

Ten dokument przedstawia informację na temat badania klinicznego, które zostało zamieszczone w Interaktywnej Bazie Badań Klinicznych [ibbk.pl](http://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](http://ibbk.pl).

**Do Lekarza:** Jeżeli uważasz, że Pacjent spełnia kryteria badania, zarejestruj się w systemie [ibbk.pl](http://ibbk.pl), aby zgłosić pacjenta do badania.

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

**Nazwa badania:** CO39385. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III atezolizumabu (przeciwciało anty- $\text{PD-L1}$ ) w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z enzalutamidem stosowanym w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie kastracyjne po niepowodzeniu terapii inhibitorem syntezy androgenów oraz niepowodzeniu, odmowie przyjmowania lub niezakwalifikowaniu się do schematu leczenia opartego na taksanach

**Status badania:**

**Planowana data rozpoczęcia rekrutacji w Polsce:** 28.06.2017

**Planowana data zakończenia rekrutacji:** 17.04.2018

**Opis:** Celem badania jest ocena bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki atezolizumabu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z enzalutamidem stosowanym w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie kastracyjne (CRPC).

**Obszar terapeutyczny:** nowotwory układu moczowo-płciowego

**Badana substancja czynna:**

- atezolizumab + enzalutamid / enzalutamid

**Kryteria włączenia:**

- Podpisanie Formularza Świadomej Zgody
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Możliwość i zdolność do przestrzegania procedur, według oceny badacza
- Stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG
- Oczekiwana dalsza długość trwania życia  $\geq 3$  miesiące
- Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego. Choroba przerzutowa lub nieoperacyjna ograniczona do gruczołu krokowego, która nie kwalifikuje się do leczenia prowadzonego z zamiarem wyleczenia (tj. bez szans na interwencję dającą nadzieję na wyleczenie). Do badania można włączyć pacjentów z rakiem z cechami neuroendokrynnego różnicowania wymagającym pilnego włączenia leczenia, ale bez cech raka drobnokomórkowego.
- Zdiagnozowana choroba oporna na leczenie kastracyjne, zdefiniowana na podstawie wszystkich z następujących kryteriów: Kastracyjny poziom testosteronu w surowicy  $\leq 50$  ng/dl (1,7 nmol/l) na wizycie przesiewowej. Obustronna orchidektomia lub terapia podtrzymująca z ablacją androgenów z użyciem agonisty lub antagonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub fosforanu poliestradiolu w okresie badania (wliczając w to okres obserwacji)
- Choroba postępująca przed fazą przesiewową na podstawie oznaczeń PSA lub badań obrazowych według kryteriów PCWG3 w okresie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia pierwszego rzutu, po kastracji medycznej lub chirurgicznej. Progresję choroby w momencie włączenia do badania, zdefiniowano jako spełnienie co najmniej jednego z następujących trzech kryteriów: Progresja PSA

zdefiniowana jako wzrost stężenia PSA w dwóch kolejnych oznaczeniach względem poprzedniej wartości odniesienia  $\geq 1$  ng/ml ( $\mu\text{g/l}$ ), wykonanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia. Progresa choroby w tkankach miękkich według kryteriów RECIST wersja 1.1. Kryterium tej progresji jest powiększenie uprzednio prawidłowych węzłów chłonnych ( $< 1,0$  cm) o  $\geq 5$  mm w osi krótkiej. Progresa choroby w układzie kostnym, zdefiniowana jako obecność co najmniej dwóch nowych zmian w scyntygrafii kości.

- Jeden wcześniejszy schemat / linia opartego na taksanach leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na leczenie kastracyjne. Do badania można włączyć pacjentów, którzy przyjmowali oparty na taksanach schemat leczenia przerzutowego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, oraz pacjentów, którzy odmówią stosowania lub nie kwalifikują się do schematu opartego na taksanach, o ile nie zamierzają stosować chemioterapii lekami cytotoksycznymi przez kolejne 6 miesięcy.
- Progresa przy wcześniejszym schemacie / linii leczenia raka gruczołu krokowego opornego na leczenie kastracyjne z użyciem inhibitora syntezy androgenów (np. abirateron, orteronel lub galeteron). Czas trwania leczenia inhibitorem syntezy androgenów musi wynosić co najmniej 28 dni. Wcześniejsze leczenie antyandrogenowe pierwszej generacji (np. nilutamid, bicalutamid), ketokonazol, szczepionki (np. sipuleucel T, prostvac VF) lub dichlorek radu-223, są dozwolone w doddku do wcześniejszego schematu u/ linii leczenia z użyciem inhibitora syntezy androgenów w raku prostaty
- Pacjenci leczeni bisfosfonianami lub denosumabem muszą przyjmować ustabilizowane dawki przez co najmniej 4 tygodnie
- Dostępność reprezentatywnej próbki tkanki guza z ogniska, które nie zostało poddane radioterapii, do wykorzystania w oznaczeniach statusu PD-L1,
- Próbkę guza utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE) w bloczku parafinowym (preferowana opcja) lub co najmniej 15 niebarwionych, świeżo dzielonych skrawków seryjnych wraz z opisem badania histopatologicznego przed włączeniem pacjenta do badania. Jeżeli pacjent dysponuje tylko 10-14 skrawkami, pacjenta można włączyć do badania po uprzedniej konsultacji z Monitorem
- Jeżeli pacjent nie dysponuje żadną próbką tkanki nowotworowej, bądź są one niewystraczącej jakości, należy pobrać próbki w trakcie biopsji wykonane w ramach fazy przesiewowej badania.
- Odpowiednia czynność wątroby i kluczowych narządów, określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w okresie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- U pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe: stabilne leczenie przeciwzakrzepowego
- Zgoda na pozostanie w abstynencji seksualnej (powstrzymanie się od heteroseksualnego stosunku płciowego) lub stosowanie metod antykoncepcji oraz zgoda na nieoddawanie nasienia u mężczyzn, u których nie przeprowadzono sterylizacji chirurgicznej

### **Kryteria wyłączenia:**

- Kryteria wyłączenia związane z chorobą nowotworową
  - Wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub innymi inhibitorami receptorów androgenowych późniejszej generacji (np. apalutamid, ODM-201)
  - Jakiegokolwiek zarejestrowane leki przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, immunoterapia, terapia radiofarmaceutykami lub hormonoterapia, w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości lub tkanek miękkich powinna zakończyć się  $> 7$  przed pierwszym badaniem obrazowym w ramach badania. Dozwolona

jest terapia prowadząca do zniesienia/ograniczenia wpływu androgenów z użyciem analogu GnRH (agonisty lub antagonisty GnRH).

- Stosowanie produktów ziołowych, które mogą wykazywać działanie hormonalne przeciwko rakowi gruczołu krokowego i/lub wpływać na obniżenie stężenia PSA (np. palma sabałowa) w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania
- Leczenie abirateronem w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania
- Leczenie innym lekiem eksperymentalnym lub udział w innym badaniu klinicznym w celach terapeutycznych w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- Zaplanowane procedury paliatywne w celu złagodzenia bólu kości, m.in. radioterapia (z wyłączeniem sytuacji, w których zakończenie radioterapii nastąpiło ponad 7 dni przed badaniami obrazowymi w punkcie początkowym) lub leczenie chirurgiczne
- Strukturalne niestabilne zmiany kostne sugerujące zbliżające się złamania
- 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).
- Nieopanowana hiperkalcemia, tj. jeżeli pacjent spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów: Wapń zjonizowany  $>1,5$  mmol/l, Wapń w surowicy  $> 12$  mg/dl. Skorygowany poziom wapnia w surowicy powyżej górnej granicy normy (jeżeli stężenie albuminy w surowicy  $< 4,0$  g/dl).
- Potwierdzenie lub podejrzenie przerzutów do mózgu lub aktywne nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Ogólnomedyczne kryteria wyłączenia

- Nowotwory złośliwe inne niż przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na leczenie kastracyjne w okresie 5 lat przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Pacjenci z nowotworami złośliwymi o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. ryzyko przerzutów lub zgonu poniżej 5% w okresie 5 lat) kwalifikują się do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących kryteriów: Leczenie nowotworu z przewidywanym zamiarem wyeliminowania choroby nowotworowej (na przykład odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry). Brak oznak wznowy lub przerzutów w kontrolnych badaniach obrazowych oraz w badaniach swoistych markerów nowotworowych
- 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 włączeniem do badania, nieustabilizowana arytmia lub nieustabilizowana dławica piersiowa. Z badania zostaną wyłączeni pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) poniżej 40%. Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) na poziomie 40%-50% muszą otrzymywać leczenie według stałego schematu, zoptymalizowanego zgodnie z opinią lekarza prowadzącego i, w razie potrzeby, po konsultacji z kardiologiem. U pacjentów z klinicznie istotną chorobą układu krążenia w wywiadzie (nieprawidłowości anatomiczne, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, nieprawidłowa wartość LVEF, arytmia lub nieprawidłowy zapis EKG, itp.) należy wykonać przesiewowe badanie echokardiograficzne. Klinicznie istotne arytmie komorowe w wywiadzie (np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór, torsade de pointes). Blok przedsionkowo-komorowy typu Mobitz II stopnia II lub III w wywiadzie, bez rozrusznika serca wszczepionego na stałe. Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe poniżej 86 mmHg) lub bradykardia z tętnem poniżej 50 uderzeń na minutę na wizycie przesiewowej. Nieustabilizowane nadciśnienie, zdiagnozowane na podstawie ciśnienia skurczowego w pozycji spoczynkowej powyżej 170 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi powyżej 105 mmHg na wizycie przesiewowej

- Poważny zabieg chirurgiczny, z wyłączeniem zabiegów diagnostycznych, w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania lub planowany poważny zabieg chirurgiczny w trakcie badania w celach innych niż diagnostyczne.
- Inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych, które stanowią przeciwwskazanie do zastosowania badanego leku lub mogą wpłynąć na interpretację wyników lub też narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem

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 na składniki atezolizumabu
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie lub aktywna, w szczególności miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica żylna związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy w wywiadzie, przyjmujący stabilną dawkę zastępczego hormonu tarczycy, po konsultacji z Monitorem Medycznym i uzyskaniu jego zgody. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci z wyrównaną cukrzycą typu I, stosujący stabilny schemat insulinoterapii, po konsultacji z Monitorem Medycznym i uzyskaniu jego zgody. Włączenie do badania pacjentów z egzemą, łuszczycą, liszajem pospolitym przewlekłym (lichen simplex chronicus) lub bielactwem nabytym, u których występują wyłącznie objawy dermatologiczne (w wyłączeniu pacjentów np. z łuszczycowym zapaleniem stawów) jest dozwolone, jeżeli pacjent spełnia wszystkie z następujących warunków:
  - Wysypka pokrywa mniej niż 10% powierzchni ciała
  - Choroba jest wystarczająco opanowana w momencie włączenia pacjenta do badania i wymaga stosowania wyłącznie kortykosteroidów o niskiej mocy, miejscowo
  - Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających stosowania psoralenu z ekspozycją skóry na ultrafiolet A [PUVA], metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny, kortykosteroidów o dużej mocy lub doustnych
    - Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu litego
    - 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.
    - Dodatni wynik testu na HIV w fazie przesiewowej
    - Pacjenci z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, zdefiniowanym jako dodatni wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] w fazie przesiewowej. Do badania kwalifikują się pacjenci z przebyłym lub wyleczonym zakażeniem wirusem HBV, zdefiniowanym jako ujemny wynik badań na obecność HBsAg i dodatni wynik oznaczenia całkowitych przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) w fazie przesiewowej, o ile wykluczono aktywne zakażenie HBV na podstawie oznaczenia miana DNA HBV według lokalnych wytycznych.
    - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), zdefiniowane jako dodatni wynik oznaczenia przeciwciał HCV w fazie przesiewowej. Warunkiem kwalifikacji do badania pacjentów, u

których uzyskano dodatni wynik oznaczenia przeciwciał HCV, jest ujemny wynik oznaczenia RNA HCV metodą reakcji łańcucha polimerazy (PCR)

- Aktywna postać gruźlicy
- Ciężkie zakażenia w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, w szczególności hospitalizacja z powodu powikłań zakażenia, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc
- Przyjmowanie doustnych lub dożylnych antybiotyków w celach terapeutycznych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Do badania można włączyć pacjentów przyjmujących antybiotyki profilaktycznie (np. w ramach profilaktyki zakażeń układu moczowego lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc).
- Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania lub przewidywana konieczność podania takiej szczepionki w trakcie badania
- Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem agonistów CD137 lub blokady immunologicznego punktu kontroli, w szczególności przeciwciał terapeutycznych anty-CTLA-4, anty-PD-1 i anty-PD-L1
- Leczenie systemowymi lekami stymulującymi procesy immunologiczne (w szczególności interferonami lub interleukiną-2) w ciągu 4 tygodni lub pięciokrotności okresu półtrwania leku - w zależności od tego, który okres jest krótszy - przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- Stosowanie kortykosteroidów systemowych lub leczenie innymi systemowymi lekami immunosupresyjnymi (w szczególności prednizonem, deksametazonem, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i lekami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów typu alfa [anty-TNF- $\alpha$ ]) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania lub przewidywana konieczność leczenia systemowymi lekami immunosupresyjnymi w okresie badania. Do badania można włączyć pacjentów, którzy przyjmowali docelowo systemowe leki immunosupresyjne w niskiej dawce (np. pojedynczą dawkę deksametazonu na mdłości lub wielokrotne dawki w przypadku protokołu alergii na środki kontrastowe), po uprzedniej konsultacji z Monitorem Medycznym i uzyskaniu jego zgody. Dopuszczalne jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów i mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu). Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w równoważnej dawce nie większej niż 10 mg prednizonu/prednizolonu dziennie w leczeniu objawowym raka gruczołu krokowego pod warunkiem, że pacjent przyjmował ustabilizowaną dawkę w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, a w okresie badania nie zaplanowano wycofywania ani zwiększania dawki tych leków. Pacjenci w fazie wycofywania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w ramach wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej muszą przyjąć ostatnią dawkę co najmniej 7 przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.

Kryteria wyłączenia związane z enzalutamidem

- Stwierdzona alergia lub nadwrażliwość na składniki enzalutamidu
- Pacjent nie potrafi połykać badanych leków
- Zaburzenia układu pokarmowego, które wpływają na wchłanianie badanego leczenia (np. gastrektomia lub aktywne wrzody żołądka w okresie ostatnich 3 miesięcy)
- Drgawki lub dowolny stan predysponujący do występowania drgawek w wywiadzie, w tym utrata świadomości lub przemijający atak niedokrwienny niewiadomego pochodzenia w okresie minionych 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania

Kryteria wyłączenia dotyczące pacjentów włączonych do kohorty FK enzalutamidu

- Wcześniejsze lub zaplanowane przyjmowanie następujących substancji w okresie 30 dni lub pięciokrotności okresu półtrwania leku - w zależności od tego, który okres jest dłuższy - przed rozpoczęciem badania w ramach leczenia do pobrania ostatniej próbki do badań FK enzalutamidu. Inhibitory CYP2C8 i CYP3A4 o silnym działaniu, w szczególności: boceprewir, klarytromycyna,

koniwaptan, gemfibrozyl, sok grejpfrutowy, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/ritonawir, posakonazol, ritonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol. Induktory CYP3A4 i CYP2C8 o silnym lub umiarkowanym działaniu, w szczególności: leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), leki przeciwprątkowe (ryfabutyna, ryfampicyna, ryfapentyna), awasimib, bosentan,

**Kryteria włączenia dodatkowe:** Brak danych

**Faza badania:** Faza III

**Tagi:** Brak danych