

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:** COO40016- RANDOMIZOWANE, PODWÓJNIE ZAŚLEPIONE, KONTROLOWANE PLACEBO BADANIE FAZY III, IPATASERTIBU W SKOJARZENIU Z PAKLITAKSEM W LECZENIU PACJENTÓW Z MUTACJAMI PIK3CA/AKT1/PTEN W MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM, POTRÓJNIE NEGATYWNYM RAKIEM PIERSI LUB HORMONOZALEŻNYM, HER2-NEGATYWNYM RAKIEM PIERSI

**Status badania:**

**Planowana data rozpoczęcia rekrutacji w Polsce:** 01.02.2018

**Planowana data zakończenia rekrutacji:** 16.02.2019

**Opis:** Protokół obejmuje dwa badania (kohorty), złożone z różnych populacji pacjentów, które dokonają niezależnej oceny bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki ipatasertibu w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z placebo z paklitakselem u pacjentów z guzami z mutacjami PIK3CA/AKT1/PTEN. W jednej kohorcie zastosowane zostanie leczenie pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), zaś w drugiej kohorcie zastosowana zostanie pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym (bez receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) z obecnością receptorów hormonalnych (HR+/HER2-), którzy nie są dobrymi kandydatami do hormonoterapii.

**Obszar terapeutyczny:** rak piersi

**Badana substancja czynna:**

- Ipatasertib

**Kryteria włączenia:**

- Wynik 0 lub 1 w Skali sprawności (PS) wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG)
- Przewidywany okres przeżycia co najmniej 6 miesięcy
- Histologicznie udokumentowany rak TNBC lub gruczolakorak piersi HR+/HER2-, który jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy oraz nie kwalifikuje się do wycięcia z zamiarem wyeliminowania choroby nowotworowej
- Choroba mierzalna według kryteriów wersji 1.1 RECIST
- Przekazanie bloczka z tkanką guza utrwaloną w formalinie i zatopioną w parafinie (FFPE) lub co najmniej 20 świeżo ściętych, niebarwionych skrawków seryjnych guza z najnowszej pobranej tkanki guza do centralnej analizy molekularnej (obowiązkowe testy NGS pod kątem kryterium włączenia [obecność mutacji PIK3CA/AKT1/PTEN] oraz do innych, zalecanych w protokole ocen drugorzędowych i eksploracyjnych). Próbkę cytologiczną lub FNA nie będą przyjmowane. Tkanka guza z przerzutów do kości, która ulega dekalcyfikacji nie będzie przyjmowana
- Wiążące wyniki potwierdzające obecność mutacji PIK3CA/AKT1/PTEN w tkance guza (oznaczenie w laboratorium centralnym)
- Kobiety zdolne do posiadania dzieci: W przypadku kobiet zdolnych do posiadania dzieci:

zobowiązanie do abstynencji seksualnej (nieodbywania heteroseksualnych stosunków płciowych) lub stosowania metod antykoncepcji gwarantujących wskaźnik niepowodzenia na poziomie  $< 1\%$  rocznie w okresie leczenia i przed co najmniej 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki ipatasertibu/placebo oraz 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki paklitakselu, w zależności od tego, co nastąpi później

- Mężczyźni: zobowiązanie do abstynencji seksualnej (nieodbywania heteroseksualnych stosunków płciowych) lub stosowanie następujących metod antykoncepcji, a także zgoda na nieoddawanie nasienia, zgodnie z poniższym opisem:
  - Mężczyźni, których partnerki są zdolne do posiadania dzieci: zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatywy wraz z dodatkową metodą antykoncepcji, co łącznie pozwoli uzyskać wskaźnik nieplanowanych poczęć  $< 1\%$  rocznie podczas okresu leczenia oraz przez 28 dni po ostatniej dawce ipatasertibu lub 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku, w zależności od tego, co nastąpi później. W tym samym okresie mężczyźni nie mogą być dawcami nasienia.
  - Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zachować abstynencję seksualną lub stosować prezerwatywy w okresie leczenia i przed co najmniej 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki ipatasertibu/placebo oraz 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki paklitakselu, w zależności od tego, co nastąpi później, aby uniknąć ekspozycji płodu na lek.

#### **Kryteria wyłączenia:**

- Niezdolność do spełniania warunków procedur w badaniu i okresie obserwacji
- W wywiadzie zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenie, które zakłócałoby wchłanianie jelitowe lub powodowało niezdolność lub niechęć do połykania tabletek
- Aktywne zakażenie wymagające antybiotykoterapii
- Stwierdzone zakażenie wirusem HIV
- Stwierdzona, istotnie kliniczna przebyta choroba wątroby odpowiadająca klasie B lub C w skali Childa Pugh'a, w tym aktywne zapalenie wątroby spowodowane zakażeniem wirusowym lub innym czynnikiem (np. wynik potwierdzający obecność HBsAg lub przeciwciał HCV w badaniu przesiewowym), nadużywanie alkoholu i narkotyków, lub marskość wątroby
- Poważny zabieg chirurgiczny, biopsja otwarta lub istotne uszkodzenie urazowe w okresie 28 dni poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1 bądź prognozowana konieczność przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego w okresie badania
- Ciąża, karmienie piersią lub plan zajścia w ciążę w trakcie badania lub w okresie 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki ipatasertibu/placebo oraz w okresie 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki paklitakselu, w zależności od tego, co nastąpi później
- Niewydolność serca klasy II, III lub IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 50\%$ ; lub aktywna arytmia komorowa wymagająca leczenia farmakologicznego
- Obecna nieustabilizowana dławica piersiowa lub przebyty zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1
- Wrodzony zespół długiego QT lub przesiewowy odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF)  $> 480$  milisekund
- Nieprawidłowy wynik EKG, w wywiadzie lub aktualny, który zdaniem badacza jest klinicznie istotny, w tym pełny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca drugiego lub trzeciego stopnia, lub oznaki przebytego zawału mięśnia sercowego
- Konieczność przewlekłego stosowania terapii kortykosteroidowej w dawce  $\geq 10$  mg prednizonu dziennej lub równoważnej dawki innych kortykosteroidów przeciwzapalnych bądź leków immunosupresyjnych z powodu choroby przewlekłej

- Stosowanie zatwierdzonej lub badanej terapii przeciwnowotworowej w okresie 14 dni poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1
- Wszelkie inne choroby, dysfunkcje metaboliczne, wyniki badań przedmiotowych lub klinicznych badań laboratoryjnych, które zdaniem badacza stanowią uzasadnienie podejrzenia choroby lub zaburzenia będącej/-ego przeciwwskazaniem do zastosowania badanego leku lub mogącej/-ego zakłócić interpretację wyników bądź sprawić, że pacjent będzie narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia
- Przerzuty do mózgu lub rdzenia kręgowego, w wywiadzie lub stwierdzone obecnie, potwierdzone w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) w okresie przesiewowym lub we wcześniejszych ocenach radiologicznych
- Klinicznie istotna toksyczność utrzymująca się po wcześniejszej terapii, oprócz alopecji i neuropatii obwodowej stopnia 1
- Wcześniejsza chemioterapia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBS lub gruczolakoraka piersi typu HR+/HER2-
  - Pacjenci mogli otrzymać wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię i/lub radioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka piersi, pod warunkiem że wszystkie zabiegi zakończyły się  $\geq 12$  miesięcy przed dniem nawrotu choroby.
  - Pacjenci z TNBC nie mogli otrzymać wcześniej terapii ogólnoustrojowej z powodu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC, w tym chemioterapii, inhibitorów immunologicznego punktu kontroli ani czynników celowanych.
- W przypadku pacjentów z rakiem piersi typu HR+/HER2- nie należy traktować hormonoterapii (stosowanej jako monoterapia lub w skojarzeniu z zatwierdzoną terapią celowaną, taką jak inhibitory CDK4/6 lub ewerolimus) jako odpowiedniej opcji leczenia zgodnie z lokalnymi wytycznymi klinicznymi
- Pacjenci, którzy otrzymali radioterapię paliatywną kierowaną na kończyny bądź głowę (np. przerzuty do kości) w celu opanowania bólu i których ostatni zabieg odbył się 14 dni przed Dniem 1 Cyklu 1 mogą zostać włączeni do badania po ustąpieniu wszystkich ostrych, odwracalnych skutków leczenia (np. do stopnia 1 lub całkowitego ustąpienia przed włączeniem do badania)
- Nieopanowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze
- Nieopanowany ból związany z guzem
- Nieopanowana hiperkalcemia (wapń zjonizowany  $> 1,5$  mmol/l, wapń  $> 12$  mg/dl, lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy  $> 12$  GGN) lub objawowa hiperkalcemia wymagająca stałego stosowania leczenia bisfosfonianami
- Nowotwory złośliwe inne niż rak piersi w okresie 5 lat poprzedzających Dzień 1 Cyklu 1, poza odpowiednio leczonym rakiem szyjki macicy in situ, rakiem skóry innym niż czerniak złośliwy lub rak macicy w stadium I
- Cukrzyca typu 1 lub typu 2 wymagająca leczenia insuliną w wywiadzie
  - Pacjenci stosujący stabilną dawkę doustnego leku przeciwcukrzycowego  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu mogą zostać do niego włączeni
- Nieopanowana lub nieleczona hipercholesterolemia lub hiperglicydemia stopnia  $\geq 2$
- Przebyte lub aktywne nieswoiste zapalenie jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) lub aktywne zapalenie jelit (np. zapalenie uchyłków)
- Choroba płuc: zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, włóknienie torbielowate, aspergiloza, aktywna gruźlica lub przebyte zakażenia oportunistyczne (pneumocystoza lub zapalenie płuc wywołane CMV)
- Leczenie mocnymi inhibitorami CYP3A lub mocnymi induktorami CYP3A w okresie 2 tygodni lub 5

okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem

- Wcześniejsze leczenie inhibitorem Akt
  - Należy zwrócić uwagę, że dozwolone są wcześniejsze terapie inhibitorami PI3K lub mTOR
- Stwierdzona nadwrażliwość lub przeciwwskazanie do stosowania dowolnych składników leków w badaniu, w tym substancję pomocniczą w preparacie paklitakselu, rycynowy glicerol makrogolu
- Neuropatia obwodowa stopnia  $\geq 2$

**Kryteria włączenia dodatkowe:**

- Podpisanie Formularza/-y Świadomej Zgody (proces otrzymywania od pacjenta jego świadomej zgody na udział w badaniu będzie przeprowadzony w ośrodku badawczym)
- Kobiety, mężczyźni w wieku  $\geq 18$  lat w chwili podpisania świadomej zgody
- Dostateczna czynność hematologiczna i narządowa w okresie 14 dni przed pierwszym podaniem leku w badaniu w Dniu 1 Cyklu 1, definiowana w następujący sposób:
  - neutrofile (ANC)  $\geq 1500/\mu\text{g}$
  - hemoglobina  $\geq 9$  g/dl
  - płytki krwi  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$
  - albumina w surowicy  $\geq 3$  g/dl
  - bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  x górna granica normy (GGN), z następującym wyjątkiem:  
Do badania kwalifikują się pacjenci z rozpoznanym zespołem Gilberta i stężeniem bilirubiny w surowicy  $\leq 3$  x GGN.
  - AST i ALT  $\leq 2,5$  x GGN z następującym wyjątkiem:  
Poziom AST i ALT u pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości może wynosić  $\leq 5$  x GGN.
  - ALP  $\leq 2$  x GGN z następującymi wyjątkami:  
u pacjentów ze stwierdzonym przerzutem do wątroby poziom ALP może wynosić  $\leq 5$  x GGN  
u pacjentów ze stwierdzonym przerzutem do kości poziom ALP może wynosić  $\leq 7$  x GGN
  - PTT (lub aPTT) i INR  $\leq 1,5$  x GGN (nie dotyczy pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe)  
Poziom PTT (lub aPTT) u pacjentów otrzymujących heparynę powinien wynosić między 1,5 a 2,5 x GGN (lub tyle, ile wynosił u danego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia heparyną). Poziom INR u pacjentów, którzy przyjmują pochodne kumaryny powinien wynosić od 2,0 do 3,0, na podstawie dwóch pomiarów wykonanych kolejno po sobie w odstępie 1-4 dni.
  - Kreatynina w surowicy  $< 1,5$  x GGN lub klirens kreatyniny  $\geq 50$  ml/min na podstawie eGRF według wzoru Cockrofta-Gaulta
  - Glukoza całkowita w surowicy na czczo  $\leq 150$  mg/dl i HbA1C  $\leq 7,5\%$

**Faza badania:** Faza III**Tagi:**

- IPATunity130