

Study code: EDEN P.I. dott. Ceresoli G.L.

TITOLO DELLO STUDIO: Studio randomizzato di fase III, in aperto, di Nivolumab somministrato come terapia di mantenimento precoce versus Nivolumab somministrato.

DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:
31/01/2018

DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO: 2022

FASE DELLO STUDIO: Fase III

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa in stadio IIB/IV o recidivato, non in progressione dopo una chemioterapia di 1° linea a base di platino.

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivo primario:

Confrontare il trattamento di mantenimento precoce con Nivolumab verso la sola BSC e il Nivolumab ritardato alla 2° linea di trattamento in termini di sopravvivenza globale (OS) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccolo cellule (NSCLC) ad istologia squamosa e non in progressione dopo una chemioterapia standard di 1° linea di base di platino.

Obiettivi secondari:

- Confrontare Nivolumab con l'attuale standard di cura (BSC) in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS).
- Confrontare Nivolumab con l'attuale standard di cura (BSC) in termini di sopravvivenza libera da progressione dall'inizio del trattamento di induzione (PFSind).
- Confrontare Nivolumab con l'attuale standard di cura (BSC) in termini di tempo al fallimento dal trattamento (TTF).
- Confrontare Nivolumab con l'attuale standard di cura (BSC) in termini di sopravvivenza globale dall'inizio del trattamento di induzione (OSind).

DISEGNO DELLO STUDIO:

Studio randomizzato di fase III, in aperto, a due bracci.

I pazienti saranno randomizzati con rapporto 1:1 ad uno dei due bracci di trattamento: Nivolumab come trattamento di mantenimento precoce o la miglior terapia di supporto (BSC).

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:

- Diagnosi di conferma (citologica e/o istologica) di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa.
- Soggetti con diagnosi confermata (alla citologia e/o alla istologia) di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa in stadio IIB-IV o recidivato in risposta parziale (PR), completa (CR) o in stabilità di malattia (SD), in accordo a Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versione 1.1, dopo 4-6 cicli di chemioterapia standard di 1° linea a base di platino (cisplatino o carboplatino in combinazione con paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, gemcitabina o vinorelbina).

- Soggetti di sesso maschile o femminile di età ≥ 18 anni.
- Aspettativa di vita ≥ 12 settimane.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) pari a 0,1 o 2.
- I pazienti devono aver completato l'ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino entro le 8 settimane precedenti alla randomizzazione e devono essere stati sottoposti ad una rivalutazione radiologica della malattia entro le 4 settimane precedenti.
- Pazienti che presentano metastasi cerebrali trattate, con lesioni stabili per almeno 4 settimane e che non necessitano di terapia steroidea o in trattamento a dosi stabili (≤ 10 mg di prednisone o di steroide equivalente) sono inducibili nello studio. La radioterapia deve essere stata completata almeno nei 14 giorni precedenti la randomizzazione e i pazienti devono aver recuperato da possibili eventi correlati alla radioterapia ad un grado < 1 (fatta eccezione per l'alopecia).
- Soggetti di sesso maschile: anche se chirurgicamente sterili (ad esempio, postvasectomia) devono accettare di praticare un efficace metodo contraccettivo di barriera, con tasso di fallimento $< 1\%$ per anno, durante l'intero periodo di trattamento in studio e per un periodo di 31 settimane dopo l'ultima dose somministrata del farmaco in studio, o devono praticare astinenza sessuale, se ciò è in linea con lo stile di vita usuale e le scelte del soggetto.
- I parametri ematochimici allo screening devono rispettare tutti i seguenti criteri e dovranno essere ottenuti entro i 14 giorni precedenti alla randomizzazione:
 - Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, conta piastrinica $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ed emoglobina ≥ 9 g/dL;
 - Valori sierici di bilirubina totale ≤ 1.5 volte x limite superiore dei valori di normalità (ULN) secondo il laboratorio locale, fatta eccezione per i soggetti con sindrome di Gilbert, i quali possono avere valori di bilirubina totale < 3.0 mg/dL;
 - Valori sierici di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato amino transferasi (AST) ≤ 3 x limite superiore dei valori di normalità (ULN) secondo il laboratorio locale (≤ 5 in presenza di metastasi epatiche)
 - Valori sierici di creatinina ≤ 1.5 x limite superiore dei valori di normalità (ULN) secondo il laboratorio locale, o una clearance stimata della creatinina ≥ 30 mL/minuto per pazienti con livelli sierici di creatinina al di sopra dei limiti del laboratorio locale (se si usa la formula di Cockcroft-Gault).
- Condizioni cliniche stabili, inclusa assenza di riattivazioni di malattie croniche, infezioni severe, o interventi di chirurgia maggiore entro le 4 settimane precedenti alla randomizzazione, e altre condizioni mediche segnalate tra i criteri di inclusione/esclusione.
- Recupero delle tossicità (ad esempio tossicità di grado ≤ 1) da precedenti trattamenti oncologici, fatta eccezione per l'alopecia.
- Capacità di comprendere ed effettuare tutto ciò che il protocollo richiede.
- Il paziente o il rappresentante legale dello stesso deve essere capace di fornire il consenso informato scritto. Il consenso volontario scritto deve essere dato prima di procedere a qualsiasi procedura correlata allo studio che non fa parte della normale pratica clinica, con la

capacità di comprendere la possibilità che il paziente stesso ha di ritirare il consenso in qualsiasi momento senza pregiudicare le future cure mediche.

PRINCIPALI CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Precedente trattamento con Nivolumab o qualsiasi altro agente immunoterapico (anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4, o qualunque altro anticorpo o farmaco che specificamente ha come bersaglio la costimolazione delle cellule T o altri bersagli quali le vie di segnale riguardanti l'immune checkpoint).
- Pazienti con evidenza di progressione di malattia dopo 4-6 cicli di chemioterapia di 1° linea a base di platino o che hanno ricevuto un trattamento di 1° linea non a base di platino.
- Soggetti con malattia autoimmune in fase attiva, nota o sospetta. Soggetti con diabete mellito tipo I; ipotiroidismo richiedente solo terapia sostitutiva; malattie della cute, quali vitiligine, psoriasi o alopecia, che non richiedono trattamenti sistemici; o condizioni per le quali non ci si attende il ricorso a trattamenti sistemici in assenza di eventi esterni scatenanti sono arruolabili all'interno dello studio. Soggetti con una condizione che richiede un trattamento sistemico o con corticosteroidi (> 10 mg di prednisone al giorno o di farmaci equivalenti) o altri trattamenti immunosoppressivi entro i precedenti 14 giorni dalla randomizzazione. Corticosteroidi per uso topico, oculare, intra-articolare, intranasale e per via inalatoria (con minimo assorbimento sistemico) sono consentiti. Dosi di prednisone > 10 mg o di equivalente steroide usato come terapia sostitutiva nell'insufficienza corticoadrenale sono consentite in assenza di malattie autoimmuni attive. Un breve ciclo di corticosteroidi usati come profilassi (es. per allergia a mezzo di contrasto) o per il trattamento di condizioni mediche di tipo non-autoimmune (ad esempio, reazioni di ipersensibilità ritardata da allergeni da contatto) è consentito.
- Pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche e/o in progressione o con carcinomi meningei. Soggetti con metastasi cerebrali sono eleggibili nel caso in cui le metastasi siano state trattate e non ci sia evidenza di progressione alla risonanza magnetica (MRI) o alla tomografia computerizzata (CT) (per un minimo di 4 settimane o più) dopo il completamento del trattamento radiante ed entro i 28 giorni precedenti alla prima somministrazione di nivolumab.
- Inoltre, i soggetti non devono essere in trattamento con steroide o, se sotto steroide, a dosi stabili o decrescenti di 10 mg di prednisone o equivalente.
- Poiché esiste un rischio potenziale di tossicità epatica correlata a Nivolumab in monoterapia o in combinazione con altri farmaci, qualunque farmaco potenzialmente epatotossico dovrebbe essere usato con molta cautela in pazienti trattati con un regime di trattamento contenente nivolumab.
- Soggetti con precedenti neoplasie (fatta eccezione per tumori della cute di tipo non-melanoma e i seguenti carcinomi in situ: vescica, stomaco, colon, cervice, melanoma, o mammella) sono esclusi a meno che una remissione completa è stata ottenuta almeno nei due anni precedenti all'ingresso nello studio e nessuna ulteriore terapia è richiesta o sia da anticipare durante il periodo di studio.
- Qualsiasi comorbidità o tossicità non risolta che potrebbe precludere la somministrazione di Nivolumab.

- Qualsiasi condizione medica, verificatasi entro i sei mesi precedenti alla somministrazione della prima dose di Nivolumab, che sia considerata rilevante dallo sperimentatore. La fibrillazione atriale cronica in trattamento stabile con anticoagulante e consentita. I pazienti portatori di pacemaker possono essere arruolati all'interno dello studio dopo discussione con il Referente clinico dello studio.
- Infezioni che richiedono terapie antibiotiche per via endovenosa o altre infezioni severe nei precedenti 14 giorni la somministrazione della prima dose del farmaco in studio.
- Per i soggetti di sesso femminile: test sierologico di gravidanza positivo, stato di gravidanza e di allattamento.
- Chirurgia entro le 4 settimane (o 2 settimane per interventi di chirurgia minore) precedenti l'arruolamento nello studio, in presenza di una mancanza del completo recupero delle condizioni precedenti o in assenza di una condizione clinica stabile. L'inserzione di cateteri vascolari e consentita.
- Soggetti con malattia polmonare interstiziale (ILD) sintomatica o che può interferire con il riscontro o la gestione di una sospetta tossicità polmonare correlata al farmaco.
- Nota positività al test per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).
- Qualsiasi test positivo per virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV), indicativo di infezione acuta o cronica.
- Riluttanza o incapacità ad essere complianti con le procedure previste dal protocollo o a cooperare pienamente con lo sperimentatore e con lo staff facente parte della sperimentazione.