão e Encerramento do Estudo

16.8.1. Conclusão do Estudo

O estudo será considerado concluído quando a última avaliação de estudo do último sujeito de pesquisa participante tiver sido realizada. Os dados finais do centro de estudo serão enviados a empresa colaboradora (ou pessoa designada) após o término da avaliação final deste último sujeito de pesquisa, conforme a janela de tempo especificada no Contrato de Estudo Clínico.

16.8.2. Término do Estudo

O investigador reserva-se o direito de encerrar o estudo a qualquer momento, por qualquer motivo, a critério exclusivo do investigador. A participação do centro de pesquisa será encerrada após a conclusão do estudo. Um centro de estudo tem sua participação considerada encerrada quando todos os documentos e suprimentos ao estudo foram coletadas e a visita de encerramento do centro de estudo tenha ocorrido.

Algumas razões para o encerramento antecipado de um centro de estudo por parte da empresa colaboradora ou investigador estão descritas abaixo, mas não se limitam a:

- Falha do investigador em cumprir o protocolo, os requisitos do CEP ou autoridades de saúde locais, os procedimentos da empresa colaboradora, ou BPC;
- Recrutamento inadequada dos sujeitos pelo investigador;
- A interrupção do desenvolvimento do PMI.

16.9. Auditorias *in loco*

Representantes do departamento de qualidade clínica da empresa colaboradora podem visitar o centro de estudo a qualquer momento durante ou após a conclusão do estudo para conduzir uma auditoria do estudo em conformidade com as diretrizes regulatórias e políticas internas da empresa. Estas auditorias demandam acesso a todos os registros do estudo, incluindo documentos fontes para inspeção e comparação com dados constantes na CRFs. Porém, a privacidade do sujeito de pesquisa será preservada. O pesquisador e sua equipe deverão estar presentes e disponíveis para consulta durante visitas de auditoria *in loco* que serão conduzidas e agendadas pela empresa ou seus representantes.

Procedimentos de auditoria similares também podem ser realizadas por agentes de qualquer entidade regulatória, como parte de um programa nacional de cumprimento BPC ou para rever os resultados deste estudo em apoio a uma submissão regulatória. O investigador deve notificar imediatamente a empresa caso tenha sido contatado por uma agência reguladora a respeito de uma inspeção futura.

16.10. Uso de Informações e Publicações

Todas as informações, incluindo, mas não limitadas a informações sobre o PMI ou ações da empresa (por exemplo, pedidos de patente, fórmulas, processos de fabricação, dados científicos pré-

clínicos, dados clínicos anteriores, informações formulação) fornecidos pela empresa colaboradora ao investigador e não publicados anteriormente, e todos os dados, incluindo dados exploratórios de biomarcadores, gerados como resultado deste estudo, são considerados confidenciais. O investigador concorda em manter essas informações em sigilo e usar essas informações apenas para realizar este estudo, e não vai usá-lo para outros fins sem o consentimento prévio e por escrito da empresa colaboradora.

O investigador entende que a informação desenvolvida no estudo clínico será utilizada pela empresa colaboradora em conexão com o desenvolvimento contínuo do PMI, e por tanto pode ser compartilhado com outros investigadores ou agências regulatórias quando necessário. Para permitir que as informações oriundas dos estudos clínicos sejam utilizadas, o investigador é obrigado a fornecer a empresa colaboradora todos os dados obtidos no estudo.

Coerente com as boas práticas de publicação (*good publishing practices* GPP) e com as diretrizes do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (*International Committee of Medical Journal Editors Guidelines*) o investigador tem o direito de publicar os resultados primários do estudo. Uma cópia do manuscrito deverá ser fornecida a empresa colaboradora para revisão pelo menos 60 dias antes da submissão à publicação ou apresentação. Revisões aceleradas serão organizadas para resumos, apresentações de pôsteres ou outros materiais.

No caso de surgirem problemas sobre integridade científica ou conformidade regulatória, a empresa colaboradora analisará estes questionamentos com o investigador. A empresa não tem o direito de suprimir informações e não imporá modificações no conteúdo científico. Autoria de publicações resultantes deste estudo será baseada nas orientações sobre autoria, tais como aqueles descritos nos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos (*Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals*), que determinam que os autores devem ter tido uma significativa contribuição para o desenho do estudo, análise, interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito, e que tenham aprovado a versão final.

16.11. Registro do Estudo Clínico e Divulgação dos Resultados

A equipe de estudo fará o registro ou divulgação da existência do estudo e seus resultados como requerido por lei e regras internacionais.

REFERENCIAS

1. Taplin, M.E., et al., *Intense Androgen-Deprivation Therapy With Abiraterone Acetate Plus Leuprolide Acetate in Patients With Localized High-Risk Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase II Neoadjuvant Study*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3705-15.
2. Eigl, B.J., M.E. Gleave, and K.N. Chi, *The future of systemic therapies for localised prostate cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. **25**(8): p. 506-13.
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2014. **136**(5): p. E359-86.
4. INCA. *Tipos de Câncer no Brasil*. 2016; Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>.
5. Bastian, P.J., et al., *High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management*. Eur Urol, 2012. **61**(6): p. 1096-106.
6. Sundi, D., et al., *Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. **17**(1): p. 57-63.
7. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external*

-
- beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
8. Albertsen, P.C., *The face of high risk prostate cancer.* World J Urol, 2008. **26**(3): p. 205-10.
 9. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer.* JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095-101.
 10. Meyer, F., et al., *Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure.* J Urol, 1999. **162**(6): p. 2024-8.
 11. Fair, W.R., et al., *The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results.* Urology, 1997. **49**(3A Suppl): p. 46-55.
 12. Soloway, M.S., et al., *Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results.* J Urol, 2002. **167**(1): p. 112-6.
 13. Aus, G., et al., *Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year followup.* J Urol, 1998. **159**(6): p. 2013-6; discussion 2016-7.
 14. Klotz, L.H., et al., *CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results.* Canadian Urologic Oncology Group. Urology, 1999. **53**(4): p. 757-63.
 15. Mostaghel, E.A., et al., *Targeted androgen pathway suppression in localized prostate cancer: a pilot study.* J Clin Oncol, 2014. **32**(3): p. 229-37.
 16. Mostaghel, E.A., et al., *Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer.* Cancer Res, 2007. **67**(10): p. 5033-41.
 17. Attard, G., et al., *Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, acetato de abiraterona, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven.* J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4563-4571.
 18. O'Donnell, A., I. Judson, and M. Dowsett, *Hormonal impact of the 17 β -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitor acetato de abiraterona (CB7630) in patients with prostate cancer.* Br J Cancer, 2004. **90**: p. 2317-2325.
 19. Van Allen, E.M. and C.J. Ryan, *Novel secondary hormonal therapy in advanced prostate cancer: an update.* Curr Opin Urol, 2009. **19**(3): p. 315-21.
 20. Scher, H.I. and C.L. Sawyers, *Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis.* J Clin Oncol, 2005. **23**(32): p. 8253-61.
 21. Bonkhoff, H. and R. Berges, *From pathogenesis to prevention of castration resistant prostate cancer.* Prostate, 2010. **70**(1): p. 100-12.
 22. Montgomery, R.B., E.A. Mostaghel, and R. Vessella, *Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth.* Cancer Res, 2008. **68**: p. 4447-4454.
 23. Fizazi, K., et al., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.* Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 983-92.
 24. Clegg, N.J., et al., *Apalutamida: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment.* Cancer Res, 2012. **72**(6): p. 1494-503.
 25. Bambury, R.M. and D.E. Rathkopf, *Novel and next-generation androgen receptor-directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide.* Urol Oncol, 2015.
-

26. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. N Engl J Med, 2012. **367**(13): p. 1187-97.
27. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy*. N Engl J Med, 2014. **371**(5): p. 424-33.
28. Scher, H.I., et al., *Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study*. Lancet, 2010. **375**(9724): p. 1437-46.
29. Rathkopf, D., et al., *Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(4): p. 880-7.
30. Rathkopf, D.E., et al., *Phase I study of Apalutamida, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(28): p. 3525-30.
31. Rathkopf, D.E., et al., *Apalutamida in patients(pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without prior abiraterone acetate(AA) treatment.*, in ASCO Meeting Abstract. 2014.
32. Smith, M.R., E.S. Antonarakis, and C.J. Ryan. *Apalutamida in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)*. in ASCO GU Symposium. 2013.
33. clinicaltrials.gov. *A study of Apalutamida in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN)*. 2014 01112015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>.
34. clinicaltrials.gov. *An efficacy and safety study of JNJ56021927 in participants with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer*. 2015 [cited 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257736>.
35. Clinicaltrials.gov. *ARN509 plus everolimus in men with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer after treatment with abiraterone acetate*. 2014.
36. Ryan, C.J., et al., *Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(2): p. 152-60.
37. Joniau, S., et al., *Results of surgery for high-risk prostate cancer*. Curr Opin Urol, 2013. **23**(4): p. 342-8.
38. de Bono, J.S., et al., *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(21): p. 1995-2005.
39. Ryan, C.J., et al., *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy*. N Engl J Med, 2013. **368**(2): p. 138-48.
40. Efsthathiou, E., et al., *Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone*. J Clin Oncol, 2012. **30**(6): p. 637-43.
41. Efsthathiou, E., et al., *Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer*. Eur Urol, 2015. **67**(1): p. 53-60.
42. Efsthathiou, E., et al., *Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)*. J Clin Oncol, 2014. **32**(5s).
43. He, L. and G.J. Hannon, *MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation*. Nat Rev Genet, 2004. **5**(7): p. 522-31.
44. Lim, L., N. Lau, and P. Garret-Engele, *Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs*. Nature, 2005. **433**: p. 769-73.
45. Kumar, M.S., et al., *Impaired microRNA proces sing enhances cellular*

-
- transformation and tumorigenesis*. Nat Genet, 2007. **39**: p. 673–677.
46. Porkka, K., et al., *MicroRNA expression profiling in Prostate cancer*. Cancer Res, 2007. **67**: p. 6130-6135.
 47. Ambis, S., et al., *Genomic profiling of MicroRNA and messenger RNA reveals deregulated microRNA expression in prostate cancer*. Cancer Res, 2008. **68**: p. 6162.
 48. Wang, L., et al., *Gene networks and microRNAs implicated in aggressive prostate cancer*. Cancer Res., 2009. **69**: p. 9490-7.
 49. Szczyrba, J., et al., *The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing*. Mol Cancer Res., 2010. **8**(4): p. 529-38.
 50. Tong, A., et al., *MicroRNA profile analysis of human prostate cancers*. Cancer Gene Therapy, 2009. **16**: p. 206-216.
 51. Ozen, M., et al., *Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer*. Oncogene. 2008. **27**: p. 1788-1793.
 52. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-97.

Anexo 1: Escala de Desempenho de Karnofsky (%)

100	Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidencia de doença
90	Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais e sintomas
80	Atividade normal com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença
70	Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais ou trabalho ativo
60	Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades pessoais
50	Requer ajuda considerável e frequente assistência médica ou especializada
40	Incapacitado; requer cuidado especial e assistência
30	Severamente incapacitado; admissão hospitalar é indicada, mas a morte não é iminente
20	Muito doente; admissão é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos
10	Moribundo; processo de fatalidade progredindo rapidamente
0	Morte

Anexo2: Classificação Funcional da *New York Heart Association*

A tabela a seguir apresenta a Classificação Funcional da *New York Heart Association* de doença cardíaca:

Classe	Capacidade Funcional	Avaliação Objetiva
I	Pacientes com doença cardíaca, mas sem resultar limitações da atividade física. A atividade física normal não causa fadiga, palpitações, dispneia, ou dor de angina.	Sem evidência objetiva de doença cardiovascular
II	Pacientes com doença cardíaca, resultando em uma leve limitação da atividade física. A atividade física normal, causa fadiga, palpitações, dispneia, ou dor de angina.	Evidência objetiva mínima de doença cardiovascular
III	Os pacientes com doença cardíaca, resultando em limitação acentuada da atividade física. Eles são confortáveis em repouso. Atividade física menor que o normal, causa fadiga, palpitações, dispneia, ou dor de angina.	Evidência objetiva moderada a severa de doença cardiovascular
IV	Os pacientes com doença cardíaca, resultando em incapacidade de exercer qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou síndrome de angina podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta.	Evidência objetiva severa de doença cardiovascular

Anexo3: Medicações ou Suplementos Restritos durante o Estudo

Medicações/suplementos que são PROIBIDOS durante o estudo:

- Aminofilina/teofilina
- Antipsicóticos atípicos (p. ex., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona)
- Bupropiona
- Lítio
- Meperidina e petidina
- Antipsicóticos de fenotiazina (p. ex., clorpromazina, mesoridazina, tioridazina)
- Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos (p. ex., amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)

Medicações/suplementos NÃO RECOMENDADOS durante o estudo (monitorar quanto ao aumento de toxicidade/possíveis interações farmacológicas):

- Apalutamida (e seu principal metabólito, JNJ-56142060) são metabolizados principalmente pela CYP3A4 humana, portanto a administração concomitante de qualquer um dos agentes a seguir tem o potencial de impactar a farmacocinética da apalutamida e terapias alternativas deverão ser utilizadas quando disponíveis:
 - **Inibidores potentes de CYP3A4:** itraconazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem, verapamil, delavirdina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol, suco de toranja (ou toranjas); a administração concomitante de qualquer um desses agentes pode aumentar as concentrações plasmáticas de apalutamida
 - **Indutores potentes de CYP:** fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, efavirenz, tipranavir, erva-de-são-joão; a administração concomitante desses agentes pode diminuir as concentrações plasmáticas da apalutamida
- Apalutamida também pode induzir CYP3A4; portanto, deve-se ter cautela ao ser administrado com substratos de CYP3A4 que possuem um índice terapêutico estreito
- O potencial de interação farmacológica entre apalutamida e varfarina (p. ex., Coumadin) é desconhecido atualmente. Caso um paciente esteja recebendo varfarina, avalie novamente o TP/INR conforme indicado clinicamente e ajuste a dose da varfarina de maneira correspondente.
- Evitar romã como suco ou fruta

Para obter informações complementares acessar o endereço abaixo:

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>

ÚLTIMA PÁGINA