

Karta badania

Numer protokołu: CA2390004

Badanie Adagrasibu w połączeniu z Pembrolizumabem i Chemioterapią vs. Placebo w połączeniu z Pembrolizumabem i Chemioterapią u uczestników z wcześniej nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu niepłaskonabłonkowym z mutacją KRAS G12C (KRYSTAL-4).

WSKAZANIE: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Kryteria włączenia

Uczestnicy mogą zostać włączeni do badania tylko wtedy, gdy spełniają wszystkie poniższe kryteria:

1) Podpisana pisemna świadoma zgoda

- a) Uczestnicy muszą podpisać i opatrzyć datą formularz pisemnej świadomej zgody (ICF) zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną (IRB/IEC), zgodnie z przepisami regulacyjnymi, lokalnymi i instytucjonalnymi. Formularz ten musi zostać uzyskany przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią rutynowej opieki nad pacjentem.
- b) Uczestnicy muszą być chętni i zdolni do przestrzegania harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych i innych wymagań badania.

2) Typ uczestnika i charakterystyka choroby docelowej

- a) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) typu niepłaskonabłonkowego.
- b) Choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa.
- c) Choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 – co najmniej jedna zmiana.
- d) Brak możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (np. radiochemioterapia lub całkowita resekcja chirurgiczna).
- e) Obecność mutacji KRAS G12C w tkance nowotworowej i/lub ctDNA udokumentowana przez laboratorium zatwierdzone przez Sponsora.
- f) Dowolna ekspresja PD-L1 (0–100%) oznaczona testem VENTANA PD-L1 (SP263), Agilent PD-L1 IHC 22C3 pharmDx lub Agilent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. W przypadku niemożności uzyskania wyniku ilościowego, wyniki nieoceniające mogą być akceptowane za zgodą lekarza nadzorującego badanie, maksymalnie u 10% uczestników.
- g) Reprezentatywna próbka guza (pierwotnego lub przerzutowego, nowa lub archiwalna < 6 miesięcy) powinna być dostępna do przekazania Sponsorowi podczas kwalifikacji lub w ciągu 15 dni roboczych od randomizacji.
- h) Brak wcześniejszego leczenia systemowego w chorobie zaawansowanej/przerzutowej, w tym chemioterapii, immunoterapii, terapii celowanej (EGFR, ALK itp.), terapii biologicznej ani radiochemioterapii.

Uwaga: Dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe lub okołoperacyjne, jeśli zakończyło się ≥ 6 miesięcy przed pierwszą dawką. Radykalna radiochemioterapia (z/bez leczenia podtrzymującego anty-PD[L]-1) jest dozwolona, jeśli ostatnie leczenie systemowe zakończyło się ≥ 6 miesięcy przed kwalifikacją.

- i) Uczestnicy z przerzutami do mózgu mogą być włączeni, również z nieleczonymi zmianami, pod warunkiem że są bezobjawowe i nie wymagają natychmiastowej terapii miejscowej; nielezione zmiany muszą mieć ≤ 20 mm średnicy.

j) Brak przerzutów oponowych ani zmian w pniu mózgu.

k) Status sprawności według ECOG: 0 lub 1.

3) Wiek uczestnika

a) Wiek \geq 18 lat (lub wiek pełnoletności w danym kraju) w momencie podpisania ICF.

4) Status reprodukcyjny

- Uczestnicy w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowani o konieczności zapobiegania ciąży, potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu oraz o ryzyku przeniesienia leku w nasieniu na płód.
- Kobiety muszą wykonać test ciążowy (mocz/serum) o wysokiej czułości przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie badania zgodnie z harmonogramem.
- Kobiety niezdolne do zajścia w ciążę są zwolnione z wymogów antykoncepcji (zgodnie z definicją w załączniku 4).
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie badania i co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce.
- Mężczyźni muszą zawsze stosować prezerwatywy podczas współżycia z kobietami w wieku rozrodczym, także po wazektomii lub jeśli partnerka jest w ciąży/karmi. Zakaz oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce.

Kryteria wyłączenia

1) Schorzenia medyczne

- a) Obecność innych aktywnych mutacji onkogennych (EGFR, ALK, BRAF V600E, HER2, MET ex14, ROS1, RET, NTRK1/2/3) z dostępnym leczeniem standardowym.
- b) Historia innego nowotworu wymagającego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego/skóry lub raka in situ całkowicie wyciętego).
- c) Duża operacja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; radioterapia (poza paliatywną \leq 10 frakcji) w ciągu 2 tygodni.
- d) Niekontrolowane lub ciężkie choroby sercowo-naczyniowe w ostatnich 6 miesiącach (np. zawał, niewydolność serca NYHA III–IV, arytmie zagrażające życiu, wydłużony QTc $>$ 480 ms).
- e) Choroby przewodu pokarmowego powodujące zaburzenia wchłaniania.
- f) Aktywne lub podejrzewane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (z wyjątkami: cukrzyca typu I, niedoczynność tarczycy leczona substytucyjnie, łagodna łuszczyca/witiligo/alopecja).
- g) Leczenie immunosupresyjne lub kortykosteroidami $>$ 10 mg prednizonu/dzień w ciągu 28 dni przed randomizacją (z wyjątkami).
- h) Inne poważne choroby ostre/przewlekłe, zaburzenia psychiczne lub laboratoryjne zwiększające ryzyko udziału w badaniu.

2) Status reprodukcyjny

- Ciąża lub karmienie piersią.

3) Leczenie wcześniejsze lub równoległe

- a) Niezdolność do przestrzegania ograniczeń dotyczących terapii równoległych.
- b) Udział w innym badaniu klinicznym lub leczenie badanym lekiem w ciągu 4 tygodni (lub 5 okresów półtrwania).
- c) Leczenie medycyną alternatywną w ciągu 2 tygodni (z wyjątkiem leczenia wspomagającego).
- d) Konieczność stosowania leków z ryzykiem interakcji (np. substraty CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, inhibitory pompy protonowej, itp.).
- e) Wcześniejsze leczenie celowane w mutację KRAS G12C (np. sotorasib, adagrasib).
- f) Radioterapia płuc >30 Gy w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- g) Szczepienie żywymi/atenuowanymi szczepionkami w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką.
- h) Poważne działania niepożądane związane z wcześniejszą immunoterapią.

4) Wyniki badań laboratoryjnych

- HIV z AIDS w ciągu roku lub CD4 < 350/μL.
- Aktywne zakażenie HBV/HCV (z wyjątkami dla zakażeń wygasłych/leczonych).
- Niewydolność nerek (CrCl < 50 mL/min), szpiku (ANC < $1,5 \times 10^9/L$, Hb < 9 g/dL, PLT < $100 \times 10^9/L$), wątroby (bilirubina > $1,5 \times ULN$, ALT/AST > $3 \times ULN$).

5) Alergie

- Nadwrażliwość na składniki badanego leczenia.
- Historia ciężkich reakcji alergicznych (np. anafilaksja, hepatotoksyczność).

6) Inne kryteria wykluczenia

- a) Osadzeni w więzieniu lub osoby przymusowo pozbawione wolności.
- b) Nadużywanie narkotyków/alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- c) Inne poważne powody medyczne, psychiatryczne lub społeczne.
- d) Uczestnicy z wynikiem testu PD-L1 oznaczonym jako NE/NQ powyżej 10% całej populacji badania.