

Study code: TAIL-MO39171 P.I. dott. Ceresoli G.L.

TITOLO DELLO STUDIO: Studio di fase III/IV multicentrico, a singolo braccio di trattamento, volto a valutare la sicurezza a lungo termini e l'efficacia di atezolizumab (decentri) in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico precedentemente trattati.

DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:
16/01/2018

DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO:

FASE DELLO STUDIO: Fase III

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb o IV andati incontro a progressione dopo chemioterapia sistemica standard (anche somministrata in associazione con un trattamento anti-PD-1 o dopo ionoterapia anti-PD-1).

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivo primario:

Valutare la sicurezza a lungo termine di atezolizumab in pazienti pretrattati affetti da NSCLC in stadio avanzato.

Obiettivi secondari:

Valutare l'efficacia di atezolizumab in pazienti pretrattati affetti da NSCLC in stadio avanzato.

DISEGNO DELLO STUDIO:

E' uno studio di fase III/IV, multicentrico e a braccio singolo.

Lo studio sarà costituito da un periodo di screening (dal Giorno -28 al Giorno -1), un periodo di trattamento, una visita di interruzione del trattamento ≤ 30 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio e un periodo di follow-up. Il Giorno 1 (basale) corrisponderà al primo giorno in cui al paziente verrà somministrato atezolizumab. Secondo le previsioni, la sperimentazione arruolerà 600 pazienti presso 140 centri in tutto il mondo.

I pazienti arruolati saranno trattati con atezolizumab a dose fissa da 1200 mg somministrati per via endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (Figura 1). Ciascun ciclo di terapia sarà costituito da 21 giorni (± 3 giorni). Il trattamento con atezolizumab proseguirà fino alla perdita di beneficio clinico valutata dallo sperimentatore, all'insorgenza di tossicità inaccettabile, alla decisione dello sperimentatore o del paziente di interrompere la terapia, o al decesso (a seconda di quale evento si verifichi per primo).

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:

- Età ≥ 18 anni.
- Capacità di rispettare il protocollo dello studio secondo il giudizio dello sperimentatore.

- NSCLC in stadio IIIb o IV documentato dall'esame istologico o citologico andato incontro a progressione dopo chemioterapia sistemica standard (anche somministrata in associazione con un trattamento anti-PD-1 o dopo monoterapia anti-PD-1). Prima di poter essere trattati con atezolizumab, i pazienti nei quali è stata precedentemente osservata una mutazione di EGFR o un oncogene di fusione ALK devono essere stati sottoposti ad una terapia target seguita da una linea di chemioterapia sistemica standard. Nel complesso, ai pazienti non devono essere state somministrate più di due linee di chemioterapia sistemica. Sono ritenuti idonei anche i pazienti che hanno interrotto chemioterapie sistemiche di prima o seconda linea, terapie target o trattamenti anti-PD-1 a causa di intolleranza.
 - La stadiazione dovrà seguire il sistema UICC/AJCC (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer), 7° edizione (Detterbeck *et al.* 2009).
 - La caratterizzazione patologica potrà essere effettuata su campioni tumorali afferenti alla malattia in stadio iniziale. I campioni dovranno tuttavia essere sufficienti per distinguere l'istologia squamosa da quella non squamosa.
 - I regimi chemioterapici verranno conteggiati in base all'intervallo di progressione della malattia e non al numero di agenti o di switch tra agenti (per es. una chemioterapia di prima o seconda linea costituita da diversi cicli con una doppietta a base di platino e una successiva terapia di mantenimento che introduce [o prevede il passaggio a] un nuovo agente chemioterapico senza intervallo di progressione della malattia saranno complessivamente considerate un unico regime chemioterapico).
 - I pazienti che presentano una mutazione sensibilizzante di EGFR precedentemente osservata devono aver manifestato progressione della malattia durante o dopo il trattamento con un inibitore tirosin-chinasico (TKI) di EGFR (erlotinib, gefitinib, ecc.).
 - I pazienti che presentano un oncogene di fusione ALK precedentemente osservato devono aver manifestato progressione della malattia durante o dopo il trattamento con crizotinib, alectinib o un altro inibitore di ALK.
 - Sono ammessi trattamenti pregressi con radioterapia, purché si siano risolti eventuali effetti tossici degli stessi. Il trattamento di associazione radioterapia/chemioterapia rappresenta un unico regime.
 - Se sono trascorsi < 6 mesi tra l'ultima dose somministrata e la data della recidiva, il trattamento di associazione radioterapia/chemioterapia (chemioradioterapia) viene considerato come un solo regime chemioterapico precedente.
 - La chemioterapia adiuvante/neoadiuvante non viene considerata una linea di trattamento.
 - La citoriduzione e gli agenti antitumorali usati per la pleurodesi non sono considerati linee di terapia.

- L'ultima dose della terapia antitumorale sistemica o della terapia target precedente deve essere stata somministrata ≥ 21 giorni prima della randomizzazione. L'unica eccezione a tale regola è rappresentata dalla terapia con TKI approvati per il trattamento del NSCLC, che deve essere stata interrotta ≥ 7 giorni prima del Giorno 1 del Ciclo 1 (l'esame radiologico basale del tumore deve essere stato effettuato dopo l'interruzione della

precedente terapia con TKI; *wash-out* non necessario prima dell'esecuzione dell'indagine di *imaging*).

- Deve essere stata somministrata l'ultima dose della precedente terapia anti-PD-1.
 - Il trattamento con nivolumab e pembrolizumab deve essere stato interrotto rispettivamente ≥ 14 e ≥ 21 giorni prima della randomizzazione nello studio, purché tali agenti non siano stati somministrati nel contesto di una sperimentazione clinica.
- Malattia misurabile secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1 (RECIST v1.1).
- I pazienti con metastasi asintomatiche a carico del SNC (trattate o meno), secondo quanto stabilito mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) durante lo screening e prima della valutazione radiografica, sono ritenuti idonei.
- Performance status secondo l'ECOG pari a 0, 1 o 2 (Appendice 7).
- Aspettativa di vita ≥ 12 settimane.
- Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale, in base ai seguenti risultati di laboratorio ottenuti nelle 2 settimane precedenti al primo trattamento in studio:
 - Conta assoluta dei neutrofili ≥ 1500 cellule/ μl (senza il supporto del fattore stimolante le colonie granulocitarie nelle 2 settimane precedenti al primo trattamento in studio).
 - Conta leucocitaria $> 2500/\mu\text{l}$.
 - Conta linfocitaria $\geq 500/\mu\text{l}$.
 - Conta piastrinica $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (senza trasfusione nelle 2 settimane precedenti al primo trattamento in studio).
 - Emoglobina $\geq 9,0$ g/dl (per soddisfare questo criterio i pazienti potranno essere sottoposti a trasfusioni o a un trattamento eritropoietico).
 - Aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e fosfatasi alcalina $\leq 2,5$ volte il limite superiore della norma (ULN), fatte salve le seguenti eccezioni:
 - Pazienti con metastasi epatiche documentate: AST e/o ALT ≤ 5 volte l'ULN.
 - Pazienti con metastasi epatiche od ossee documentate: fosfatasi alcalina ≤ 5 volte l'ULN.
 - Bilirubina sierica $\leq 1,5$ volte l'ULN. Potrà essere consentito l'arruolamento di pazienti affetti da malattia di Gilbert nota che presentano livelli di bilirubina sierica ≤ 3 volte l'ULN.
 - Clearance della creatinina calcolata ≥ 15 ml/min (formula di Cockcroft-Gault).
 - – *International normalized ratio* (INR) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) $\leq 1,5$ volte l'ULN. Questo requisito è valido soltanto per i pazienti non sottoposti a trattamento anticoagulante; nei pazienti in terapia anticoagulante, quest'ultima dovrà essere somministrata a dose stabile.
- Nelle donne in età fertile: consenso a praticare l'astinenza dai rapporti eterosessuali o ad adottare metodi contraccettivi che garantiscano un tasso di insuccesso $< 1\%$ all'anno durante

il periodo di trattamento e per almeno 5 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di atezolizumab.

- Con “in età fertile” si intendono donne in cui è già comparso il menarca ma che non sono ancora in stato postmenopausale (≥ 12 mesi consecutivi di amenorrea senza identificazione di cause diverse dalla menopausa) e che non si sono sottoposte a sterilizzazione chirurgica (asportazione delle ovaie e/o dell'utero).
 - Esempi di metodi anticoncezionali con tasso di insuccesso $\leq 1\%$ all'anno includono chiusura bilaterale delle tube, vasectomia, uso consolidato e appropriato di contraccettivi ormonali che inibiscono l'ovulazione e dispositivi intrauterini a rilascio di ormoni e in rame.
 - L'affidabilità dell'astinenza deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e abituale della paziente.
 - L'astinenza periodica (per es. metodo del calendario, dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulazione) e il coito interrotto non sono ritenuti metodi contraccettivi accettabili.
- Tutte le tossicità acute imputabili a terapie precedenti, ad eccezione dell'alopecia e delle tossicità correlate a terapie anti-PD-1 pregresse, devono essersi risolte (ossia almeno miglioramento al Grado 1).

PRINCIPALI CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Metastasi sintomatiche a carico dell'SNC.
- Compressione del midollo spinale non definitivamente trattata con chirurgia e/o radioterapia, oppure diagnosticata e trattata in precedenza senza evidenze di malattia clinicamente stabile per ≥ 2 settimane prima della randomizzazione.
- Malattia leptomeningea.
- Versamento pericardico o ascite non controllati, che necessitano di procedure ricorrenti di drenaggio.
- Gravidanza o allattamento, o intenzione di iniziare una gravidanza durante lo studio.
 - Le donne non in stato postmenopausale (ossia ≥ 12 mesi di amenorrea non indotta da farmaci) o non sottoposte a sterilizzazione chirurgica devono ottenere un risultato negativo al test di gravidanza sul siero nelle 2 settimane precedenti all'inizio del trattamento con il farmaco in studio.
- Evidenza di malattia concomitante significativa non controllata che potrebbe interferire con l'aderenza al protocollo, ivi inclusa epatopatia significativa (quale cirrosi, disturbo convulsivo maggiore non controllato o sindrome della vena cava superiore).

- Cardiovasculopatia significativa, quale malattia cardiaca di classe \geq III secondo i criteri della New York Heart Association, infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti, aritmie instabili o angina instabile.
 - I pazienti affetti da coronaropatia arteriosa nota o con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $<$ 50% dovranno essere sottoposti a un regime medico stabile che risulti ottimizzato a giudizio del medico curante o, laddove appropriato, d'intesa con un cardiologo.
- Patologia renale significativa che necessita di dialisi o indicazione per trapianto di rene.
- Trattamento con qualsiasi altro agente sperimentale o partecipazione a un altro studio clinico con intento terapeutico nei 28 giorni precedenti all'inizio del trattamento in studio.
- Procedura chirurgica maggiore nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento in studio o necessità prevista di una procedura chirurgica maggiore nel corso dello studio per ragioni diverse dalla diagnosi.
- Incapacità di comprendere la o le lingue locali in cui sono disponibili i questionari EORTC QLQ-LC13 ed EuroQol EQ-5D-5L (cfr. Appendice 4 per le versioni in inglese).
- Anamnesi positiva per reazioni allergiche o anafilattiche severe, oppure altre reazioni di ipersensibilità agli anticorpi chimerici o umanizzati, o alle proteine di fusione.
- Ipersensibilità o allergia nota ai biofarmaci prodotti a partire da cellule ovariche di criceto cinese o a uno qualsiasi dei componenti della formulazione di atezolizumab.
- È ammessa un'anamnesi positiva per malattia autoimmune (Appendice 5) purché controllata e in trattamento stabile (medesima terapia e stessa dose) nelle ultime 12 settimane, fatte salve le seguenti eccezioni:
 - Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con abatacept o belatacept, a meno che la terapia non sia stata interrotta per $>$ 8 settimane.
 - Pazienti con anamnesi positiva per eventi immunocorrelati gravi o potenzialmente letali.
 - Al momento dell'ingresso nello studio è ammessa non più di 1 malattia autoimmune concomitante, a meno che una di esse non risponda ai seguenti requisiti:
 - Ipotiroidismo autoimmune trattato mediante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei a dose stabile.
 - Diabete mellito di tipo I controllato trattato con regime insulinico a dose stabile.
 - Anamnesi positiva per patologie quali malattia atopica o artralgie infantili, ove sussista un basso sospetto clinico di malattia autoimmune. Inoltre, le manifestazioni autoimmuni transitorie di malattie infettive acute risoltesi con il trattamento dell'agente infettivo non sono oggetto di esclusione (per es. artrite di Lyme acuta).
- Precedente trapianto allogenico di cellule staminali o di organi solidi.
- Anamnesi positiva per fibrosi polmonare idiopatica, tra cui polmonite, polmonite indotta da farmaci, polmonite in organizzazione (ossia bronchiolite obliterante, polmonite criptogenica

- organizzata) o evidenza di polmonite attiva alla tomografia computerizzata (TC) del torace allo screening.
- È ammessa un'anamnesi positiva per polmonite da raggi nel campo di irradiazione (fibrosi).
 - Positività nota per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
 - In assenza di segni e sintomi clinici indicanti infezione da HIV, non è necessario effettuare il test.
 - I pazienti con anamnesi positiva o sintomi di HIV sono ritenuti idonei soltanto in caso di test sierologici negativi.
 - Tubercolosi attiva.
 - Somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento in studio.
 - I vaccini antinfluenzali devono essere somministrati esclusivamente durante la stagione influenzale (per es. all'incirca da ottobre a marzo nell'emisfero boreale).
 - I pazienti non devono sottoporsi a vaccinazioni con vaccini antinfluenzali vivi attenuati (per es. FluMist®) nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento in studio né in altri momenti durante la ricerca.
 - Trattamento precedente con agonisti di CD137 o terapie che bloccano i checkpoint immunitari diverse dalle terapie anti-PD-1, tra cui anticorpi terapeutici anti-CTLA-4 e anti-PD-L1.
 - I pazienti sottoposti a precedente trattamento con anticorpi anti-CTLA-4 potranno essere arruolati a condizione che siano trascorse almeno 5 emivite (circa 75 giorni) tra la somministrazione dell'ultima dose di anticorpi anti-CTLA-4 e la prima dose di atezolizumab, e in assenza di anamnesi positiva per effetti avversi severi immunomediati causati dagli anticorpi anti-CTLA-4 (grado 3 o 4 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute [NCI CTCAE]).
 - Trattamento con immunostimolanti sistemici (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, interferoni o interleuchina-2) nelle 4 settimane o nelle cinque emivite del farmaco (qualora queste ultime abbiano durata superiore) precedenti all'inizio del trattamento in studio.
 - È ammesso l'uso pregresso di vaccini antitumorali e immunoterapia cellulare.
 - Specificatamente nei pazienti senza malattia autoimmune: trattamento con corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori sistemici (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, prednisone, desametasone, ciclofosfamide, azatioprina, metotressato, talidomide e agenti anti-fattore di necrosi tumorale [anti-TNF]) nelle 2 settimane precedenti alla randomizzazione o necessità prevista di immunosoppressori sistemici durante la sperimentazione.

- L'uso di prednisone a una dose (o dose equivalente) ≤ 20 mg/giorno nei pazienti con metastasi a carico dell'SNC è ritenuto accettabile.
- L'utilizzo cronico di prednisone o equivalente deve essere discusso con il Medical Monitor.
- È ammesso l'uso di corticosteroidi per via inalatoria per broncopneumopatia cronica ostruttiva, di mineralcorticoidi (per es. fludrocortisone) nei pazienti con ipotensione ortostatica, di corticosteroidi supplementari a basse dosi per insufficienza surrenale e di steroidi topici per malattie cutanee.