

Presentamos este EC internacional, un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab administrado en combinación con cabozantinib frente a cabozantinib en monoterapia en pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado o metastásico inoperable que han presentado progresión tumoral radiológica durante o después del tratamiento con un inhibidor de puntos de control inmunitario, cuyo promotor es ROCHE.

En España participan un total de 25 centros y está previsto que el reclutamiento esté abierto hasta diciembre de 2021. Ponemos a disposición de los socios de SOGUG el listado de centros participantes, por si pensáis que alguno de vuestros pacientes se puede beneficiar del Estudio, así como los principales Criterios de Inclusión y Exclusión

ESTUDIO DE FASE III MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, ABIERTO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB ADMINISTRADO EN COMBINACIÓN CON CABOZANTINIB FRENTE A CABOZANTINIB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO INOPERABLE QUE HAN PRESENTADO PROGRESIÓN TUMORAL RADIOLÓGICA DURANTE O DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

WO41994

Nº EUDRACT: 2020-000502-29

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este es un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab administrado en combinación con cabozantinib frente a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico inoperable que han presentado progresión tumoral radiológica durante o después del tratamiento con un ICI en el contexto de la enfermedad metastásica. En este estudio se incluirán aproximadamente 500 pacientes en unos 140-180 centros de todo el mundo.

Los criterios de inclusión principales comprenden los siguientes:

- Varones y mujeres de ≥ 18 años con CCR de células claras o células no claras (sólo papilar o no clasificado) localmente avanzado o metastásico, confirmado histológicamente, y puntuación del estado funcional de Karnofsky (EFK) ≥ 70 .

Se permite componente sarcomatoide.

No están permitidos otros subtipos de carcinoma de células no claras (p. ej., cromóforo).

- Pacientes que han presentado progresión tumoral radiológica durante o después de una terapia con ICI para CCR localmente avanzado o metastásico como tratamiento de primera o segunda línea

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la eficacia de atezolizumab en combinación con cabozantinib (brazo de atezolizumab + cabozantinib) comparado con cabozantinib en monoterapia (brazo de cabozantinib) en la población por intención de tratar.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la eficacia de atezolizumab en combinación con cabozantinib comparado con cabozantinib en monoterapia en la población por intención de tratar
- Evaluar la seguridad de atezolizumab en combinación con cabozantinib comparado con cabozantinib en monoterapia en la población por intención de tratar
- Caracterizar el perfil farmacocinético de atezolizumab y cabozantinib administrado en combinación
- Evaluar la respuesta inmune de atezolizumab (para el brazo atezolizumab+ cabozantinib)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad ≥ 18 años
- CCR de células claras o células no claras (sólo papilar o no clasificado) localmente avanzado o metastásico, confirmado histológicamente
- Progresión tumoral radiológica durante o después de una terapia con ICI para CCR localmente avanzado o metastásico como tratamiento de primera o segunda línea
- Enfermedad medible de acuerdo con los criterios RECIST v1.1
- Puntuación de riesgo del IMDC evaluable
- Disponibilidad de dos muestras de tumor representativas recogidas antes del tratamiento, para la investigación exploratoria de biomarcadores: una muestra de tumor de archivo, una muestra de tejido tumoral previa al tratamiento obtenida mediante biopsia en el período de selección, si es viable clínicamente
- Puntuación EFK ≥ 70
- Función hematológica y de órganos diana adecuada
- Prueba de VIH negativa en el período de selección
- Prueba de hepatitis B negativa en el período de selección
- Resultado negativo en el análisis del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC) en el período de selección. Si fuese positivo, deberá ir seguido de un resultado negativo en la prueba de ARN de VHC en el período de selección
- Las mujeres potencialmente fértiles deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o a usar métodos anticonceptivos, así como a no donar óvulos

- Los varones deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o a usar preservativos, así como a no donar semen

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Administración de terapia antineoplásica en los 28 días previos al inicio del tratamiento
- Pacientes tratados con cabozantinib en cualquier momento antes del periodo de selección
- Pacientes que han recibido más de un régimen de tratamiento con ICIs
- Pacientes que han recibido más de 2 regímenes de tto previos en el contexto de la enf avanzada o metastásica
- Pacientes que han recibido ICI en el contexto adyuvante
- Pacientes que han recibido un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos en contexto de la enfermedad avanzada-metastásica
- Pacientes con metástasis en SNC sintomáticas, no tratadas o en progresión activa
- Antecedentes de enfermedad leptomeníngea
- Dolor relacionado con el tumor, no controlado, derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis no controlados que requieran drenaje repetido, Hipercalcemia no controlada o sintomática o sintomática que requiera el uso continuado de bifosfonatos o denosumab
- Antecedentes de neoplasias malignas distintas de carcinoma renal en los 5 años previos a la selección
- Administración de radioterapia para CCR en los 14 días previos al D1C1
- Tuberculosis activa
- Intervenido de cirugía mayor, no con fines diagnósticos, en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, o que previsiblemente sea necesaria en el estudio
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia o tengan intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento o en los 5 meses siguientes de la última dosis de atezo y en los 4 meses siguientes a la de cabozantinib
- Infecciones graves en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, infecciones complicadas que han requerido hospitalización, bacteriemia o neumonía grave
- Administración de una vacuna viva, atenuada en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento o que sea previsiblemente necesaria durante el tratamiento con atezo o en los 5 meses siguientes a la administración de la última dosis de atezo
- Tratamiento con agentes inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas al inicio del Tratamiento o durante el equivalente a 5 semividas de eliminación del fármaco
- Tratamiento con medicaciones inmunosupresoras sistémicas en las 2 semanas previas al inicio del Tratamiento o que se requiera durante el Tratamiento

- Administración de antibióticos por vía oral o IV con fines terapéuticos en las 2 semanas previas al inicio
- Pacientes sometidos previamente a trasplante alogénico de células madre o de órganos sólidos
- Cualquier otra enfermedad, alteración metabólica, hallazgo de la exploración física o de las pruebas de laboratorio que contraindiquen el uso de fármaco en investigación, puedan afectar a la interpretación de los resultados o puedan suponer para el paciente un riesgo alto de sufrir complicaciones de tratamiento
- Administración de terapia antiviral para VHB o VHC en la actualidad
- Antecedentes o presencia de enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias
- Antecedentes de fibrosis pulmonar idiopática, neumonía organizada, inducida por fármacos o neumonitis idiopática, o evidencia de neumonitis activa en la tomografía computarizada de tórax realizada en período de selección
- Pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa
- Hipertensión no controlada, que se define como presión arterial mantenida >150mm Hg o > 90mm Hg a pesar de un Tratamiento antihipertensivo óptimo
- Ictus, infarto de miocardio u otro evento isquémico sintomático o tromboembólico en los 6 meses previos a la administración de la primera dosis
- Enfermedad cardiovascular significativa en los 3 meses previos al inicio del Tratamiento, arritmia inestable o angina de pecho inestable
- Antecedentes de arritmias ventriculares clínicas significativas o factores de riesgo para su desarrollo
- Antecedentes de síndrome QT congénito
- Antecedentes o presencia de anomalías en el ECG que sean clínicas significativas
- Intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia > 480 ms evidenciado en un ECG realizado en los 14 días previos a la aleatorización
- Enfermedad vascular significativa en los 6 meses previos al D1C1
- Evidencia de diátesis hemorrágica o coagulopatía significativa
- Antecedentes de fístula abdominal o traqueoesofágica o perforación gastrointestinal en los 6 meses previos al D1C1
- Tratamiento concomitante con anticoagulantes derivados de la cumarina, con el inhibidor directo de la trombina dabigatran, el inhibidor directo del factor Xa betrixaban o con antiagregantes plaquetarios
- Pacientes con signos o síntomas clínicos de obstrucción GI o que requieran hidratación parenteral, nutrición parenteral o alimentación por sonda
- Evidencia de neumoperitoneo no justificado por paracentesis o un procedimiento quirúrgico reciente

- Dehiscencia de una herida o herida grave o no cicatrizada, úlcera activa o fractura ósea no tratada
- Antecedentes de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva
- Hipersensibilidad conocida a productos elaborados con células de ovario de hámster chino o a cualquier componente de la formulación de atezo
- Antecedentes de reacciones alérgicas anafilácticas graves a anticuerpos quiméricos o humanizados o a proteínas de fusión
- Alergia o hipersensibilidad conocidas a cualquier componente de la formulación de cabozantinib
- Pacientes que no sean capaces de tragar comprimidos

LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES

Galicia

H. Lucus Augusti. Lugo. Dr. Sergio Vazquez
 CHU Vigo.(H. Álvaro Cunqueiro) Pontevedra. Dr. Martín Lázaro.

Cantabria

H. Universitario Marqués de Valdecilla. Dr. Ignacio Durán.

Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias. Dr. Carlos Álvarez

Navarra

Complejo Hospitalario de Navarra. Dra. Nuria Laínez

Murcia

H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Dr. Silverio Ros
 Martínez

Cataluña

H. Vall d'Hebrón: Dra. Cristina Suárez
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Dr Pablo Maroto Rey
 H. Parc Taulí: Dr. Enrique Gallardo Diaz

Castilla Leon

H. Universitario de Burgos. Dr. Guillermo Crespo

Madrid

H. 12 de Octubre: Dr. Guillermo Crespo
 H. Gregorio Marañón: Dr. Jose Angel Arranz Arija
 H. Clínico San Carlos: Dr. Javier Puente Vázquez
 H. Ramón y Cajal: Dr. Javier Molina Cerrillo
 H. Universitario la Paz. Madrid. Dr. Alvaro Pinto.
 H. U. Puerta De Hierro (Majadahonda). Dra. Aránzazu González del
 Alba

Extremadura

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. Dr. Ricardo Collado.

Valencia

H. U. La Fe. Valencia. Dra. Regina Gironés Sarriá

Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Dr. Miguel Climent
Hospital Arnau de Vilanova. Dr. José García Sánchez

I. Baleares

H. U. Son Espases: Dra. Carmen Garcias de España

Andalucía

H. Reina Sofía. Córdoba: Dra. M^a José Méndez

H. Virgen del Rocío. Sevilla: Dra. Begoña Pérez Valderrama

Hospital Universitario Virgen de Valme. Dra. Eva M^a Fernández Parra

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Dr. Álvaro Montesa