

ASL BIELLA

Titolo:	FORT05-BEAT Studio randomizzato di fase II di confronto tra atezolizumab versus atezolizumab più bevacizumab come trattamento di prima linea in pazienti con sovraespressione di PD-L1 con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato.
Patologia:	Polmone
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	Fase II
Principali criteri di inclusione:	Un paziente sarà considerato eleggibile nello studio se saranno rispettati tutti i seguenti criteri di inclusione: 1) Diagnosi istologica confermata di NSCLC non squamoso di stadio IV senza evidenza di mutazioni attivanti EGFR o riarrangiamenti di ALK o ROS1. 2) Disponibilità di campione di tessuto tumorale. 3) Evidenza di elevata espressione di PD-L1 rilevata con immunoistochimica ($\geq 50\%$ con 22C3 o SP263 o TC/IC 3 scoring con SP 142). 4) Nessun precedente trattamento chemioterapico. I pazienti che hanno ricevuto, precedente chemioterapia neoadiuvante, adiuvante, radioterapia o chemioradioterapia con intento curativo per la malattia non metastatica, deve aver avuto un intervallo libero da trattamento di almeno 6 mesi dalla randomizzazione dall'ultima dose di chemioterapia e / o radioterapia. 5) Performance status 0-1 (ECOG) 6) Aspettativa di vita > 3 mesi 7) Età ≥ 18 anni. 8) Malattia misurabile in accordo ai criteri RECIST versione 1.1 9) Adeguata funzionalità ematologica e d'organo adeguata, definita dai seguenti risultati di laboratorio ottenuti entro 28 giorni prima della randomizzazione o ANC ≥ 1500 cell/ μL in assenza di supporto del fattore stimolante la colonia di granulociti o Conta piastrinica $\geq 100,000/\mu\text{L}$ senza trasfusione o Emoglobina ≥ 9.0 g/dL. I pazienti possono essere trasfusi per soddisfare questo criterio: o AST, ALT, e fosfatasi alcalina $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, con le seguenti eccezioni:

	i. Pazienti con documentate metastasi epatiche: AST e/o ALT $\leq 5 \times$ ULN ii. Pazienti con documentate metastasi epatiche e osee: fosfatasi alcalina $\leq 5 \times$ ULN. o Bilirubina sierica $\leq 1.25 \times$ ULN o Pazienti con accertata sindrome di Gilbert che hanno livelli di bilirubina sierica ≤ 3 mg/dL possono essere arruolati Clearance della creatinina (CRCL) ≥ 45 mL/min o CRCL calcolata deve essere ≥ 60 mL/min 10) Aderenza del paziente alle procedure di studio. 11) Consenso informato scritto.
Principali criteri di esclusione:	1. Tessuto tumorale non disponibile. 2. Espressione di PD-L1 TPS < 50 % o sconosciuta o non valutabile 3. Pazienti positive alle mutazioni EGFR o riarrangiamenti di ALK or ROS1. 4. Pazienti con istologia squamosa o che abbiano controindicazioni specifiche verso il bevacizumab. 5. Precedente chemioterapia. La chemioterapia adiuvante o neoadiuvante è considerata una linea di terapia se completata meno di 6 mesi prima dell'evidenza di recidiva della malattia. 6. Concomitante radioterapia o chemioterapia. 7. Precedente terapia con qualsiasi inibitore di checkpoint. 8. Donne in gravidanza o in allattamento o che intendano programmare una gravidanza durante lo studio. 9. Metastasi cerebrali sintomatiche; le metastasi cerebrali stabili e asintomatiche sono accettate. 10. Compressione del midollo spinale non trattata in modo definitivo con chirurgia e / o radioterapia o compressione del midollo spinale precedentemente diagnosticata e trattata senza evidenza che la malattia sia stata clinicamente stabile per un periodo superiore a 2 settimane prima della randomizzazione. 11. Meningite neoplastica. 12. Versamento pleurico incontrollato, versamento pericardico o ascite che richiedano procedure di drenaggio ricorrenti (una volta al mese o più frequentemente). I pazienti con cateteri permanenti (ad es. PleurX) sono ammessi. 13. Ipercalcemia incontrollata o sintomatica ($> 1,5$ mmol / L di calcio ionizzato o $\text{Ca} > 12$ mg / dL o calcio sierico corretto $> \text{ULN}$). I pazienti che ricevono denosumab prima della randomizzazione devono essere disposti e idonei a ricevere un bifosfonato durante lo studio. 14. Tumori maligni diversi da NSCLC nei 5 anni precedenti alla randomizzazione, ad eccezione di quelli con un rischio trascurabile di metastasi o morte (ad es.

OS previsto a 5 anni > 90%) trattati con esito curativo (come carcinoma della cervice in situ, carcinoma cutaneo a cellule basali o squamose, carcinoma prostatico localizzato trattato chirurgicamente con intento curativo, carcinoma duttale in situ trattato chirurgicamente con intento curativo).

15. Storia di gravi reazioni allergiche, anafilattiche o di altre reazioni di ipersensibilità agli anticorpi chimerici o umanizzati o alle proteine di fusione.

16. Ipersensibilità nota o allergia ai biofarmaceutici prodotti in cellule di ovaio di criceto cinese o qualsiasi componente della formulazione di Atezolizumab.

17. Storia di malattie autoimmuni, inclusa ma non limitata a miastenia grave, miosite, epatite autoimmune, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, artrite psoriasica, malattia infiammatoria intestinale, trombosi vascolare associata a sindrome antifosfolipidica, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla, vasculite o glomerulonefrite.

Sono eleggibili anche pazienti con: 1) storia di ipotiroidismo autoimmune che richiede una dose stabile di ormone sostitutivo della tiroide, 2) diabete mellito di tipo I stabilizzato in regime insulinico e 3) eczema, psoriasi, lichen simplex cronico o vitiligine con interessamento di meno del 10% della superficie corporea, ben controllati al basale e che richiedono solo steroidi topici a bassa potenza.

18. Storia di fibrosi polmonare idiopatica, polmonite organizzata (ad es. bronchiolite obliterante), polmonite indotta da farmaci, polmonite idiopatica o evidenza di polmonite attiva evidenziata durante lo screening dalla TC del torace. E' eleggibile il paziente che presenti storia di polmonite e fibrosi da radioterapia. La storia della polmonite da radiazioni nel campo di radiazione (fibrosi) è permessa.

19. Positività al test dell'HIV.

20. Pazienti con epatite B attiva (cronica o acuta; definita come positività all'antigene di superficie del virus B (HBsAg) esaminata allo screening) o con epatite C.

Sono eleggibili i pazienti con pregressa o infezione risolta da virus dell'epatite B (HBV) (definite da presenza di anticorpi anti [HBc Ab] e dall'assenza di HBsAg). HBV-DNA deve essere ottenuto in questi pazienti prima della randomizzazione. I pazienti che risultino positivi per l'anticorpo del virus dell'epatite C (HCV) sono eleggibili solo se la PCR è negativa per HCV RNA.

21. Tubercolosi attiva.

22. Infezioni gravi entro 4 settimane prima della randomizzazione, compreso tra gli altri il ricovero per

complicanze di infezioni, batteriemia o polmonite grave per le quali siano stati somministrati antibiotici per via orale o endovenosa entro 2 settimane prima della randomizzazione. Sono eleggibili i pazienti che ricevono antibiotici per scopo di profilassi (ad esempio per la prevenzione di un'infezione del tratto urinario o per prevenire l'esacerbazione cronica delle ostruzioni polmonari).

23. Malattie cardiovascolari significative, come cardiopatia di classe II o superiore (secondo la New York Heart Association), infarto miocardico verificatosi entro 3 mesi prima della randomizzazione, aritmie instabili o angina instabile. I pazienti con storia di malattia coronarica, di insufficienza cardiaca congestizia che non soddisfa i criteri sopra indicate, o con frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 50% devono essere sottoposti a un regime medico stabile, ottimizzato secondo il parere del medico curante e, se necessario, concordato con un cardiologo.

24. Chirurgia maggiore entro 28 giorni prima della randomizzazione o necessità di un intervento anticipato di chirurgia maggiore durante lo studio.

25. Precedente trapianto di midollo osseo allogenico o di altri organi solidi.

26. Somministrazione di un vaccino vivo attenuato entro 4 settimane prima della randomizzazione o previsione di una possibile richiesta di tale vaccino durante lo studio.

27. Eventuali altre malattie, disfunzioni metaboliche, esami fisici o referti clinici di laboratorio che forniscano il sospetto di una malattia o di una condizione che renda controindicato l'uso di un farmaco sperimentale o che esponga il paziente ad un alto rischio di complicanze dovute al trattamento.

28. Qualsiasi terapia anticancro approvata, inclusa la chemioterapia o terapia ormonale entro 3 settimane prima dell'inizio del trattamento in studio; sono consentite le seguenti eccezioni: terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi orali.

29. Trattamento con qualsiasi altro agente sperimentale o la partecipazione a un altro studio clinico con intento terapeutico entro 28 giorni prima della randomizzazione.

30. Precedente trattamento con agonisti CD137 o con inibitori del checkpoint immunitario, o con anticorpi anti-PD-1 e anti-PD-L1. I pazienti che hanno avuto un precedente trattamento con anti-CTLA-4 possono essere arruolati, a condizione che: siano trascorse minimo 6 settimane dall'ultima dose di anti-CTLA-4; non vi sia storia di gravi effetti avversi immunomediati da anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Grado 3 e 4).

31. Trattamento con farmaci immunostimolatori ad uso sistemico (incluso tra gli altri l'IFNs, IL-2) entro 6 settimane o cinque emivite del farmaco, quale sia il più breve, prima della randomizzazione. È consentito il trattamento precedente con i vaccini contro il cancro.

32. Trattamento con farmaci immunosoppressivi ad uso sistemico (inclusi tra gli altri prednisone, ciclofosfamide, azatioprina, metotrexato, talidomide e farmaci anti-TNF) entro 2 settimane prima della randomizzazione.

33. Pazienti che hanno ricevuto farmaci immunosoppressivi sistemici a bassa dose acuta (ad es. una dose unica di desametasone per la nausea) possono essere arruolati nello studio dopo discussione e approvazione da parte del Medical Monitor.

34. E' consentito l'uso di corticosteroidi per via inalatoria per il trattamento della malattia polmonare ostruttiva cronica, di mineralcorticoidi (ad es. Fludrocortisone) per pazienti con ipotensione ortostatica, corticosteroidi a basso dosaggio per insufficienza surrenalica e corticosteroidi per il trattamento preventivo delle allergie ai mezzi di contrasto per la TAC.

35. Ipertensione non adeguatamente controllata (definita come pressione sistolica >150 mmHg e/o pressione diastolica >100 mmHg) È consentita una terapia anti-ipertensiva per raggiungere questi parametri.

36. Precedente storia di crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva.

37. Patologia vascolare significativa (ad es. Aneurisma aortico che richiede una riparazione chirurgica o trombosi arteriosa periferica recente) entro 6 mesi precedenti la randomizzazione.

38. Storia di emottisi ($\geq$ mezzo cucchiaino di sangue rosso vivo per episodio) entro 1 mese precedente la randomizzazione; Evidenza di diatesi emorragica o coagulopatia (in assenza di anticoagulazione terapeutica).

39. Uso attuale o recente (entro 10 giorni dalla randomizzazione) di aspirina (> 325 mg / die) o trattamento con dipiramide, ticlopidina, clopidogrel e clostazolo.

40. Uso corrente di anticoagulanti orali a dose intera o parenterali o agenti trombolitici a scopo terapeutico che non è stato stabile per più di 2 settimane prima della randomizzazione. L'uso di anticoagulanti orali a dose intera o parenterali è consentito purché l'INR o l'aPTT sia entro i limiti terapeutici (secondo lo standard medico dell'istituto di iscrizione) e il paziente abbia assunto una dose stabile di anticoagulanti per almeno 2 settimane prima della randomizzazione.

41. E' consentita la terapia anticoagulante profilattica per

	la pervietà dei dispositivi di accesso venoso, a condizione che l'attività dell'agente risulti in un INR $<1,5 \times \text{ULN}$ e aPTT entro i limiti normali entro 14 giorni prima della randomizzazione. 42. È consentito l'uso profilattico di eparina a basso peso molecolare (cioè, enoxaparina 40 mg / die). 43. Biopsia o altra procedura chirurgica minore, escluso il posizionamento di un ≥ 2 dispositivo di accesso vascolare, entro 7 giorni precedenti la prima dose di bevacizumab. 44. Storia di fistola addominale o tracheoesofagea o perforazione gastrointestinale entro 6 mesi prima della randomizzazione; segni clinici di ostruzione gastrointestinale o necessità di idratazione parenterale di routine, nutrizione parenterale o alimentazione con sondino; evidenza di aria libera addominale non spiegata da paracentesi o recente procedura chirurgica. 45. Ferita grave, non cicatrizzante, ulcera attiva o frattura ossea non trattata 46. Proteinuria, come dimostrato dall'analisi delle urine al dipstick o più di 1,0 g di proteine in una raccolta di urine nelle 24 ore. Tutti i pazienti con protein+ nell'analisi delle urine al basale devono essere sottoposti a una raccolta delle urine nelle 24 ore e devono presentare ≤ 1 g di proteine in 24 ore. 47. Sensibilità nota a qualsiasi componente del bevacizumab²⁺ nell'analisi delle urine al basale devono essere sottoposti a una raccolta delle urine nelle 24 ore e devono presentare ≤ 1 g di proteine in 24 ore. 48. Sensibilità nota a qualsiasi componente del bevacizumabdispositivo di accesso vascolare, entro 7 giorni precedenti la prima dose di bevacizumab. 49. Storia di fistola addominale o tracheoesofagea o perforazione gastrointestinale entro 6 mesi prima della randomizzazione; segni clinici di ostruzione gastrointestinale o necessità di idratazione parenterale di routine, nutrizione parenterale o alimentazione con sondino; evidenza di aria libera addominale non spiegata da paracentesi o recente procedura chirurgica. 50. Ferita grave, non cicatrizzante, ulcera attiva o frattura ossea non trattata 51. Proteinuria, come dimostrato dall'analisi delle urine al dipstick o più di 1,0 g di proteine in una raccolta di urine nelle 24 ore. Tutti i pazienti con protein
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)