Programma delle attività (SoA)

Tabella 1-1. Programma delle attività – Braccio Xaluritamig

Procedura[a,b]	**SCR**	**Trattamento in studio[b,i,k] (cicli da 28 giorni)**										**EOT[c]**	**SFU[d]**	**LTFU[e]**	**Note**
		Ciclo 1								**Cicli 2+**					
Settimana		**1**		**2**		**3**		**4**		**1**	**3**				
Giorno	**da -28 a 0**	**1**	**2[g]**	**8**	**9[g]**	**15**	**16[g]**	**22**	**23[g]**	**1**	**15**				
VALUTAZIONI GENERALI/DI SICUREZZA															
Consenso/i informato/i	X														Studio principale e qualsiasi modulo di consenso informato associato, se applicabile.
Criteri di inclusione ed esclusione	X														
Dati demografici	X														
Esame obiettivo[h]	X	(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	(X)	(X)		(X) Revisione mirata dei sistemi / esame obiettivo mirato, come clinicamente indicato. Fare riferimento alla sezione 8.2.5 del protocollo
Esame neurologico[h]		X													L'esame neurologico è richiesto in qualsiasi momento dopo la randomizzazione e prima della somministrazione del C1G1. Durante il trattamento, l'esame neurologico è richiesto solo se clinicamente indicato. Fare riferimento alla sezione 8.2.7 del protocollo
Misure fisiche	X	X								X		X	X		Altezza registrata solo allo screening. Fare riferimento alla sezione 8.2.6 del protocollo
Anamnesi medica	X														
Anamnesi di utilizzo di sostanze	X														Sostanze: alcol, tabacco, droghe
ECG a 12 derivazioni[h]	X												X		
Segni vitali[h]	X	(X)		[X]		[X]		[X]		"X"	"X"	X	X		Include pressione arteriosa sistolica/diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pulsossimetria e temperatura. Fare riferimento alla sezione 8.4.1 del protocollo (X) Parametri vitali rilevati prima dell'infusione, all'EOI, da 4 a 6 ore dopo l'EOI e prima della dimissione. (X) Parametri vitali rilevati prima dell'infusione, all'EOI e da 4 a 6 ore dopo l'EOI. "X" Parametri vitali rilevati prima dell'infusione e all'EOI.
ECOG PS	X	X								(X)		X	X		(X) C3G1 e successivamente a cicli alternati.
Ecocardiogramma	(X)														(X) Richiesto solo nei soggetti con anamnesi nota di malattia cardiaca (precedente infarto del miocardio, angina pectoris, CABG, angioplastica, posizionamento di stent).
Eventi avversi		Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU													

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b,i,k] (cicli da 28 giorni)										EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
		Ciclo 1								Cicli 2+					
Settimana		1		2		3		4		1	3				
Giorno	da -28 a 0	1	2[g]	8	9[g]	15	16[g]	22	23[g]	1	15				
VALUTAZIONI GENERALI/DI SICUREZZA (CONTINUA)															
Eventi avversi gravi	Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU													(X)	(X) Durante la fase di follow-up a lungo termine e dopo la fine dello studio, gli eventi avversi gravi sospettati di essere correlati al prodotto sperimentale di cui lo sperimentatore viene a conoscenza saranno segnalati ad Amgen. Fare riferimento alla sezione 8.4.5.1.4 del protocollo per ulteriori dettagli.
Revisione delle terapie precedenti	X														
Revisione delle terapie concomitanti	Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU														
Terapia antitumorale successiva													X	X	
Stato vitale														X	
TEST DI LABORATORIO LOCALI[i]															
Emocromo con differenziale[h]	X	X				X				X		X	X		
Ematochimica[h]	X	X				X				X		X	X		
PSA	X	X						X		(X)		X	X		X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Rilevato ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineato al calendario delle valutazioni di imaging).
LDH	X	X						X		(X)		X	X		
Sierologia di epatite, HIV	(X)														(X) Richiesto solo per i soggetti con anamnesi nota di infezione da HIV, epatite B o epatite C o per quelli considerati a rischio.
Testosterone	X														
ESAMI DEL LABORATORIO CENTRALE[i]															
PSA		X						X		(X)		X			X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Rilevato ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineato al calendario delle valutazioni di imaging).
ctDNA		X						X		(X)		X	X		
PBMC		X						X		(X)		X			
Anticorpi anti-xaluritamig		X								X		X	X		
Saliva (PG facoltativa)	X														Ottenere la conferma che il modulo di consenso informato per la PG sia stato firmato prima di eseguire le procedure farmacogenetiche.
Creatina chinasi		X								X		X	X		

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b,i,k] (cicli da 28 giorni)										EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
		Ciclo 1								Cicli 2+					
Settimana		1		2		3		4		1	3				
Giorno	da -28 a 0	1	2[g]	8	9[g]	15	16[g]	22	23[g]	1	15				
ESAMI DEL LABORATORIO CENTRALE[i] (CONTINUA)															
Campione tumorale d'archivio (biopsia d'archivio o campione di prostatectomia radicale)	X														Un campione tumorale d'archivio, preferibilmente raccolto entro 2 anni dalla firma del consenso informato, deve essere presentato prima del C1G1, se disponibile. A discrezione dello sperimentatore, possono essere raccolte ulteriori biopsie durante lo studio, a condizione che il soggetto sia stato adeguatamente informato e abbia fornito il consenso scritto.
VALUTAZIONI PK/PD RIDOTTE (PER TUTTI I SOGGETTI TRANNE QUELLI CHE PARTECIPANO AL SOTTOSTUDIO INTENSIVO PK/PD)															
PK (ridotta)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)	X	X		X: Raccolta di 1 campione PK (X): Raccolta di campioni PK prima dell'infusione e all'EOI.
Citochine (ridotta)		(X)								[X]		X			X: Raccolta di 1 campione per le citochine (X): Raccolta di campioni per le citochine prima dell'infusione e 6 ore dopo l'EOI. [X]: Raccolta del campione per le citochine solo in fase di pre-infusione al C2G1 e C3G1.
VALUTAZIONI PK/PD INTENSIVE (SOLO SOGGETTI NEL SOTTOSTUDIO INTENSIVO PK/PD)															
Consenso informato sottostudio di PK/PD		X													Da completare prima dell'esecuzione di qualsiasi procedura di raccolta dei campioni PK/PD.
PK (intensiva)		(X)[f]		[X]		[X]		"X"		[X]	[X]	X	X		X: Raccolta di 1 campione PK (X) Raccolta di campioni PK prima dell'infusione, all'EOI, 2 ore dopo l'EOI, 6 ore dopo l'EOI e prima della dimissione. [X] Raccolta di campioni PK solo prima dell'infusione e all'EOI. "X" Raccolta di campioni PK prima dell'infusione, all'EOI, 2 ore dopo l'EOI, 4 ore dopo l'EOI e 6 ore dopo l'EOI.
Citochine (intensiva)		(X)[f]		[X]		[X]		"X"		[X]		X			X: Raccolta di 1 campione per le citochine (X) Raccolta di campioni di citochine prima dell'infusione, 2 ore dopo l'EOI, 6 ore dopo l'EOI e prima della dimissione. [X] Raccolta di campioni di citochine al C1G8, C1G15, C2G1 e C3G1 solo prima dell'infusione. "X" Raccolta di campioni di citochine prima dell'infusione, 2 ore dopo l'EOI e 6 ore dopo l'EOI.

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b,i,k] (cicli da 28 giorni)										EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
		Ciclo 1								Cicli 2+					
Settimana		1		2		3		4		1	3				
Giorno	da -28 a 0	1	2[g]	8	9[g]	15	16[g]	22	23[g]	1	15				
VALUTAZIONI RADIOLOGICHE															
TAC/RM e scintigrafia ossea	X	Imaging ogni 8 settimane dalla data di randomizzazione (± 7 giorni) per le prime 48 settimane, quindi ogni 12 settimane (± 14 giorni) fino alla progressione della malattia confermata dalla BICR secondo RECIST v1.1 modificato dal PCWG3.										(X)	(X)	(X)	Le valutazioni radiografiche sono ottenute come indicato, indipendentemente dai ritardi di dose. Le scintigrafie ossee saranno completate secondo le raccomandazioni del PCWG3. Per ulteriori dettagli, consultare la sezione 8.3.2 e la sezione 11.13 del protocollo. I campioni di sangue o la biopsia del tumore non devono essere raccolti prima di almeno 24 ore (o 1 giorno) dalla scintigrafia ossea. (X) Per i soggetti che interrompono il trattamento in studio per motivi diversi dalla PD radiografica confermata, si deve fare il possibile per eseguire l'imaging radiografico programmato fino al verificarsi di un evento di rPFS confermato dalla BICR, alla revoca del consenso, al decesso o alla fine dello studio, come stabilito dallo sponsor, a seconda di quale evento si verifichi per primo.
PSMA-PET fuori protocollo	Saranno raccolte tutte le scansioni PSMA-PET non programmate e fuori protocollo eseguite a discrezione dello sperimentatore. Tuttavia, questo studio non supporta né richiede la scansione PSMA-PET.														Se i dati PSMA-PET fuori protocollo sono disponibili allo screening (eseguiti entro 3 mesi dalla randomizzazione) o tale esame viene condotto fuori protocollo durante lo studio (a discrezione dello sperimentatore per la cura del soggetto in corso), questi esami di diagnostica per immagini saranno raccolti e caricati al fornitore di imaging secondo il manuale di imaging. Si noti che la PSMA-PET non è un metodo predefinito per la valutazione del tumore secondo le linee guida del PCWG3 e non deve essere eseguita come parte dello studio.
VALUTAZIONE DEI RISULTATI CLINICI E DELLA SALUTE															
Questionari sugli esiti riferiti dal paziente	Fare riferimento alla Tabella 1-2 del protocollo. Programma di valutazione dei risultati clinici e della salute – Braccio Xaluritamig														
TRATTAMENTO IN STUDIO															
Premedicazione		X		X		X		X		(X)	(X)				(X) A discrezione dello sperimentatore. Fare riferimento alla sezione 6.1.2.1 del protocollo
Infusione EV di xaluritamig		X		X		X		X		X	X				La prima dose/C1G1 deve avvenire entro 10 giorni dalla randomizzazione. Fare riferimento alla sezione 6.1.2.1.1 del protocollo e alla tabella 6-1.
Monitoraggio/ricovero ospedaliero		(X)	[X]	"X"	[X]	"X"	[X]	"X"	[X]						(X) Monitoraggio ospedaliero minimo di 16 ore dopo la fine dell'infusione del C1G1. [X] I soggetti devono sottoporsi a una visita di follow-up circa 24 ore dopo l'EOI; la visita può essere condotta telefonicamente ed eseguita dallo sperimentatore o da un suo delegato. "X" Monitoraggio ambulatoriale di 4-6 ore dopo le infusioni del C1G8, C1G15 e C1G22. Saranno consentiti ulteriori ricoveri ospedalieri oltre il ciclo 1.

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; C = ciclo; CABG = innesto di bypass aorto-coronarico; CRS = sindrome da rilascio di citochine; ctDNA = DNA tumorale circolante; ECG = elettrocardiogramma; ECOG PS = stato di performance del Gruppo cooperativo orientale di oncologia; EOI = fine infusione; EOT = fine trattamento; EV = endovenoso; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; LDH = lattato deidrogenasi; LTFU = follow-up a lungo termine; PBMC = cellule mononucleate del sangue periferico; PCR = proteina C-reattiva; PCWG3 = Gruppo di lavoro sul carcinoma prostatico 3; PD = malattia progressiva; PG = farmacogenetica; PK = farmacocinetica; PK/PD = farmacocinetica/farmacodinamica; PSA = antigene prostatico specifico; PSMA-PET = tomografia a emissione di positroni dell'antigene prostatico specifico di membrana; QW = settimanalmente; Q2W = ogni 2 settimane; RECIST = Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RM = risonanza magnetica; rPFS = sopravvivenza libera da progressione radiografica; SCR = screening; SFU = follow-up di sicurezza; SOC = standard di cura; TAC = tomografia assiale computerizzata

a. Le valutazioni vengono effettuate prima dell'infusione, a meno che non sia specificato. Le valutazioni o le procedure di fine infusione (EOI) devono essere completate dopo il flushing post-infusione di xaluritamig. Le valutazioni di laboratorio, gli esami obiettivi e i PRO devono essere eseguiti entro la finestra e prima dell'infusione. Le valutazioni possono essere effettuate fino a 24 ore prima dell'orario programmato, se non diversamente specificato. Le valutazioni non devono essere eseguite dalla linea di infusione.
b. Le visite del ciclo 1 o di ri-aumento della dose hanno una finestra di ± 1 giorno. Le visite del ciclo 2+ hanno una finestra di ± 3 giorni. Quando si riprende il trattamento dopo un ritardo della dose (≤ 21 giorni nel programma QW o ≤ 42 giorni nel programma Q2W), allinearsi al Programma delle attività per la visita originariamente pianificata.
c. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la visita EOT sarà eseguita il prima possibile (entro 14 giorni) dopo l'ultima dose di trattamento in studio e prima dell'inizio di una successiva terapia antitumorale.
d. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la visita SFU sarà effettuata circa 30 (+3) giorni dopo la fine dell'ultima dose di prodotto sperimentale e/o di prodotto non sperimentale/medicinale ausiliario. La visita SFU si svolgerà indipendentemente dalla successiva terapia antitumorale entro quel periodo.
e. La LTFU avverrà ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla visita SFU per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni). I soggetti rimarranno nel LTFU fino a 3 anni dopo che l'ultimo soggetto è stato randomizzato, o fino alla revoca del consenso, alla perdita al follow-up o al decesso del soggetto, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Possono essere richiesti ulteriori controlli di sopravvivenza.
f. Il campione di dimissione deve essere raccolto circa 16 ore dopo l'EOI, quando possibile, altrimenti il prima possibile.
g. La visita può essere condotta telefonicamente ed eseguita dallo sperimentatore o da un suo delegato e comprende la registrazione di qualsiasi evento avverso o evento avverso grave e dei farmaci concomitanti.
h. Altri punti temporali di valutazione secondo le indicazioni cliniche.
i. Se un soggetto presenta eventi infiammatori localizzati significativi inspiegabili/possibilmente correlati a xaluritamig, prendere in considerazione ulteriori test diagnostici (ad esempio, TAC/RM e/o elettromiografia) insieme ai risultati degli esami di laboratorio (ad esempio, emocromo con differenziale, aldolasi sierica, PCR, creatina chinasi, mioglobina, pannello degli autoanticorpi, citochine), se possibile, prima di iniziare la terapia con corticosteroidi. Si raccomanda di consultare un reumatologo/neurologo con un esame dettagliato al momento dell'evento.
j. Tutti i soggetti randomizzati a xaluritamig saranno ricoverati in ospedale per un monitoraggio intensivo di almeno 16 ore per il ciclo 1 giorno 1 dopo l'EOI e il soggetto sarà valutato prima della dimissione. Per i successivi giorni di somministrazione del ciclo 1 (giorni 8, 15 e 22), il soggetto deve essere monitorato per 4-6 ore dopo l'EOI prima della dimissione. Per tutte le infusioni del ciclo 1, il soggetto deve sottoporsi a una visita di follow-up a 24 ore dall'EOI; la visita può essere condotta telefonicamente ed eseguita dallo sperimentatore o da un suo delegato. Un caregiver che rimane con il soggetto sarà istruito sui sintomi della CRS dallo sperimentatore o da un suo delegato. Dopo la dimissione, è richiesta la presenza e il supporto di un caregiver qualificato per un minimo di 24 ore dalla fine dell'infusione di xaluritamig del ciclo 1. Il soggetto e il caregiver devono rimanere in prossimità dell'ospedale o di una struttura medica adeguata (entro 1 ora) per 24 ore dalla fine dell'infusione di xaluritamig del ciclo 1. Per il ciclo 2 e oltre, il soggetto deve essere monitorato come da SOC.
k. Per il ri-aumento di xaluritamig dopo un ritardo della dose superiore a 21 giorni (dosaggio QW/ciclo 1) o 42 giorni (dosaggio Q2W/ciclo 2+), il trattamento con xaluritamig deve essere ricominciato a 0,1 mg seguendo lo schema di dosaggio a 3 fasi del ciclo 1 per raggiungere la dose target. Questo include tutti i requisiti di premedicazione (Sezione 6.1.2.1 del protocollo), ricovero ospedaliero e monitoraggio, secondo le indicazioni fornite nella Tabella 6-1. Tutte le valutazioni del ciclo 1 descritte nel Programma delle attività devono essere ripetute, ad eccezione delle valutazioni dei PRO (che devono continuare con la rispettiva frequenza come indicato nella Tabella 1-2). Per ulteriori dettagli sui ritardi di dose, vedere la sezione 6.2 del protocollo.

Tabella 1-2. Programma di valutazione dei risultati clinici e della salute – Braccio Xaluritamig

Procedura[a]	SCR	Trattamento in studio (cicli da 28 giorni)																				EOT	SFU	LTFU[a]	Note
		Ciclo 1				Ciclo 2				Ciclo 3				Ciclo 4		Ciclo 5		Ciclo 6		Ciclo 7+					
Settimana		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	3	1	3	1	3	1	3				
Giorno	da -28 a 0	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	1	15	1	15	1	15	1	15				
VALUTAZIONE DEI RISULTATI CLINICI E DELLA SALUTE[b]																									
EQ-5D-5L		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	(X)		X	X	[X]	(X) C7G1 e successivamente ogni 6 settimane. [X] La versione telefonica è accettabile al LTFU se la visita viene effettuata per telefono.
BPI-SF		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	(X)		X	X		
FACT-P		X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	(X)		X	X		
Domanda singola GP5 del FACT-G			X		X		X		X		X		X												A C1G1, C1G15, C2G1, C2G15, C3G1, C3G15, C4G1, EOT e SFU, la domanda singola GP5 del FACT-P sarà somministrata come parte del questionario FACT-P.
PRO-CTCAE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)		X	X		Voci: Nausea, diarrea, respiro corto, intorpidimento e formicolio, vertigini, dolori generali, dolori muscolari, dolori articolari, affaticamento e brividi. (X) C7G1 e successivamente ogni 6 settimane.

BPI-SF = modulo breve per la valutazione del dolore; C = ciclo; EOT = fine trattamento; EQ-5D-5L = questionario europeo sulla qualità della vita a 5 dimensioni su scala a 5 livelli; FACT-P = Valutazione funzionale della terapia tumorale - Prostata; LTFU = follow-up a lungo termine; PRO-CTCAE = Esiti riferiti dal paziente - Versione dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi; SCR = screening; SFU = follow-up di sicurezza.

a. La raccolta dell'EQ-5D-5L nel LTFU deve avvenire in clinica o per telefono ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla visita SFU per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni). I soggetti rimarranno nel LTFU fino a 3 anni dopo che l'ultimo soggetto è stato randomizzato, o fino alla revoca del consenso, alla perdita al follow-up o al decesso del soggetto, a seconda di quale evento si verifichi per primo.
b. I questionari PRO durante il periodo di trattamento dello studio, alla visita EOT e alla visita SFU saranno raccolti tramite dispositivo elettronico. I questionari saranno compilati alla visita clinica su un dispositivo tablet (EQ-5D-5L, BPI-SF, FACT-P, PRO-CTCAE) o a casa su un dispositivo portatile (domanda singola GP5 del FACT-P, PRO CTCAE), preferibilmente alla stessa ora del giorno. Se somministrati durante le visite in clinica, i questionari devono essere completati dal soggetto prima di ricevere qualsiasi trattamento in studio, prima di qualsiasi valutazione clinica o consultazione con lo sperimentatore e prima di essere informato sullo stato attuale della malattia. Nel caso in cui le visite in clinica vengano posticipate a causa di ritardi nella dose, le valutazioni PRO in clinica possono essere rimandate alla visita successiva. Le valutazioni settimanali che non rientrano nelle visite programmate in clinica (solo durante le prime 13 settimane) saranno completate a casa attraverso un dispositivo elettronico portatile e non sono influenzate dai ritardi nella dose. Se un questionario non viene completato come indicato, deve essere segnalato il motivo della mancata compilazione del punto temporale specifico.

Tabella 1-3. Programma delle attività - Braccio di scelta dello sperimentatore - Cabazitaxel

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]					EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	2	3	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	8[g]	15[g]	22	43				
VALUTAZIONI GENERALI/DI SICUREZZA										
Consenso/i informato/i	X									Studio principale e qualsiasi modulo di consenso informato associato, se applicabile.
Criteri di inclusione ed esclusione	X									
Dati demografici	X									
Esame obiettivo[f]	X	(X)	(X)	(X)	(X)	[(X)]	(X)	(X)		(X) Revisione mirata dei sistemi / esame obiettivo mirato, come indicato. Include un esame neurologico, se clinicamente indicato. [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane. Fare riferimento alla sezione 8.2.5 e alla sezione 8.2.7 del protocollo.
Misure fisiche	X	X			X	(X)	X	X		Altezza registrata solo allo screening. [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane. Fare riferimento alla sezione 8.2.6 del protocollo
Anamnesi medica	X									
ECG a 12 derivazioni[f]	X							X		
Segni vitali[f]	X	X			X	(X)	X	X		Include pressione arteriosa sistolica/diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pulsossimetria e temperatura. Fare riferimento alla sezione 8.4.1 del protocollo [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane.
ECOG PS	X	X				(X)	X	X		[X] Settimana 7 e successivamente ogni 6 settimane.
Ecocardiogramma	(X)									(X) Richiesto solo nei soggetti con anamnesi nota di malattia cardiaca (precedente infarto del miocardio, angina pectoris, innesto di bypass aorto-coronarico, angioplastica, posizionamento di stent).
Eventi avversi		Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU								
Eventi avversi gravi	Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU								(X)	(X) Durante la fase di follow-up a lungo termine e dopo la fine dello studio, gli eventi avversi gravi sospettati di essere correlati al prodotto sperimentale di cui lo sperimentatore viene a conoscenza saranno segnalati ad Amgen. Fare riferimento alla sezione 8.4.5.1.4 del protocollo per ulteriori dettagli.
Revisione delle terapie precedenti	X									
Revisione delle terapie concomitanti		Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU								
Terapia antitumorale successiva								X	X	
Stato vitale									X	

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]					EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	2	3	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	8[g]	15[g]	22	43				
TEST DI LABORATORIO LOCALI										
Emocromo con differenziale[f]	X	X	X	X	X	(X)	X	X		Rimandare alla SOC locale per ulteriori raccolte. [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane.
Ematochimica[f]	X	X	X	X	X	(X)	X	X		
PSA	X	X			X	(X)	X	X		X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Raccolta ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineata al programma delle valutazioni di imaging).
LDH	X	X			X	(X)	X	X		
Sierologia di epatite, HIV	(X)									(X) Richiesto solo per i soggetti con anamnesi nota di infezione da HIV, epatite B o epatite C o considerati a rischio.
Testosterone	X									
ESAMI DEL LABORATORIO CENTRALE										
PSA		X			X	(X)	X	X		X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Raccolta ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineata al programma delle valutazioni di imaging).
ctDNA		X			X	(X)	X	X		
PBMC		X			X	(X)	X			
Saliva (PG facoltativa)	X									Ottenere la conferma che il modulo di consenso informato per la PG sia stato firmato prima di eseguire le procedure farmacogenetiche.
Citochine		X				(X)	X			(X) Settimana 13, solo Giorno 85.
Campione tumorale d'archivio (biopsia d'archivio o campione di prostatectomia radicale)	X									Un campione tumorale d'archivio, preferibilmente raccolto entro 2 anni dalla firma del consenso informato, deve essere presentato prima del G1, se disponibile. Inoltre, a discrezione dello sperimentatore, possono essere raccolte biopsie durante lo studio, a condizione che il soggetto sia stato adeguatamente informato e abbia fornito il consenso scritto.
VALUTAZIONI RADIOLOGICHE										
TAC/RM e scintigrafia ossea	X	Imaging ogni 8 settimane dalla data di randomizzazione (± 7 giorni) per le prime 48 settimane, poi ogni 12 settimane (± 14 giorni) fino alla progressione della malattia confermata dalla BICR secondo RECIST v1.1 modificato dal PCWG3.					(X)	(X)	(X)	Le valutazioni radiografiche sono ottenute come indicato, indipendentemente dai ritardi di dose. Le scintigrafie ossee saranno completate secondo le raccomandazioni del PCWG3. Per ulteriori dettagli, consultare la sezione 8.3.2 e la sezione 11.13 del protocollo. I campioni di sangue o la biopsia del tumore non devono essere raccolti prima di almeno 24 ore (o 1 giorno) dalla scintigrafia ossea. (X) Per i soggetti che interrompono il trattamento in studio per motivi diversi dalla PD radiografica confermata, si deve fare il possibile per eseguire l'imaging radiografico programmato fino al verificarsi di un evento di rPFS confermato dalla BICR, alla revoca del consenso, al decesso o alla fine dello studio, come stabilito dallo sponsor, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]					EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	2	3	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	8[g]	15[g]	22	43				
VALUTAZIONI RADIOLOGICHE (CONTINUA)										
PSMA-PET fuori protocollo	Saranno raccolte tutte le scansioni PSMA-PET non programmate e fuori protocollo eseguite a discrezione dello sperimentatore. Tuttavia, questo studio non supporta né richiede la scansione PSMA-PET.									Se i dati PSMA-PET fuori protocollo sono disponibili allo screening (eseguiti entro 3 mesi dalla randomizzazione) o tale esame viene condotto fuori protocollo durante lo studio (a discrezione dello sperimentatore per la cura del soggetto in corso), questi esami di diagnostica per immagini saranno raccolti e caricati al fornitore di imaging secondo il manuale di imaging. Si noti che la PSMA-PET non è un metodo predefinito per la valutazione del tumore secondo le linee guida del PCWG3 e non deve essere eseguita come parte dello studio.
VALUTAZIONE DEI RISULTATI CLINICI E DELLA SALUTE										
Questionari sugli esiti riferiti dal paziente	Fare riferimento alla Tabella 1-5. - Programma di valutazione dei risultati clinici e della salute - Scelta dello sperimentatore									
TRATTAMENTO IN STUDIO										
Premedicazione		X			X	X				Premedicazione basata sulle linee guida di trattamento locali, somministrata secondo le informazioni di prescrizione locali. Fare riferimento alla sezione 6.1.2.1 del protocollo
Cabazitaxel		Q3W								La prima dose (G1) deve avvenire entro 10 giorni dalla randomizzazione

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; ctDNA = DNA tumorale circolante; ECG = elettrocardiogramma; ECOG PS = stato di performance del Gruppo cooperativo orientale di oncologia; EOT = fine trattamento; EV = endovenoso; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; LDH = lattato deidrogenasi; LTFU = follow-up a lungo termine; PBMC = cellule mononucleate del sangue periferico; PCWG3 = Gruppo di lavoro sul carcinoma prostatico 3; PD = malattia progressiva; PG = farmacogenetica; PSA = antigene prostatico specifico; PSMA-PET = tomografia a emissione di positroni dell'antigene prostatico specifico di membrana; Q3W = ogni 3 settimane; Q6W = ogni 6 settimane; RECIST = Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RM = risonanza magnetica; rPFS = sopravvivenza libera da progressione radiografica; SCR = screening; SFU = follow-up di sicurezza; SOA = Programma delle attività; SOC = standard di cura; TAC = tomografia assiale computerizzata

a. Tutte le procedure e le valutazioni nei giorni di somministrazione devono essere completate prima della somministrazione del farmaco in studio, se non diversamente indicato. Le valutazioni possono essere effettuate fino a 24 ore prima dell'orario programmato, se non diversamente specificato.
b. Le visite hanno una finestra di ± 3 giorni, se non diversamente specificato. Quando si riprende il trattamento dopo un ritardo nella dose, allinearsi al Programma delle attività per la visita originariamente prevista.
c. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la visita EOT sarà eseguita il prima possibile (entro 14 giorni) dopo l'ultima dose di trattamento in studio e prima dell'inizio di una successiva terapia antitumorale.
d. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la SFU sarà eseguita circa 30 (+3) giorni dopo la fine dell'ultima dose di prodotto sperimentale e/o di prodotto non sperimentale/medicinale ausiliario. La visita SFU si svolgerà indipendentemente dalla successiva terapia antitumorale entro quel periodo.
e. La LTFU avverrà ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla visita SFU per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni). I soggetti rimarranno nel LTFU fino a 3 anni dopo la randomizzazione dell'ultimo soggetto. Possono essere richiesti ulteriori controlli di sopravvivenza.
f. Altri punti temporali di valutazione secondo le indicazioni cliniche.
g. La visita può essere condotta telefonicamente ed eseguita dallo sperimentatore o da un suo delegato e comprende la registrazione di qualsiasi evento avverso o evento avverso grave e dei farmaci concomitanti. In caso di visita telefonica, le valutazioni pertinenti devono comunque essere completate come da SOA.
h. A partire dalla settimana 7 sono richieste le seguenti valutazioni minime Q3W (esame obiettivo [se clinicamente indicato], misurazioni fisiche, segni vitali, emocromo, ematochimica) e Q6W (ECOG PS).

Tabella 1-4. Programma delle attività - Braccio di scelta dello sperimentatore - Seconda ARDT

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]			EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	22	43				
VALUTAZIONI GENERALI/DI SICUREZZA								
Consenso/i informato/i	X							Studio principale e qualsiasi modulo di consenso informato associato, se applicabile.
Criteri di inclusione ed esclusione	X							
Dati demografici	X							
Esame obiettivo[f]	X	(X)	(X)	[(X)]	(X)	(X)		(X) Revisione mirata dei sistemi / esame obiettivo mirato, come indicato. Include un esame neurologico, se clinicamente indicato. [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane. Fare riferimento alla sezione 8.2.5 e alla sezione 8.2.7 del protocollo.
Misure fisiche	X	X	X	(X)	X	X		Altezza registrata solo allo screening. [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane. Fare riferimento alla sezione 8.2.6 del protocollo
Anamnesi medica	X							
ECG a 12 derivazioni[f]	X					X		
Segni vitali[f]	X	X	X	(X)	X	X		Include pressione arteriosa sistolica/diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pulsossimetria e temperatura. Fare riferimento alla sezione 8.4.1 del protocollo [X] Settimana 7 e successivamente ogni 3 settimane.
ECOG PS	X	X		(X)	X	X		[X] Settimana 7 e successivamente ogni 6 settimane.
Ecocardiogramma	(X)							(X) Richiesto solo nei soggetti con anamnesi nota di malattia cardiaca (precedente infarto del miocardio, angina pectoris, innesto di bypass aorto-coronarico, angioplastica, posizionamento di stent).
Eventi avversi		Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU						
Eventi avversi gravi	Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU						(X)	(X) Durante la fase di follow-up a lungo termine e dopo la fine dello studio, gli eventi avversi gravi sospettati di essere correlati al prodotto sperimentale di cui lo sperimentatore viene a conoscenza saranno segnalati ad Amgen. Fare riferimento alla sezione 8.4.5.1.4 del protocollo per ulteriori dettagli.
Revisione delle terapie precedenti	X							
Revisione delle terapie concomitanti	Continuamente per tutta la durata dello studio, fino alla fine del SFU							
Terapia antitumorale successiva						X	X	
Stato vitale							X	
TEST DI LABORATORIO LOCALI								
Emocromo con differenziale[f,g]	X	X	X	(X)	X	X		[X] Settimana 7 e successivamente ogni 6 settimane.
Ematochimica[f,g]	X	X	X	(X)	X	X		

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]			EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	22	43				
TEST DI LABORATORIO LOCALI (CONTINUA)								
PSA[g]	X	X	X	(X)	X	X		X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Raccolta ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineata al programma delle valutazioni di imaging).
LDH[g]	X	X	X	(X)	X	X		
Sierologia di epatite, HIV	(X)							(X) Richiesto solo per i soggetti con anamnesi nota di infezione da HIV, epatite B o epatite C o considerati a rischio.
Testosterone	X							
ESAMI DEL LABORATORIO CENTRALE								
PSA[g]		X	X	(X)	X	X		X Da rilevare durante le visite di somministrazione in aggiunta al programma indicato come (X). (X) Raccolta ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla data di randomizzazione per le prime 48 settimane, successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni) (deve essere allineata al programma delle valutazioni di imaging).
ctDNA[g]		X	X	(X)	X	X		
PBMC[g]		X	X	(X)	X			
Saliva (PG facoltativa)	X							Ottenere la conferma che il modulo di consenso informato per la PG sia stato firmato prima di eseguire le procedure farmacogenetiche.
Citochine[g]		X		(X)	X			(X) Settimana 13, solo Giorno 85.
Campione tumorale d'archivio (biopsia d'archivio o campione di prostatectomia radicale)	X							Un campione tumorale d'archivio, preferibilmente raccolto entro 2 anni dalla firma del consenso informato, deve essere presentato prima del G1, se disponibile. Inoltre, a discrezione dello sperimentatore, possono essere raccolte biopsie durante lo studio, a condizione che il paziente sia stato adeguatamente informato e abbia fornito il consenso scritto.
VALUTAZIONI RADIOLOGICHE								
TAC/RM e scintigrafia ossea	X	Imaging ogni 8 settimane dalla data di randomizzazione (± 7 giorni) per le prime 48 settimane, quindi ogni 12 settimane (± 14 giorni) fino alla progressione della malattia confermata dalla BICR secondo RECIST v1.1 modificato dal PCWG3.			(X)	(X)	(X)	Le valutazioni radiografiche sono ottenute come indicato, indipendentemente dai ritardi di dose. Le scintigrafie ossee saranno completate secondo le raccomandazioni del PCWG3. Fare riferimento alla sezione 8.3.2 e alla sezione 11.14 del protocollo. I campioni di sangue o la biopsia del tumore non devono essere raccolti prima di almeno 24 ore (o 1 giorno) dalla scintigrafia ossea. (X) Per i soggetti che interrompono il trattamento in studio per motivi diversi dalla PD radiografica confermata, si deve fare il possibile per eseguire l'imaging radiografico programmato fino al verificarsi di un evento di rPFS confermato dalla BICR, alla revoca del consenso, al decesso o alla fine dello studio, come stabilito dallo sponsor, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

Procedura[a,b]	SCR	Trattamento in studio[b]			EOT[c]	SFU[d]	LTFU[e]	Note
Settimana		1	4	7+[h]				
Giorno	da -28 a 0	1	22	43				
VALUTAZIONI RADIOLOGICHE (CONTINUA)								
PSMA-PET fuori protocollo	Saranno raccolte tutte le scansioni PSMA-PET non programmate e fuori protocollo eseguite a discrezione dello sperimentatore. Tuttavia, questo studio non supporta né richiede la scansione PSMA-PET.							Se i dati PSMA-PET fuori protocollo sono disponibili allo screening (eseguiti entro 3 mesi dalla randomizzazione) o tale esame viene condotto fuori protocollo durante lo studio (a discrezione dello sperimentatore per la cura del soggetto in corso), questi esami di diagnostica per immagini saranno raccolti e caricati al fornitore di imaging secondo il manuale di imaging. Si noti che la PSMA-PET non è un metodo predefinito per la valutazione del tumore secondo le linee guida del PCWG3 e non deve essere eseguita come parte dello studio.
VALUTAZIONE DEI RISULTATI CLINICI E DELLA SALUTE								
Questionari sugli esiti riferiti dal paziente	Fare riferimento alla Tabella 1-5. del protocollo - Programma di valutazione dei risultati clinici e della salute - Scelta dello sperimentatore							
TRATTAMENTO IN STUDIO								
Seconda ARDT (per es. abiraterone o enzalutamide)		Continuativamente						La prima dose (G1) deve avvenire entro 10 giorni dalla randomizzazione. Al soggetto deve essere fornito un diario elettronico per auto-registrare l'aderenza ad Abiraterone o Enzalutamide.

ARDT = terapia diretta contro il recettore degli androgeni; BICR = revisione centrale indipendente in cieco; ctDNA = DNA tumorale circolante; ECG = elettrocardiogramma; ECOG PS = stato di performance del Gruppo cooperativo orientale di oncologia; EOT = fine trattamento; EV = endovenoso; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; LFT = test di funzionalità epatica; LDH = lattato deidrogenasi; LTFU = follow-up a lungo termine; PBMC = cellule mononucleate del sangue periferico; PCWG3 = Gruppo di lavoro sul carcinoma prostatico 3; PD = malattia progressiva; PG = farmacogenetica; PSA = antigene prostatico specifico; PSMA-PET = tomografia a emissione di positroni dell'antigene prostatico specifico di membrana; Q3W = ogni 3 settimane; Q6W = ogni 6 settimane; RECIST = Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RM= risonanza magnetica; rPFS = sopravvivenza libera da progressione radiografica; SCR = screening; SOC = standard di cura; SFU = follow-up di sicurezza; TAC = tomografia assiale computerizzata

a. Tutte le procedure e le valutazioni nei giorni di somministrazione devono essere completate prima della somministrazione del farmaco in studio, se non diversamente indicato. Le valutazioni possono essere effettuate fino a 24 ore prima dell'orario programmato, se non diversamente specificato.
b. Le visite hanno una finestra di ± 3 giorni, se non diversamente specificato. Quando si riprende il trattamento dopo un ritardo nella dose, allinearsi al Programma delle attività per la visita originariamente prevista.
c. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la visita EOT sarà eseguita il prima possibile (entro 14 giorni) dopo l'ultima dose di trattamento in studio e prima dell'inizio di una successiva terapia antitumorale.
d. In caso di interruzione definitiva del trattamento in studio per qualsiasi motivo, la SFU sarà eseguita circa 30 (+3) giorni dopo la fine dell'ultima dose di prodotto sperimentale e/o di prodotto non sperimentale/medicinale ausiliario.
e. La LTFU avverrà ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla visita SFU per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni). I soggetti rimarranno nel LTFU fino a 3 anni dopo la randomizzazione dell'ultimo soggetto. Possono essere richiesti ulteriori controlli di sopravvivenza.
f. Altri punti temporali di valutazione secondo le indicazioni cliniche.
g. I laboratori specificati hanno una finestra di ± 7 giorni alla settimana 5 (Giorno 29) e alla settimana 13 (Giorno 84) per offrire flessibilità ai pazienti che ricevono abiraterone e che necessitano di un monitoraggio Q2W della LFT come da SOC locale.
h. A partire dalla settimana 7, sono richieste le seguenti valutazioni minime Q3W (esame obiettivo [se clinicamente indicato], misurazioni fisiche, segni vitali) e Q6W (ECOG PS, emocromo, ematochimica).

Tabella 1-5. Programma di valutazione dei risultati clinici e della salute - Scelta dello sperimentatore (Braccio Cabazitaxel o Seconda ARDT)

Procedura	SCR	Trattamento in studio																	EOT	SFU	LTFU[a]	Note
Settimana		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	19	22	25+				
Giorno	da -28 a 0	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	106	127	148	169				
VALUTAZIONE DEI RISULTATI CLINICI E DELLA SALUTE[b]																						
EQ-5D-5L		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X	[X]	(X) Settimana 25 e successivamente ogni 6 settimane. [X] La versione telefonica è accettabile al LTFU se la visita viene effettuata per telefono.
BPI-SF		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X		
FACT-P		X			X			X			X			X	X	X	X	(X)	X	X		
Domanda singola GP5 del FACT-G			X	X		X	X		X	X		X	X									Alla settimana 1, alla settimana 4, alla settimana 7, alla settimana 10, alla settimana 13, all'EOT e al SFU, la domanda singola GP5 del FACT-P sarà somministrata come parte del questionario FACT-P.
PRO-CTCAE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X		Voci: Nausea, diarrea, respiro corto, intorpidimento e formicolio, vertigini, dolori generali, dolori muscolari, dolori articolari, affaticamento e brividi. (X) Settimana 25 e successivamente ogni 6 settimane.

BPI-SF = modulo breve per la valutazione del dolore; EOT = fine trattamento; EQ-5D-5L = questionario europeo sulla qualità della vita a 5 dimensioni su scala a 5 livelli; FACT-P = Valutazione funzionale della terapia tumorale - Prostata; LTFU = follow-up a lungo termine; PRO-CTCAE = Esiti riferiti dal paziente - Versione dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi; SCR = screening; SFU = follow-up di sicurezza

a. La raccolta dell'EQ-5D-5L nel LTFU deve avvenire in clinica o per telefono ogni 8 settimane (± 7 giorni) dalla visita SFU per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane (± 14 giorni). I soggetti rimarranno nel LTFU fino a 3 anni dopo che l'ultimo soggetto è stato randomizzato, o fino alla revoca del consenso, alla perdita al follow-up o al decesso del soggetto, a seconda di quale evento si verifichi per primo.
b. I questionari PRO durante il periodo di trattamento dello studio, alla visita EOT e alla visita SFU saranno raccolti tramite dispositivo elettronico. I questionari saranno compilati durante la visita in clinica su un dispositivo tablet (EQ-5D-5L, BPI-SF, FACT-P, PRO-CTCAE) o a casa su un dispositivo portatile (domanda singola GP5 del FACT-P, PRO-CTCAE), preferibilmente alla stessa ora del giorno. Se somministrati durante le visite in clinica, i questionari devono essere completati dal soggetto prima di ricevere qualsiasi trattamento in studio, prima di qualsiasi valutazione clinica o consultazione con lo sperimentatore e prima di essere informato sullo stato attuale della malattia. Nel caso in cui le visite in clinica vengano posticipate a causa di ritardi nella dose, le valutazioni PRO in clinica possono essere rimandate alla visita successiva. Le valutazioni settimanali che non rientrano nelle visite programmate in clinica (solo durante le prime 13 settimane) saranno completate a casa attraverso un dispositivo elettronico portatile e non sono influenzate dai ritardi nella dose. Se un questionario non viene completato come indicato, deve essere segnalato il motivo della mancata compilazione del punto temporale specifico.