

Ten dokument przedstawia informację na temat badania klinicznego, które zostało zamieszczone w Interaktywnej Bazie Badań Klinicznych ibbk.pl.

Do Pacjenta: Jeżeli uważasz, że kwalifikujesz się do tego badania, skontaktuj się ze swoim lekarzem zgłaszającym, który może zgłosić Cię do badania za pomocą systemu ibbk.pl.

Do Lekarza: Jeżeli uważasz, że Pacjent spełnia kryteria badania, zarejestruj się w systemie ibbk.pl, aby zgłosić pacjenta do badania.

W razie potrzeby zapraszamy do kontaktu z naszym Biurem Obsługi: bok@viamedica.pl, tel. 58 320 94 51

Nazwa badania: M029872- IPSOS: OTWARTE, WIELOOŚRODKOWE, RANDOMIZOWANE BADANIE OCENIAJĄCE SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO ATEZOLIZUMABU W PORÓWNANIU Z CHEMIOTERAPIĄ U PACJENTÓW Z NIELECZONYM ZAAWANSOWANYM LUB NAWROTOWYM (STADIUM IIIB BEZ KWALIFIKACJI DO LECZENIA SKOJARZONEGO) LUB PRZERZUTOWYM (STADIUM IV) NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA, KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO TERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY

Status badania:

Planowana data rozpoczęcia rekrutacji w Polsce: 12.10.2017

Planowana data zakończenia rekrutacji: 28.08.2019

Opis: Przedmiotem tego badania jest ocena skuteczności atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią jednolekową pod względem efektów przeciwnowotworowych u pacjentów z wcześniej nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia żadną chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny.

Obszar terapeutyczny: nowotwory płuca i opłucnej

Badana substancja czynna:

- Atezolizumab

Kryteria włączenia:

- Potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie zaawansowanego lub nawrotowego (w stadium IIIB niekwalifikującym się do leczenia skojarzonego) lub przerzutowego (stadium IV) NDRP, według kryteriów Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. AJCC), edycja 7
- Ujemny status uwrażliwiającej mutacji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) (delecja L858R lub w eksonie 19) lub onkogenu fuzji w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK)
- Brak wcześniejszego leczenia układowego zaawansowanego lub nawrotowego (w stadium IIIB niekwalifikującym się do leczenia skojarzonego) lub przerzutowego (stadium IV) NDRP, według kryteriów AJCC, edycja 7
- Pacjent nie kwalifikuje się do żadnej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny w ocenie badacza ze względu na niski stan sprawności (ECOG PS na poziomie 2-3)

Pacjenci mogą jednak zostać włączeni do badania, jeżeli nie spełnią tego kryterium ze względu na:

- a) istotne choroby współistniejące
 - b) przeciwwskazanie lub przeciwwskazania do stosowania chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny.
- Reprezentatywna próbka tkanki nowotworowej w postaci bloczku tkankowego utrwalonego w

formalinie i zatopionego w parafinie (FPPE), uzyskanego w okresie choroby (próbka archiwalna) lub w okresie badań przesiewowych (na potrzeby analizy ekspresji PD-L1 i markerów eksploracyjnych w laboratorium centralnym zdecydowanie preferowane są bloczki tkankowe)

- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST wersja 1.1

o Uprzednio naświetlane zmiany można uznać za chorobę mierzalną wyłącznie pod warunkiem jednoznacznego udokumentowania progresji choroby w danym ognisku od daty radioterapii, a uprzednio naświetlana zmiana nie jest jedynym ogniskiem choroby.

Kryteria wyłączenia:

- Kryteria wyłączenia związane z chemioterapią:
 - Rozpoznana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania 2 składników chemioterapii komparatywnej, tj. winorelbiny [doustnie lub dożylnie] i gemcytabiny
- Kryteria wyłączenia związane z chorobą nowotworową:
 - Pacjenci w wieku poniżej 70 lat i zdefiniowanym stanem sprawności ECOG PS na poziomie 0 lub 1.
 - Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, potwierdzone w badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu w okresie przesiewowym i przed badaniami radiograficznymi
 - o Zespół ucisku rdzenia kręgowego nieleczone chirurgicznie ani radioterapią lub uprzednio rozpoznany i leczony zespół ucisku rdzenia kręgowego, który nie jest klinicznie stabilny > 2 tygodnie przed randomizacją,
 - o Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
 - o Krwawienie śródczaszkowe związane z przerzutami do OUN w wywiadzie
 - Nieopanowany ból związany z chorobą nowotworową
 - o Jeżeli pacjent wymaga podawania leków przeciwbólowych, musi przyjmować stabilną dawkę w momencie włączenia do badania.
 - o Leczenie zmian objawowych (np. przerzutów do kości lub przerzutów silnie uciskających nerwy), kwalifikujących się do radioterapii paliatywnej, należy przeprowadzić przed włączeniem do badania. Pacjenci muszą odbyć rekonwalescencję po radioterapii. Nie określono minimalnego okresu rekonwalescencji.
 - o W przypadku zmian przerzutowych bezobjawowych, których dalszy wzrost może wywołać deficyty funkcjonalne lub trudny do opanowania ból (np. przerzutów w przestrzeni zewnątrzoponowej, które na obecnym etapie nie powodują ucisku na rdzeń kręgowy), należy rozważyć terapię lokoregionalną, przed włączeniem do badania.
 - Nieopanowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające regularnego

drenażu (raz w miesiącu lub częściej). Do badania można kwalifikować pacjentów z cewnikami założonymi na stałe (np. PleurX®).

· Niekontrolowana hiperkalcemia (wapń jonizowany $> 1,5$ mmol/l lub wapń > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $>$ górnej granicy normy) lub objawowa hiperkalcemia wymagająca ciągłego leczenia bisfosfonianami lub denosumabem

o Do badania mogą być włączeni pacjenci przyjmujący bisfosfoniany lub denosumab w ramach profilaktyki zdarzeń kostnych, bez istotnej klinicznie hiperkalcemii w wywiadzie.

o Pacjenci, którzy przyjmowali denosumab w ramach profilaktyki lub leczenia łagodnej hiperkalcemii, muszą wyrazić zgodę oraz kwalifikować się do przerwania leczenia denosumabem, który przez okres leczenia zostanie zastąpiony lekami bisfosfonianowymi.

· Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyłączeniem pacjentów zaliczanych do grupy niskiego ryzyka przerzutów lub zgonu (np. prognozowany wskaźnik 5-letniego OS $> 90\%$), stosujących terapię, która może przynieść całkowite wyleczenie (np. właściwe leczone nowotwór szyjki macicy, nowotwory podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe skóry, zlokalizowany rak prostaty leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia, nowotwór przewodowy sutka in situ leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia)

· Toksyczność stopnia co najmniej 3 według kryteriów NCI CTCAE (wersja 4.0) wywołana wcześniejszym leczeniem (np. radioterapią) (z wyłączeniem utraty włosów), która nie uległa poprawie i uznano, że zakłóca aktualny przebieg leczenia w badaniu

· U pacjentów po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, radioterapii, chemioradioterapii podawanej z zamiarem wyleczenia w kierunku choroby bez przerzutów musi wystąpić co najmniej 6-miesięczna przerwa w leczeniu od daty ostatniej chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do randomizacji.

• Ogólnomedyczne kryteria wyłączenia:

· Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w okresie badania. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, w tym kobiety, które były poddane zabiegowi podwiązania jajowodów, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku badanego

· Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, między innymi miastenia, zapalenie mięśni, żółtaczka autoimmunologiczna, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zakrzepica naczyń związana z występowaniem zespołu antyfosfolipidowego, ziarniniakowatość Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barre'a, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek

o Do badania mogą zostać włączeni pacjenci z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę zastępczego hormonu tarczycy.

o Do badania można włączyć pacjentów z kontrolowaną cukrzycą typu I, przyjmujących insulinę w

stabilnych dawkach.

· Włączenie do badania pacjentów z egzemą, łuszczycą, liszajem pospolitym przewlekłym (lichen simplex chronicus) lub bielactwem nabytym, u których występują wyłącznie objawy dermatologiczne (np. należałoby wykluczyć pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów) jest dozwolone, jeżeli pacjent spełnia następujące warunki:

o Wysypka musi pokrywać mniej niż 10% powierzchni ciała (BSA)

o Choroba jest wystarczająco opanowana w momencie włączenia pacjenta do badania i wymaga stosowania steroidów o niskiej mocy, miejscowo

o Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających zastosowania psoralenu z ekspozycją skóry na ultrafiolet A [PUVA], metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny, steroidów o dużej mocy ani doustnych

· Idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub aktywne zapalenie płuc w przesiewowym badaniu TK klatki piersiowej. Do badania można włączyć pacjentów z popromiennym zapaleniem płuc (zwłóknieniem płuc w polu promieniowania) w wywiadzie.

· Rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

o Badanie nie jest konieczne w przypadku braku objawów klinicznych i objawów mogących świadczyć o zakażeniu HIV.

o Do badania można włączyć pacjentów z objawami zakażenia wirusem HIV w wywiadzie i/lub występującymi aktualnie, pod warunkiem ujemnego wyniku badań serologicznych.

· Rozpoznane aktywne zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre; zdefiniowane jako dodatni wynik przesiewowego badania na obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg]) lub rozpoznane zapalenie wątroby typu C

o Do badania można włączyć pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) w wywiadzie lub wyleczonym (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciw rdzeniowi wirusa zapalenia wątroby typu B [HBcAb] i nieobecność HBsAg). Przed randomizacją u tych pacjentów należy wykonać oznaczenia DNA HBV. Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał anty-HCV mogą być zakwalifikowani do badania wyłącznie jeśli reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) jest ujemna dla RNA HCV.

· Aktywna postać gruźlicy

· Ciężkie zakażenia w okresie 4 tygodni przed randomizacją, w tym między innymi hospitalizacja z powodu powikłań zakażenia, bakteremii lub ciężkiego zapalenia płuc

· Poważna choroba układu krążenia, m.in. niewydolność serca klasy II lub wyższej według kryteriów

NYSA (ang. New York Heart Association), zawał mięśnia sercowego w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilizowana arytmia lub niestabilizowana dławica piersiowa

o Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca, które nie spełniają powyższych kryteriów, lub z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) < 50% muszą przyjmować stabilne leczenie, które lekarz prowadzący badanie uzna za optymalne, w razie konieczności po konsultacji z kardiologiem.

- Poważny zabieg chirurgiczny, z wyłączeniem zabiegów diagnostycznych, w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację lub planowany poważny zabieg chirurgiczny w trakcie badania w celach innych niż diagnostyczne.
- Alogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep organu litego w wywiadzie
- Ciężka choroba (w szczególności zaburzenia metaboliczne, wyniki badania przedmiotowego) lub nieprawidłowy wynik badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby uniemożliwić bezpieczny udział pacjenta w badaniu i ukończenie badania bądź interpretację wyników badania lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem
- Pacjenci z chorobą lub zaburzeniem, które mogłyby wpłynąć na możliwość lub zdolność do przestrzegania procedur określonych protokołem badania, według oceny badacza
- Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym w celach terapeutycznych w okresie 28 dni przed randomizacją
- Kryteria wyłączenia związane z atezolizumabem:
 - Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane lub białka fuzyjne w wywiadzie
 - Stwierdzona nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego lub którykolwiek składnik formuły atezolizumabu
 - Doustna lub dożylna antybiotykoterapia. Pacjenci muszą w pełni wyzdrowieć z zakażeń wymagających antybiotykoterapii. Do badania można włączyć pacjentów, u których stosowana jest rutynowa profilaktyka antybiotykowa (np. aby zapobiec zakażeniu dróg moczowych lub nasileniu przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc).
 - Podanie żywej szczepionki atenuowanej w okresie 4 tygodni przed randomizacją lub prognozowana konieczność podania takiej szczepionki w okresie badania
- o Szczepionka przeciwko grypie jest dozwolona pod warunkiem przyjmowania w sezonie grypowym. Pacjenci nie mogą jednak przyjmować żadnych żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie (np. FluMist®) w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację, w okresie leczenia i w okresie 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki atezolizumabu
- Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem agonistów CD137 lub blokady immunologicznego punktu

kontroli, przeciwciał terapeutycznych anty PD-1 i anty PD-L1. W badaniu mogą uczestniczyć pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali leczenie anty-CTLA-4 (antygen-4 cytotoksycznych limfocytów), pod warunkiem spełnienia następujących wymagań:

o minimum 6 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki leczenia anty-CTLA-4

o brak ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu immunologicznego związanych z leczeniem anty-CTLA-4 (stopnia 3 i 4 wg NCI CTCAE)

· Stosowanie układowych leków immunostymulujących (między innymi interferonów, interleukiny-2 [IL-2]) w okresie 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy, przed randomizacją

· Stosowanie kortykosteroidów układowych lub leczenie innymi systemowymi lekami immunosupresyjnymi (między innymi prednizonem, deksametazonem, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i lekami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów [anty-TNF])

o Do badania można włączyć pacjentów, którzy przyjmowali docelowo układowe leki immunosupresyjne w niewielkiej dawce (np. pojedyncza dawka deksametazonu na mdłości), po przedniej konsultacji i wydaniu zgody przez Monitora Medycznego.

o Dozwolone jest stosowanie wżewnych kortykosteroidów w leczeniu przewlekłej obrutacyjnej choroby płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z hipotonią ortostatyczną i suplementacja kortykosteroidami w niskich dawkach w niedoczynności kory nadnerczy.

o U pacjentów z reakcją alergiczną na środek kontrastowy dożylny wymagającą premedykacji steroidami w wywiadzie należy wykonać oceny nowotworu metodą MRI w punkcie początkowym i w późniejszych terminach.

· Pacjenci, którzy nie chcą przerywać leczenia tradycyjnymi produktami ziołowymi

· Trwające leczenie denosumabem

Kryteria włączenia dodatkowe:

- Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak miesiączki niespowodowany leczeniem przez ≥ 12 miesięcy) lub które nie były poddane sterylizacji chirurgicznej, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku badanego.
- Odpowiednia czynność wątroby i kluczowych narządów, określona na podstawie następujących wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w okresie 14 dni przed randomizacją:

o Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥ 1500 komórek/ μ l bez wspomagania czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów

o Liczba białych krwinek (WBC) > 2500 / μ l

- o Liczba leukocytów $\geq 500/\mu\text{l}$
- o Albumina w surowicy $\geq 2,5 \text{ g/dl}$
- o Liczba płytek krwi $\geq 100,000/\mu\text{l}$ bez transfuzji (brak transfuzji w okresie 2 tygodni przed wykonaniem badań laboratoryjnych dla określenia, czy pacjent kwalifikuje się do badania)
- o Hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dl}$, w tym przypadku dopuszczalna jest transfuzja lub leczenie środkami erytropoetycznymi
- o Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $\leq 1,5$ x górna granicy normy. Dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo INR lub aPTT musi utrzymywać się w normie terapeutycznej przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją
- o Aminotransferaza asparaginowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza zasadowa $\leq 2,5$ x górna granica normy, z następującymi wyjątkami:
 - § Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 x górna granica normy
 - § Pacjenci z dokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza zasadowa ≤ 5 x górna granica normy
- o Bilirubina w surowicy $\leq 1,5$ x górnej granicy normy. Do badania kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem zespołem Gilberta i stężeniem bilirubiny w surowicy ≤ 3 x górna granica normy.
- o Kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ x górnej granicy normy
- Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, oraz pacjenci posiadający partnerki, które i mogą zajść w ciążę, randomizowani do ramienia leczenia muszą wyrazić zgodę (zgoda pacjenta i/lub partnera) na pozostawanie w abstynencji seksualnej (nieodbywania stosunków płciowych) lub stosowanie wysoce skutecznej formy (lub form) antykoncepcji gwarantującej niski współczynnik zawodności poniżej 1 % rocznie, pod warunkiem regularnego i prawidłowego stosowania, oraz zobowiązać się do jej dalszego stosowania przez okres 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki atezolizumabu.
- o Do grupy kobiet zdolnych do posiadania dzieci należy zaliczyć te pacjentki, u których wystąpił pierwszy cykl menstruacyjny, które nie są w okresie pomenopauzalnym (≥ 12 kolejnych miesięcy bez cyklu menstruacyjnego, o ile nie stwierdzono żadnej innej przyczyny braku miesiączki poza menopauzą) i nie były poddane sterylizacji chirurgicznej (usunięcia jajników i/lub macicy).
- o Przykłady metod antykoncepcyjnych gwarantujących wskaźnik niepowodzenia na poziomie $< 1\%$ rocznie to m.in. dwustronne podwiązanie jajowodów, sterylizacja partnera, właściwe stosowanie przyjętych metod antykoncepcji hormonalnej, które hamują owulację, oraz wkładki domaciczne hormonalne i miedziane.
- o Niezawodność wstrzemięźliwości seksualnej należy ocenić przy uwzględnieniu czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i typowego stylu życia pacjenta. Wstrzemięźliwość

okresowa (np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcyjnymi.

- Pacjenci obojga płci w wieku ≥ 18 lat
- Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przez pacjenta
- Możliwość i zdolność do przestrzegania procedur, według oceny badacza
- Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, oraz pacjenci, których partnerki mogą zajść w ciążę, przyjmujący chemioterapię jednolekową w grupie porównawczej, zostaną zobowiązani do stosowania antykoncepcji przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Są to w szczególności następujące metody antykoncepcji: łączona antykoncepcja hormonalna (zawierająca estrogen i progesteron), antykoncepcja hormonalna jednoskładnikowa, tj. zawierająca wyłącznie progesteron, która hamuje owulację, w połączeniu z inną, dodatkową metodą mechaniczną, która musi zawierać środek plemnikobójczy, wkładka domaciczna (spirala): wkładka domaciczna uwalniająca hormon, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia u partnera (przy założeniu, że pacjentka będzie miała jednego partnera przez cały okres badania) i wstrzemięźliwość seksualna. Pacjenci nie mogą oddawać nasienia podczas udziału w badaniu oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki jednolekowej chemioterapii komparatywnej.

o Antykoncepcję doustną należy zawsze łączyć z dodatkową metodą antykoncepcji ze względu na to, że nie można wykluczyć interakcji antykoncepcji z badanym lekiem. Te same zasady obowiązują pacjentów biorących udział w badaniu, których partnerka może zajść w ciążę. Pacjenci muszą zawsze stosować prezerwatywy.

- Oczekiwana dalsza długość trwania życia ≥ 8 tygodni

Faza badania: Faza III

Tagi:

- IPSOS