

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:** RANDOMIZOWANE, WIELOOŚRODKOWE, BADANIE III FAZY KONTROLOWANE PLACEBO, PROWADZONE METODĄ PODWÓJNIE ŚLEPEJ PRÓBY OCENIAJĄCE DZIAŁANIE ATEZOLIZUMABU (PRZECIWCIAŁA ANTY-PD-L1) W MONOTERAPII ORAZ W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY U PACJENTÓW UPREDNIO NIELECZONYCH Z ROZPOZNANIEM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA UROTELIALNEGO

**Status badania:**

**Planowana data rozpoczęcia rekrutacji w Polsce:** 13.07.2016

**Planowana data zakończenia rekrutacji:** 30.06.2018

**Opis:**

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

**Badana substancja czynna:**

- Atezolizumab

**Kryteria włączenia:**

- Stan sprawności  $\leq 2$  według klasyfikacji ECOG
- Histologicznie udokumentowany, miejscowo zaawansowany (T4b, dowolne N; lub dowolne T, N 2-3) lub przerzutowy rak urotelialny (M1, stadium IV) [zwany też rakiem przejściowokomórkowym (TCC, ang. transitional cell carcinoma) lub rakiem z komórek urotelialnych (UCC, ang. urothelial cell carcinoma) dróg moczowych, w tym również miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej].

U pacjentów z nowotworem o histologii mieszanej musi występować dominujące utkanie przejściowokomórkowe.

Miejscowo zaawansowany rak pęcherza musi być nieoperacyjny z powodu naciekania na ścianę boczną miednicy lub przylegające organy wewnętrzne (stadium klinicznego zaawansowania T4b) lub przerzutu do węzła chłonного, który tworzy masywną zmianę węzłową (N2-N3).

- Brak wcześniejszej chemioterapii w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego

U pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową lub chemioradioterapię w leczeniu raka urotelialnego, okres wolny od leczenia pomiędzy ostatnią dawką a datą wznowy musi wynosić  $> 12$  miesięcy, wówczas można uznać, że pacjent nie przyjmował leczenia w chorobie przerzutowej.

Wcześniejsza miejscowa chemioterapia lub immunoterapia dopęcherzowa jest dozwolona, jeżeli leczenie zakończyło się co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.

- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST wersja 1.1

Nie należy uwzględniać zmian uprzednio naświetlanych jako zmian docelowych, chyba że wykazano progresję w danej zmianie od daty radioterapii lub nie występują żadne inne zmiany, które można zakwalifikować jako zmiany docelowe

- Możliwość otrzymania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ocenie badacza
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Reprezentatywne próbki tkanki nowotworowej utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (FFPE) (najlepiej w formie bloczka tkankowego) lub co najmniej 15 niebarwionych seryjnych skrawków wraz z odnośnym raportem histopatologicznym, przeznaczone do badań centralnych, o ile uznano, że kwalifikują się one do oceny ekspresji PD-L1 przed włączeniem do badania; włączenie do badania pacjentów z mniej niż 15 (ale co najmniej 10) niebarwionymi seryjnymi skrawkami przed rozpoczęciem badania jest dozwolone po konsultacji z Monitorem Medycznym.

Próbka tkanki nowotworowej powinna być dobrej jakości pod względem zawartości całkowitej i żywej tkanki nowotworowej. Nie będą akceptowane próbki pobrane w drodze biopsji cienkoigłowej, biopsji szczoteczkowej, próbki z osadu komórek z wysięku opłucnowego, próbki tkanki nowotworowej z przerzutów do kości ani próbki popłuczyn. W przypadku biopsji gruboigłowej, do testów powinny być dostarczone co najmniej trzy wycinki tkanki.

Próbki z przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) muszą zawierać mięśniowy komponent inwazyjny (tj. co najmniej T2) guza pęcherza moczowego, potwierdzony w przeprowadzonym lokalnie badaniu histopatologicznym. Jeżeli próbki z TURBT nie zawierają mięśniowego komponentu inwazyjnego, wówczas przed randomizacją należy uzyskać próbki pobrane podczas cystektomii/nefroureterektomii (tj. pT2 lub wyższy) lub próbki guzów przerzutowych (tj. próbkę pobraną ze zmiany przerzutowej). Należy też dostarczyć próbkę archiwalną, o ile jest dostępna.

U pacjentów, którzy nie dysponują próbkami tkanki nowotworowej, ale spełniają kryteria włączenia, można wykonać biopsję w okresie przesiewowym. Do badania kwalifikują się próbki pobrane w drodze biopsji gruboigłowej w celu uzyskania głębokiej tkanki nowotworowej (co najmniej trzy wycinki) lub biopsji wycięciowej, nacięciowej, szcancowej lub kleszczykowej w przypadku zmian skórnych, podskórnych lub zmian w błonie śluzowej.

Próbki tkanki nowotworowej z przerzutów do kości nie kwalifikują się do oceny ekspresji PD-L1 i tym samym nie są dopuszczalne w badaniu.

Jeżeli pacjenci dysponują dodatkowymi próbkami tkanki nowotworowej z procedur wykonanych w różnych terminach w trakcie przebiegu raka urotelialnego, próbki te można pozyskać do badań centralnych. Próbki tkanki poszczególnych pacjentów uzyskane w różnych terminach mogą być źródłem dodatkowych informacji na temat dynamiki ekspresji PD-L1 i jej związku z terapią onkologiczną. Jeżeli przekazano kilka próbek z różnych lokalizacji lub uzyskanych w różnych terminach, w stratyfikacji i późniejszych analizach zostanie uwzględniony najwyższy wynik.

#### **Kryteria wyłączenia:**

- Jakikolwiek zatwierdzone leki przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia lub terapia hormonalna, w okresie 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, z następującymi wyjątkami: Radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości lub tkanek miękkich, zakończona  $> 7$  dni przed pierwszym badaniem obrazowym w ramach badania.

- Hormonalna terapia zastępcza lub antykoncepcja doustna
- Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym w celach terapeutycznych w okresie 28 dni przed włączeniem do badania
  - Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
  - 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 dowolne z poniższych kryteriów:
    - > 1,5 mmol/l wapnia zjonizowanego
    - wapń w surowicy > 3 mmol/l
    - skorygowany poziom wapnia w surowicy > górna granica normy (u pacjentów z albuminą w surowicy < 40 g/l)Objawowa hiperkalcemia, wymagająca stałego stosowania leczenia bisfosfonianami lub denosumabem  
Do badania mogą być włączeni pacjenci przyjmujący bisfosfoniany lub denosumab w ramach profilaktyki zdarzeń kostnych, bez istotnej klinicznie hiperkalcemii w wywiadzie
  - Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, potwierdzone w badaniu metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w okresie przesiewowym i we wcześniejszych badaniach radiograficznych  
Do badania można włączyć pacjentów z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), pod warunkiem, że spełniają wszystkie z następujących kryteriów:
    - Występowanie możliwych do oceny lub zmierzenia ognisk choroby poza OUN
    - Brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub w obrębie 10 mm od drogi wzrokowej (nerwów wzrokowych i skrzyżowania wzrokowego)
    - Brak krwawienia śródczaszkowego lub krwawienia do rdzenia kręgowego w wywiadzie
    - Brak konieczności stałego stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN; dopuszczalne jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych w stałej dawce
    - Brak oznak istotnego obrzęku naczyniopochodnego
    - Brak radioterapii stereotaktycznej, radioterapii całego mózgowia lub neurochirurgicznego zabiegu resekcji w ciągu 4 tygodni przed Dniem 1 Cyklu 1
    - Okresowa stabilizacja (tj. brak progresji) w badaniu radiograficznym między zakończeniem terapii skierowanej na OUN a przesiewowym badaniem radiograficznym
    - Przesiewowe badanie radiograficzne OUN  $\geq$  4 tygodnie po zakończeniu radioterapii lub resekcji chirurgicznej i  $\geq$  2 tygodnie po odstawieniu kortykosteroidów
  - Przewidywana długość życia < 12 tygodni
  - Nieopanowany ból związany z chorobą nowotworową  
Jeżeli pacjent wymaga podawania leków przeciwbólowych, musi przyjmować stałą dawkę w momencie włączenia do badania.  
Leczenie zmian objawowych (np. przerzutów do kości lub przerzutów silnie uciskających nerwy), kwalifikujących się do radioterapii paliatywnej, należy przeprowadzić przed włączeniem do badania.  
W przypadku zmian 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.
  - Kobiety w ciąży i karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie badania  
Kobiety, które zdolne do zajścia w ciążę, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w

ciągu 7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku badanego.

- Nowotwory złośliwe inne niż rak urotelialny w ciągu 5 lat przed Dniem 1 Cyklu 1  
Pacjenci z ograniczonym rakiem gruczołu krokowego (zdefiniowanym jako stadium  $\leq$  pT2c, wynik w skali Gleasona  $\leq$  7 oraz poziom PSA w chwili rozpoznania raka gruczołu krokowego  $\leq$  20 ng/ml), leczonym z zamiarem wyeliminowania choroby nowotworowej oraz bez nawrotu swoistego antygenu sterczowego (PSA) kwalifikują się do badania.  
Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego o niskim ryzyku (zdefiniowanym jako stadium cT1/T2a, wynik w skali Gleasona  $\leq$  6 oraz poziom PSA  $\leq$  10 ng/ml), którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia i będący w trakcie aktywnej obserwacji kwalifikują się do badania.  
Pacjenci z nowotworami złośliwymi o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. ryzyko przerzutów lub zgonu  $<$  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 w przypadku odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ, raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka przewodowego in situ, leczonych chirurgicznie z zamiarem wyleczenia)  
Brak oznak wznowy lub przerzutów w kontrolnych badaniach obrazowych oraz w badaniach swoistych markerów nowotworowych
- Albumina w surowicy  $<$  25 g/l
- Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane lub białka fuzyjne w wywiadzie
- Stwierdzona nadwrażliwość lub alergia na biofarmaceutyki wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego lub którykolwiek składnik formuły atezolizumabu
- Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu litego
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym, między innymi, 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 stałą dawkę zastępczego hormonu tarczycy.  
Do badania mogą zostać włączeni pacjenci z wyrównaną cukrzycą typu I, stosujący stały schemat insulinoterapii.  
Włączenie do badania pacjentów z egzemą, łuszczycą, liszajem pospolitym przewlekłym (lichen simplex chronicus) lub bielactwem nabytym, u których występują wyłącznie objawy dermatologiczne (np. pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów), jest dozwolone, jeżeli pacjent spełnia następujące warunki:  
Wysypka musi pokrywać mniej niż 10% powierzchni ciała  
Choroba jest wystarczająco opanowana w momencie włączenia pacjenta do badania i wymaga stosowania steroidów o niskiej mocy, miejscowo  
Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy (tj. u pacjenta nie trzeba było stosować psoralenu z ekspozycją skóry na ultrafiolet A [PUVA], metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny, steroidów o dużej mocy ani doustnych)
- Idiopatyczne włóknienie płuc (w tym zapalenie płuc), polekowe zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc (np. zarostowe zapalenie oskrzelików, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc) lub objawy czynnego zapalenia płuc potwierdzone w przesiewowej tomografii komputerowej (CT)

klatki piersiowej

Do badania można włączyć pacjentów z popromiennym zapaleniem płuc (zwłóknieniem płuc w polu promieniowania) w wywiadzie.

- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, np. choroba serca wg skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association) (klasa III lub wyższa), zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, nieustabilizowane arytmie lub nieustabilizowana dławica piersiowa

- Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 40%

Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 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 tym między innymi nieprawidłowości anatomiczne, choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, nieprawidłowa wartość LVEF, arytmia lub nieprawidłowy zapis EKG) w wywiadzie należy wykonać przesiewowe badanie echokardiograficzne.

- Dodatni wynik badania na obecność wirusa HIV
- Aktywna postać gruźlicy
- Pacjenci z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (tj. z dodatnim wynikiem testu przesiewowego w kierunku antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg]) lub typu C

Do badania mogą być włączeni pacjenci z przebyłym zakażeniem HBV lub zakażeniem HBV, po którym nastąpiło nabycie odporności (tj. z ujemnym wynikiem testu na HBsAg i dodatnim wynikiem testu w kierunku przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B [anty-HBc]. U tych pacjentów przed Dniem 1 Cyklu 1 należy uzyskać ujemny wynik testu HBV DNA. Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał HCV mogą być zakwalifikowani do badania wyłącznie jeśli reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) jest ujemna dla HCV RNA.

- Ciężkie zakażenia w okresie 4 tygodni przed randomizacją, w tym, między innymi, hospitalizacja z powodu powikłań zakażenia, bakteremii lub ciężkiego zapalenia płuc
- Przyjmowanie doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją  
Do badania można włączyć pacjentów, u których stosowana jest profilaktyka antybiotykowa (np. aby zapobiec zakażeniu dróg moczowych, przy przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc lub ekstrakcji zęba).
- 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.
- Przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed Dniem 1 Cyklu 1  
Szczepionkę przeciwko grypie należy podawać wyłącznie w sezonie zachorowań na grypę (w przybliżeniu od października do maja na półkuli północnej i od kwietnia do września na półkuli południowej).

Pacjenci muszą zobowiązać się, że nie będą przyjmować żadnych żywych, atenuowanych szczepionek przeciwko grypie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie badanego leczenia, w okresie leczenia i w okresie 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki atezolizumabu.

- Inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych w sposób zasadny wskazujące na chorobę lub zaburzenie, która stanowi przeciwwskazanie do zastosowania badanego leku lub może wpłynąć na interpretację wyników lub też narazić pacjenta na ryzyko powikłań związanych z leczeniem

- Wcześniejsza terapia agonistami CD137, przeciwciałami anti-CTLA-4, skierowanymi przeciwko receptorowo programowanej śmierci 1 (anty-PD1) lub anty-PD-L1 lub lekami ukierunkowanymi na szlak sygnałowy
- Leczenie systemowymi lekami stymulującymi procesy immunologiczne (w tym, między innymi, interferonami lub interleukiną-2) w ciągu 4 tygodni lub pięciokrotności okresu półtrwania leku, w zależności od tego, który okres jest krótszy, przed Dniem 1 Cyklu 1.
- Stosowanie kortykosteroidów systemowych lub leczenie innymi systemowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym, między innymi, prednizonem, deksametazonem, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i lekami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów [anty-TNF]) w ciągu 2 tygodni przed Dniem 1 Cyklu 1 lub przewidywana konieczność leczenia systemowymi lekami immunosupresyjnymi w okresie badania  
Do badania można włączyć pacjentów, którzy przyjmowali docelowo systemowe leki immunosupresyjne w niewielkiej dawce (np. pojedyncza dawka deksametazonu na mdłości), po poprzedniej konsultacji i wydaniu zgody przez Monitora Medycznego.  
Dopuszczalne jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów, glikokortykoidów w dawkach fizjologicznych w terapii zastępczej (tj. przy niedoczynności nadnerczy) i mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu).

**Kryteria włączenia dodatkowe:**

- Podpisanie Formularza Świadomej Zgody (Proces podpisywania zgody odbywa się w ośrodku badawczym)
- Zdolność do przestrzegania procedur badania, w ocenie badacza
- Odpowiednia czynność wątroby i kluczowych narządów, określona na podstawie następujących wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w okresie 28 dni przed pierwszym przyjęciem leczenia w ramach badania:  
ANC  $\geq$  1500 komórek/ $\mu$ l (bez wspomaganie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów w okresie 2 tygodni przed Dniem 1 Cyklu 1)  
Białe krwinki  $>$  2500 komórek/ $\mu$ l  
Limfocyty  $\geq$  300 komórek/ $\mu$ l  
Płytki krwi  $\geq$  100 000 komórek/ $\mu$ l (bez transfuzji w ciągu 2 tygodni przed Dniem 1 Cyklu 1)  
Hemoglobina  $\geq$  9,0 g/dl  
W tym przypadku transfuzja jest dopuszczalna.  
Pacjenci z jedną nerką lub przewlekłą chorobą nerek z niedoborem erytropoetyny mogą przyjmować leki stymulujące produkcję erytropoetyny.  
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  $\leq$  5 x górna granica normy  
Pacjenci z dokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza zasadowa  $\leq$  5 x górna granica normy  
Bilirubina w surowicy  $\leq$  1,5 x górna granica normy  
Do badania kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem zespołem Gilberta i stężeniem bilirubiny w surowicy  $\leq$  3 x górna granica normy.  
PTT/aPTT  $\leq$  1,5 x górna granica normy  
PT  $\leq$  1,5 x górna granica normy lub INR  $<$  1,7  
Dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia przeciwzakrzepowego; pacjenci leczeni przeciwzakrzepowo powinni przyjmować antykoagulanty w stałej dawce.

Klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min (na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta)

Wapń w surowicy  $\leq 3$  mmol/l

U pacjentów ze stężeniem albuminy w surowicy  $< 40$  g/l skorygowany poziom wapnia w surowicy musi wynosić  $\leq$  górna granica normy

- W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę: zgoda na pozostanie w abstynencji (powstrzymanie się od heteroseksualnego stosunku płciowego) lub stosowanie metod antykoncepcji o wskaźniku nieplanowanych poczęć  $< 1\%$  rocznie, przez okres leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki karboplatyny, cisplatyny lub gemcytabiny lub przez 5 miesięcy od ostatniej dawki atezolizumabu.

Uważa się, że kobieta jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli znajduje się w okresie po pierwszej miesiączce, nie jest w okresie pomenopauzalnym (brak miesiączki przez  $\geq 12$  kolejnych miesięcy bez wykrytej innej przyczyny niż menopauza) i jeśli nie była poddana sterylizacji chirurgicznej (usunięcie jajników i/lub macicy).

Przykłady metod antykoncepcji o wskaźniku nieplanowanych poczęć  $< 1\%$  rocznie obejmują: obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację mężczyzn, właściwie i regularnie stosowane hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, systemy wewnątrzmaciczne uwalniające hormony i miedziane wkładki wewnątrzmaciczne.

Skuteczność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwyczajowego stylu życia pacjentki. Abstynencja okresowa (np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji.

- W przypadku mężczyzn: zgoda na pozostanie w abstynencji (powstrzymanie się od heteroseksualnego stosunku płciowego) lub stosowanie metod antykoncepcji oraz zgoda na nieoddawanie nasienia, jak opisano poniżej:

Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, muszą wyrazić zgodę na pozostanie w abstynencji lub stosowanie prezerwatywy i dodatkowej metody antykoncepcyjnej, które razem zapewniają wskaźnik nieplanowanych poczęć  $< 1\%$  rocznie przez okres leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki karboplatyny i/lub gemcytabiny i/lub cisplatyny. Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia w tym samym okresie.

Skuteczność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwyczajowego stylu życia pacjenta. Abstynencja okresowa (np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji.

**Faza badania:** Faza III

**Tagi:** Brak danych