

**STUDIO RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO, SU PF-00299804 (PF-804) IN PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE INCURABILE, DI STADIO IIIB/IV, DOPO FALLIMENTO DELLA TERAPIA STANDARD PER MALATTIA AVANZATA O METASTATICA**

Numero di protocollo NCIC CTG:	BR.26
GRUPPO DI COORDINAMENTO/PRINCIPALE:	Gruppo NCIC Studi clinici
PRODUTTORE/SOVVENZIONE:	Pfizer
SPONSOR ATTIVITÀ REGOLATORIE:	NCIC CTG (Canada) Università di Sydney (Australia e Nuova Zelanda) WWCR Assigned CRO (resto del mondo)

### **NOME DEL PRODOTTO**

PF-804 è un inibitore della famiglia HER di recettori del fattore di crescita epidermico umano ad attività tirosin-chinasica (inibitore pan-HER): HER-1 (EGFR), HER-2 e HER-4 (HER-3 non possiede attività chinasica); PF-804 è una piccola molecola ad azione inibitoria potente, altamente selettiva, irreversibile, disponibile per la somministrazione orale. PF-804 inibisce l'attività tirosin-chinasica della famiglia HER tramite il legame al sito dell'adenosin-trifosfato (ATP), con conseguente modifica covalente di una cistina nella tasca di legame dell'ATP.

### **OBIETTIVI**

Il presente studio è multicentrico, prospettico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato (2:1), di fase III, su PF-804 in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule incurabile. I pazienti devono essere stati trattati in precedenza con chemioterapia più erlotinib o gefitinib. I pazienti devono avere evidenza di malattia, ma non è necessaria la presenza di malattia misurabile.

#### Obiettivo primario

- Confrontare la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) nei due bracci

#### Obiettivi secondari

- Confrontare la sopravvivenza complessiva (OS) nei pazienti KRAS-WT nei due bracci
- Confrontare la sopravvivenza complessiva (OS) nei pazienti con EGRF mutante nei due bracci
- Confrontare la sopravvivenza senza progressione (progression-free survival, PFS) nei due bracci
- Confrontare i tassi di risposta obiettiva (objective response rates, RR) nei due bracci
- Valutare il tempo alla risposta e la durata della risposta
- Valutare natura, entità e frequenza degli effetti tossici nei due bracci
- Confrontare la qualità di vita nei due bracci
- Determinare i rapporti incrementali costo-efficacia e costo-utilità per PF-804
- Correlare l'espressione di marcatori tissutali ed ematici (alla diagnosi) con gli esiti e la risposta

### **SCHEMA DI TRATTAMENTO**

#### Randomizzazione

La randomizzazione verrà resa nota dal sito web NCIC CTG .

I pazienti verranno randomizzati 2:1 e riceveranno PF-804/placebo fino alla comparsa di effetti tossici non gestibili o di progressione, per un campionamento totale previsto di 720 pazienti.

#### Stratificazione

- centro
- performance status (0 o 1 vs. 2 o 3)
- tabagismo (assente vs. pregresso o presente)
- miglior risposta al trattamento pregresso con EGFR TKI (PD vs. altri)
- perdita di peso (< 5% vs. > 5% o non nota)
- etnia (Asia orientale vs. altre)

NSCLC incurabile di stadio IIIB/IV dopo fallimento della terapia standard	R A N D O M I Z Z A Z I O N E *	<u>BRACCIO A:</u> PF-804 45 mg p.o./die**	Fino a progressione della malattia o tossicità non gestibile	Fine della valutazione del trattamento	Follow-up dello stato di malattia e della sopravvivenza  (q12 settimane)
		<u>BRACCIO B:</u> Placebo 45 mg p.o./die**		(4 settimane dopo la dose finale del farmaco di studio)	
* Randomizzazione di 2:1 al braccio di trattamento attivo					
** 1 ciclo = 28 giorni					
Campionamento previsto: 720 pazienti					

## PIANO DI TRATTAMENTO

### Somministrazione di PF-804/placebo

I pazienti verranno istruiti ad assumere il PF-804 /placebo per via orale con circa 240 ml di acqua in posizione eretta. La compressa deve essere inghiottita intera e non deve essere masticata, frantumata o divisa. I pazienti devono prendere il medicinale non meno di 2 ore prima di un pasto (definito come l'assunzione di > 500 Kcal) o più di 2 ore dopo un pasto. I pazienti verranno istruiti ad assumere il medicinale ogni mattina, approssimativamente alla stessa ora. Durante lo studio, il piano terapeutico giornaliero deve essere, per quanto possibile, rispettato. Se un paziente dimentica la dose prevista di PF-804/placebo, non deve prendere la dose mancante, ma assumere la dose successiva all'ora abituale. Le dosi dimenticate devono essere documentate nel CRF (case report form) e nella scheda diario.

### Premedicazione

Nausea e vomito Durante il trattamento con PF-804/placebo, i pazienti non riceveranno una premedicazione di routine contro la nausea e il vomito. Tuttavia, se un paziente presenta nausea e/o vomito, devono essere somministrati anti-emetici, che possono anche essere usati come misura profilattica per cicli successivi. Tutte le premedicazioni devono essere documentate nel case report form del paziente.

### Adattamento posologico (entrambi i bracci)

Gli eventi avversi attesi con PF-804 sono i seguenti: tossicità cutanea (comprendente la sindrome mano-piede), diarrea, cheilite, affaticamento, stomatite, vomito, paronichie, anoressia, disgeusia, dolore addominale, cefalea, epistassi, VTE, nausea, disidratazione, anomalie agli esami funzionali epatici e renali e tossicità oculare. Per gli altri eventi avversi segnalati si rimanda alla più recente Investigator's Brochure (IB). Gli eventi avversi verranno classificati in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI, versione 4.0 (CTCAE). Le linee guida seguenti illustrano gli adattamenti posologici da effettuarsi in presenza degli effetti tossici descritti. Se un paziente manifesta svariate reazioni tossiche e le raccomandazioni sono contraddittorie, applicare l'adattamento posologico che riduce la dose al livello più basso. I livelli di dose di PF-804/placebo sono 45 mg (il kit contiene 3 compresse da 15 mg/die), 30 mg (il kit contiene 2 compresse da 15 mg/die) e 15 mg (il kit contiene 1 compressa da 15 mg/die). Le dosi di PF-804/placebo non possono essere aumentate dopo che la dose sia stata ridotta a causa della tossicità.

### Terapia concomitante

#### Trattamenti consentiti

- Durante lo studio, i pazienti possono ricevere i trattamenti di supporto e palliativi in corso (ad es. terapia del dolore) secondo l'indicazione clinica.
- I pazienti che manifestino complicanze locali gravi in sedi precedentemente documentate della malattia possono ricevere una radioterapia palliativa. La prosecuzione della terapia secondo protocollo, se clinicamente indicata, verrà stabilita in seguito a discussione con l'NCIC CTG e gli sperimentatori.

#### Trattamenti non consentiti

- Altri trattamenti oncologici diversi dal regime di chemioterapia standard specificato al momento della registrazione al presente studio.
- Altre terapie sperimentali.

- Sono proibiti i farmaci con metabolismo altamente dipendente dal CYP2D6, perché il PF-804 è un potente inibitore del CYP2D6 nei test *in vitro*. Tali inibitori o induttori sono proibiti a partire dai 7 giorni precedenti la prima dose e fino al termine del trattamento con PF-804/placebo. Questi medicinali comprendono S-metoprololo, propafenone, timololo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina, aloperidolo, risperidone, tioridazina, codeina, flecainide, mexiletina, tamoxifene, venlafaxina. La lidocaina può essere utilizzata con il monitoraggio clinico (comprendente la telemetria). Gli oppiacei come morfina, ossicodone, diidrocodone, idrocodone e tramadolo possono essere utilizzati in sostituzione della codeina. Durante il trattamento con PF-804/placebo, l'utilizzo di tali oppiacei deve essere monitorato riguardo ad eventuali alterazioni dell'analgesia, perché questi medicinali possono in parte essere metabolizzati dal CYP2D6.
- Se il PF-804/placebo viene somministrato con farmaci che sono substrati della glicoproteina P (P-gp) e che hanno uno stretto indice terapeutico, si raccomanda il monitoraggio riguardo agli effetti eccessivi e/o tossici.

#### Durata della terapia

Il trattamento proseguirà finché non vengano soddisfatti i criteri di esclusione dal trattamento secondo protocollo.

#### Criteri di interruzione del trattamento secondo protocollo

I pazienti possono interrompere il trattamento secondo protocollo nei casi seguenti:

- malattia intercorrente che, a giudizio dello sperimentatore, altera in misura significativa la valutazione dello status clinico e richiede l'interruzione del trattamento secondo protocollo
- tossicità inaccettabile, come definito nel paragrafo 8.0
- progressione o recidiva tumorale, come definito nel paragrafo 10.0
- progressione clinica (clinical progression, CP): peggioramento clinicamente significativo del performance status, dell'uso di analgesici o del dolore, mantenutosi per almeno 2 settimane e ritenuto correlato alla progressione della patologia maligna
- su richiesta del paziente
- gravidanza

#### Terapia dopo l'interruzione del trattamento secondo protocollo

Il trattamento successivo alla documentazione della progressione della malattia e all'interruzione del trattamento secondo protocollo è a discrezione dello sperimentatore.

#### Follow-up dopo l'interruzione del trattamento secondo protocollo

È opportuno tentare di seguire lo schema sperimentale e continuare il follow-up, anche se il paziente interrompe prematuramente il trattamento secondo protocollo e/o non è più presente nel centro partecipante.

### VALUTAZIONI PREVISTE DAL PROTOCOLLO

#### Valutazioni precedenti il trattamento secondo protocollo

Esami diagnostici		Tempi
Anamnesi ed esame obiettivo comprendente:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnesi, altezza, peso, performance status, misurazioni cliniche del tumore</li> </ul>	entro 14 giorni prima della randomizzazione
Ematologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emocromo completo con formula leucocitaria</li> </ul>	
Biochimica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• creatinina sierica, bilirubina, fosfatasi alcalina, AST, ALT, LDH (facoltativo), albumina</li> </ul>	
Radiologia*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TC torace e parte superiore dell'addome</li> <li>• altri metodi di scansione per la documentazione della malattia</li> </ul>	entro 21 giorni prima della randomizzazione
Altre analisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)***</li> </ul>	entro 12 settimane prima della randomizzazione
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• test di gravidanza**</li> </ul>	entro 7 giorni prima della randomizzazione
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analisi delle urine</li> <li>• ECG per escludere un prolungamento del QTc</li> <li>• campioni di sangue, siero e plasma per banking e studi di correlazione</li> <li>• campioni tissutali archiviati per banking</li> <li>• biopsia se non sono disponibili campioni tissutali archiviati</li> </ul>	entro 14 giorni prima della randomizzazione

Eventi avversi*	<ul style="list-style-type: none"> <li>valutazione della tossicità basale (per la documentazione della tossicità residua della terapia precedente e dei sintomi al basale)</li> </ul>	entro 24 ore prima del primo trattamento
Qualità di vita	<ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13 + lista di controllo specifica dello studio</li> </ul>	entro 14 giorni dalla randomizzazione
Economia sanitaria****	<ul style="list-style-type: none"> <li>Health Utilities Index (EQ5D)</li> </ul>	entro 14 giorni dalla randomizzazione
<p>* Per garantire la comparabilità, le radiografie/scansioni al basale e le radiografie/scansioni successive effettuate per determinare la risposta devono essere condotte con tecniche identiche (cioè le scansioni devono essere effettuate immediatamente dopo la somministrazione in bolo del mezzo di contrasto, con un volume standard di mezzo di contrasto, con lo stesso mezzo di contrasto e, preferibilmente, con lo stesso apparecchio di scansione)</p> <p>** Solo per le donne in età fertile (sono consentiti gli esami sulle urine o sul siero).</p> <p>◆ Eventi avversi da valutarsi con i CTCAE NCI versione 4.0.</p> <p>*** MUGA o ECHO, solo per i pazienti con anamnesi cardiaca significativa</p> <p>**** Solo Canada e Australia</p>		

## Valutazioni durante il trattamento secondo protocollo

Esami diagnostici		Tempi
Anamnesi ed esame obiettivo comprendente:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peso, performance status</li> <li>• misurazioni cliniche del tumore</li> </ul>	giorno 1 di ciascun ciclo <sup>1</sup>
Ematologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emocromo completo con formula leucocitaria</li> </ul>	giorno 1 di ciascun ciclo <sup>1</sup>
Biochimica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• creatinina sierica, bilirubina, fosfatasi alcalina, AST, ALT, LDH <sup>2</sup>, albumina</li> </ul>	giorno 1 di ciascun ciclo <sup>1</sup>
Radiologia <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TC torace [parte superiore dell'addome, se interessata]</li> <li>• altri metodi di scansione per la documentazione della malattia</li> </ul>	al termine dei cicli 1 e 2 e quindi a cicli alterni
Altro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> </ul>	secondo indicazione clinica
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• campioni di sangue, siero e plasma per <i>banking</i> e studi di correlazione</li> </ul>	giorno 1 a cicli alterni
Economia sanitaria <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Health Utilities Index (EQ-5D)</li> <li>• valutazione dell'utilizzo delle risorse</li> </ul>	giorno 1 a cicli alterni
Qualità di vita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13 + lista di controllo specifica dello studio</li> </ul>	giorno 1 di ogni ciclo <sup>1</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinding del soggetto</li> </ul>	giorno 1 ciclo 2
Diario del paziente sulla somministrazione del farmaco	giornalmente	
Eventi avversi ♦	I pazienti devono essere controllati continuamente in merito agli eventi avversi.	

<sup>1</sup> 1 ciclo = 28 giorni, più frequentemente se clinicamente indicato.  
<sup>2</sup> Facoltativo  
<sup>3</sup> Per garantire la comparabilità, la diagnostica per immagini al basale e successiva, effettuata per determinare la risposta, deve essere condotta con tecniche identiche (cioè le scansioni devono essere effettuate immediatamente dopo la somministrazione in bolo del mezzo di contrasto, con un volume standard di mezzo di contrasto, con lo stesso mezzo di contrasto e, preferibilmente, con lo stesso apparecchio di scansione) Le scansioni ossee non devono essere ripetute di routine, tranne che per confermare la CR o PR (obbligatorio, solo scansioni positive) o secondo indicazione clinica.  
<sup>4</sup> Solo Canada e Australia  
♦ Gli eventi avversi verranno documentati classificati in conformità ai CTCAE NCI versione 4.0 (Appendice V)

## Valutazioni successive al trattamento secondo protocollo

Esami diagnostici		Tempi
Anamnesi ed esame obiettivo comprendente:	• peso, performance status	ad ogni visita
	• misurazioni cliniche del tumore	ogni 12 settimane fino a PD
Ematologia	• emocromo completo con formula leucocitaria	solo 4 settimane di follow-up
Biochimica	• creatinina sierica, bilirubina, fosfatasi alcalina, AST, ALT, LDH <sup>2</sup> , albumina	solo 4 settimane di follow-up
Radiologia*	• TC torace [parte superiore dell'addome, se interessata] • altri metodi di scansione per la documentazione della malattia	ogni 12 settimane fino a PD
	• campioni di sangue, siero e plasma per banking e studi di correlazione	4 settimane di follow-up se non effettuato al termine del trattamento
	• ECG	solo 4 settimane di follow-up secondo indicazione clinica
Economia sanitaria <sup>3</sup>	• Health Utilities Index (EQ5D) • valutazione dell'utilizzo delle risorse	4 settimane di follow-up, quindi ogni 12 settimane fino a PD <i>Nota: il questionario finale EQ5D e la valutazione dell'utilizzo delle risorse devono essere completati entro 2 settimane di PD. Completare alla visita di 4 settimane dopo il termine del trattamento SOLO se non ancora completato entro 2 settimane di PD.</i>
Qualità di vita	EORTC QLQ-C30+ QLQ-LC13 + lista di controllo specifica dello studio	4 settimane di follow-up, quindi ogni 12 settimane fino a PD <i>Nota: il questionario finale QoL deve essere completato entro 2 settimane di PD Completare alla visita di 4 settimane dopo il termine del trattamento SOLO se non ancora completato entro 2 settimane di PD</i>
Eventi avversi ♦	I pazienti devono essere valutati in merito agli eventi avversi in occasione di ogni visita.	
<p>* Per garantire la comparabilità, la diagnostica per immagini al basale e successiva, effettuata per determinare la risposta, deve essere condotta con tecniche identiche (cioè le scansioni devono essere effettuate immediatamente dopo la somministrazione in bolo del mezzo di contrasto, con un volume standard di mezzo di contrasto, con lo stesso mezzo di contrasto e, preferibilmente, con lo stesso apparecchio di scansione) Le scansioni ossee non devono essere ripetute di routine, tranne che per confermare la CR o PR (obbligatorio, solo scansioni positive) o secondo indicazione clinica.</p> <p><sup>2</sup> Facoltativo</p> <p><sup>3</sup> Solo Canada e Australia</p> <p>♦ Gli eventi avversi verranno documentati e classificati in conformità ai CTCAE NCI versione 4.0 (Appendice V)</p>		

Campioni di tessuto

La raccolta di campioni di tessuto è una parte obbligatoria del presente studio. Qualora non siano già disponibili blocchi di tessuto è necessaria una biopsia, e una parte del campione verrà congelata. Se possibile, si incoraggiano gli sperimentatori a considerare l'eventualità di un'ulteriore biopsia sul tessuto tumorale accessibile prima dell'arruolamento (cioè dopo l'esposizione all'EGFRI). Qualora siano disponibili più blocchi di tessuto, tutti i blocchi, identificati chiaramente come iniziale, post-chemioterapia, post-EGFRI ecc., devono essere inviati all'analisi. I campioni verranno opportunamente conservati presso la banca tissutale/tumorale NCIC CTG della Queen's University di Kingston, Ontario. Il materiale più indicato sono i blocchi tumorali, perché uno degli obiettivi è sviluppare microarray tissutali. In tal modo verrà ottimizzata la quantità di tessuto disponibile per gli sperimentatori e il blocco tumorale verrà conservato. Qualora, in qualsiasi momento, il centro di origine necessiti del blocco tumorale per ragioni mediche o legali, il blocco verrà restituito su richiesta, tramite corriere. Il tessuto può essere utilizzato dagli sperimentatori subito o in futuro, per meglio comprendere la natura del cancro e la risposta dei pazienti al trattamento. I campioni verranno utilizzati esclusivamente a scopo di ricerca e non saranno venduti. Verranno condotte valutazioni scientifiche in merito a qualsiasi proposta di utilizzo del tessuto e le proposte accettate dovranno essere approvate dal comitato etico. I

pazienti non saranno identificati con il proprio nome. I tessuti saranno identificati esclusivamente tramite un numero assegnato al paziente al momento della randomizzazione, il numero relativo all'intervento chirurgico/esame istologico e/o le iniziali del paziente. Il materiale messo a disposizione dei ricercatori sarà identificato solo tramite un codice apposito. I referti diagnostici istopatologici sono parte integrante della documentazione necessaria per il presente studio. Alla ricezione dei referti, il Queen's Department of Pathology inoltrerà ai dipartimenti di patologia una richiesta di invio di un blocco tumorale rappresentativo. Le analisi relative a difetti genetici ereditari predisponenti a patologie maligne non verranno condotte senza il consenso esplicito del paziente. Tutti i pazienti sottoposti al prelievo di campioni tumorali saranno consapevoli di questa possibilità e avranno fornito il proprio consenso. Le analisi prioritarie comprendono le mutazioni KRAS e le mutazioni EGFR nell'esone 18-21. Inoltre, verrà effettuato uno screening di altre mutazioni tramite una piattaforma di analisi delle mutazioni basata sulla spettrometria di massa. Se sono disponibili quantità sufficienti di tessuto potranno essere effettuati anche esami di RT-PCR, immunohistochimica e FISH, relativi a EGFR, HER2, MET, IGF1R, PTEN e HGF.

#### Banking di sangue / siero / plasma

Verranno prelevati e conservati, per studi già programmati o futuri, campioni di sangue, siero e plasma di tutti i pazienti. I campioni verranno prelevati al basale e a cicli alterni fino al termine del trattamento. Gli studi che potranno essere condotti comprendono mutazioni KRAS, mutazioni EGFR e SNP, dominio extracellulare dell'EGFR nel siero (ECD), HER2 ECD nel siero, ELISA per caderina E, TGF- $\alpha$  e HGF.

### CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

NON vi saranno ECCEZIONI ai criteri di eleggibilità al momento della randomizzazione. Eventuali dubbi sui criteri di eleggibilità dovranno essere chiariti PRIMA dell'inizio della randomizzazione. I criteri di eleggibilità per il presente studio sono stati redatti con cura. Tali criteri sono standard utilizzati per garantire che i pazienti arruolati nello studio siano candidati idonei alla terapia prevista dal punto di vista clinico. Per la sicurezza dei pazienti e per garantire che i risultati dello studio possano essere utili per decisioni terapeutiche riguardanti altri pazienti con patologie analoghe, è importante che non vengano fatte eccezioni per la partecipazione allo studio.

I pazienti devono soddisfare tutti i seguenti criteri per essere eleggibili a partecipare allo studio.

1. Diagnosi istologicamente confermata di carcinoma polmonare non a piccole cellule. I pazienti devono fornire campioni istopatologici o citologici adeguati (vedere paragrafo 13) e acconsentire al prelievo di tutti i campioni previsti dal protocollo, e il centro/patologo deve aver acconsentito all'invio dei campioni.
2. I pazienti devono avere evidenza di malattia, ma non è obbligatoria la presenza di malattia misurabile. Per essere considerati idonei alla valutazione della risposta completa o parziale, i pazienti devono presentare almeno una lesione misurabile con le seguenti metodiche:

radiografia	$\geq 20$ mm
TC spirale o esame obiettivo	$\geq 10$ mm (l'asse <u>corto</u> dei linfonodi deve essere $\geq 15$ mm)

Le lesioni misurabili devono essere situate fuori da aree precedentemente sottoposte a radioterapia se costituiscono l'unica sede di malattia, a meno che non sia stata documentata la progressione.

3. Sesso maschile o femminile, età pari o superiore a 18 anni.
4. Performance status ECOG di 0, 1, 2 o 3 (vedere Appendice II). I pazienti con performance status di 3 sono eleggibili a condizione che lo sperimentatore attesti che il paziente ha un'aspettativa di vita ragionevole ( $> 6$  settimane).
5. Funzionalità renale ed epatica idonee, definite tramite i seguenti valori di laboratorio obbligatori determinati entro 14 giorni prima della randomizzazione. In presenza di anemia, i pazienti devono essere asintomatici e non scompensati.

Creatinina	$< 1,5$ limite normale superiore
Bilirubina totale	$< 1,5$ limite normale superiore
ALT (SGPT)	$< 2,5$ volte il limite normale superiore

Nota: se chiaramente attribuibili a metastasi epatiche, sono consentiti valori di ALT (SGPT)  $< 5$  volte il limite normale superiore.

6. Trattamenti precedenti

#### Chemioterapia per malattia avanzata/metastatica

I pazienti devono essersi ripresi da qualsiasi effetto tossico e devono essere trascorsi almeno 21 giorni dall'ultima dose e prima della randomizzazione (14 giorni per vinorelbina o altri alcaloidi della vinca o gemcitabina). Non deve essere in programma un'ulteriore chemioterapia citotossica palliativa.

Pazienti  $< 70$  anni

Devono aver ricevuto 1-2 regimi chemioterapici precedenti (almeno uno dei due deve essere stato un regime di combinazione e almeno uno deve aver compreso il platino).

Pazienti  $\geq 70$  anni

Possano aver ricevuto 1 o 2 regimi chemioterapici con agente singolo, secondo gli standard abituali.

Chemioterapia adiuvante: i pazienti possono ANCHE aver ricevuto una precedente terapia adiuvante dopo resezione completa, a condizione che sia stata completata almeno 12 mesi prima della randomizzazione. I regimi adiuvanti < 12 mesi prima della randomizzazione e i regimi combinati di chemioterapia/radioterapia per malattia non operabile localmente avanzata di stadio III (indipendentemente dai tempi) sono considerati destinati alla malattia avanzata/metastatica e costituiscono uno dei 2 regimi consentiti. I pazienti devono essersi ripresi da qualsiasi effetto tossico correlato al trattamento prima della randomizzazione.

Terapia con inibitori EGFR: i pazienti possono essere arruolati solo dopo il fallimento di terapie precedenti con gefitinib o erlotinib per malattia avanzata o metastatica. I pazienti sottoposti a trattamento adiuvante con gefitinib o erlotinib dopo resezione completa di NSCLC e con recidiva < 12 mesi dopo l'interruzione di erlotinib o gefitinib sono eleggibili. I pazienti sottoposti a sola terapia neoadiuvante con gefitinib o erlotinib non sono eleggibili. La terapia con inibitori EGFR deve essere stata interrotta almeno 21 giorni prima della randomizzazione. I pazienti che hanno interrotto una terapia precedente con gefitinib o erlotinib a causa di una tossicità organica grave o con pericolo di vita non sono eleggibili. I pazienti possono aver ricevuto anche altri agenti ad azione sull'EGFR (come agenti orali reversibili o anticorpi monoclonali o vaccini) in aggiunta a erlotinib o gefitinib, ma non possono aver ricevuto in precedenza un QUALSIASI inibitore irreversibile dell'EGFR, come BIBW2992, HKI-272 (neratinib).

Radioterapia: i pazienti possono precedentemente essere stati sottoposti a radioterapia, a condizione che sia trascorso un minimo di 14 giorni tra il termine della radioterapia e la randomizzazione allo studio. (Possono essere fatte eccezioni per la radioterapia non mielosoppressiva a basse dosi; si prega di chiamare l'NCIC CTG al numero 613-533-6430 PRIMA della randomizzazione in caso di dubbi sull'interpretazione di questo criterio). I pazienti devono essersi ripresi da qualsiasi effetto tossico acuto dovuto alle radiazioni prima della randomizzazione.

Interventi chirurgici pregressi: sono consentiti interventi chirurgici pregressi, a condizione che la ferita sia guarita e che siano trascorsi almeno 14 giorni (chirurgia maggiore).

7. Paziente capace (con sufficiente scioltezza) e disposto a compilare i questionari sulla qualità di vita. Le valutazioni al basale devono essere state completate. L'incapacità a compilare i questionari (per analfabetismo, perdita della vista o altre ragioni analoghe) non rende il paziente non eleggibile allo studio. Al contrario, se un paziente è capace di compilare i questionari, ma non è disposto a farlo, diventa non eleggibile.
8. Il consenso dei pazienti deve essere ottenuto in conformità ai requisiti locali del centro e/o del comitato universitario per la sperimentazione nell'uomo (University Human Experimentation Committee). È responsabilità dello sperimentatore ottenere l'autorizzazione locale necessaria e informare per iscritto il coordinatore dello studio dell'NCIC CTG dell'ottenimento di tale autorizzazione prima che lo studio possa avere inizio nel suo centro. A causa dei differenti requisiti necessari, per il presente studio non verrà distribuito un modulo di consenso standard; un esempio di modulo è comunque riportato nell'Appendice IX. Una copia della piena approvazione iniziale REB e del modulo di consenso approvato deve essere inviata all'ufficio centrale. Il paziente deve firmare il modulo di consenso prima della randomizzazione o della registrazione. Si ricordi che il modulo di consenso per il presente studio deve comprendere una frase che esprima il consenso alla valutazione dei dati del paziente da parte dell'NCIC CTG e degli enti di controllo (per ulteriori dettagli si rimanda al paragrafo 16).
9. I pazienti devono essere disponibili al trattamento e al follow-up. Tutti i pazienti randomizzati devono essere seguiti e trattati presso i centri partecipanti. Gli sperimentatori stessi devono garantire che i pazienti randomizzati al presente studio siano disponibili per una documentazione completa del trattamento e degli eventi avversi e per il follow-up.
10. In accordo con le pratiche NCIC CTG, il trattamento secondo protocollo deve iniziare entro 2 giorni lavorativi dalla randomizzazione del paziente..

#### CRITERI DI INELEGGIBILITÀ

I pazienti che soddisfino uno qualsiasi dei seguenti criteri non sono eleggibili a partecipare allo studio.

1. Pazienti che ricevono un trattamento contemporaneo con altri farmaci sperimentali o terapia oncologica.
2. Pazienti che hanno manifestato condizioni cardiovascolari non trattate e/o non controllate e/o che presentano una disfunzione cardiaca sintomatica (angina instabile, scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico entro l'anno precedente o aritmie cardiache ventricolari che abbiano reso necessario un trattamento, difetti di conduzione atrioventricolare di 2° o 3° grado all'anamnesi). I pazienti con anamnesi cardiaca significativa, anche se sotto controllo, devono presentare un LVEF > 50%.
3. I pazienti con metastasi cerebrali o meningee non trattate non sono eleggibili (non è necessaria una TC per escluderle, a meno che vi sia un sospetto clinico di interessamento del SNC). I pazienti con lesioni SNC trattate, con evidenza radiologica o clinica di metastasi cerebrali stabili, senza evidenza di cavitazione o emorragia nella lesione cerebrale, sono eleggibili a condizione che siano asintomatici e non necessitino di corticosteroidi (devono aver interrotto il trattamento steroideo almeno 1 settimana prima della randomizzazione).
4. Pazienti con infezioni attive o non controllate, o con infermità grave o condizioni mediche che non consentano la gestione del paziente come previsto dal protocollo, comprendenti
  - grave sindrome da occhio secco
  - cheratocongiuntivite secca
  - sindrome di Sjögren



- grave cheratopatia da esposizione
  - disturbi che possono aumentare il rischio di complicanze epiteliali (ad es. cheratopatia bollosa, aniridia, gravi ustioni chimiche, cheratite neutrofila)
  - malattia infiammatoria gastrointestinale non controllata (Crohn, colite ulcerosa ecc.)
  - polmonite/malattia interstiziale polmonare (ILD) pregressa secondaria a inibitori EGFR
5. QTc medio con correzione secondo Bazett > 470msec all'ECG di screening o sindrome familiare del QT lungo all'anamnesi. Sono proibiti i farmaci con metabolismo altamente dipendente dal CYP2D6, perché il PF-804 è un potente inibitore del CYP2D6 nei test *in vitro*. Tali inibitori o induttori sono proibiti a partire dai 7 giorni precedenti la prima dose e fino al termine del trattamento con PF-804. Questi medicinali comprendono S-metoprololo, propafenone, timololo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina, aloperidolo, risperidone, tioridazina, codeina, flecainide, mexiletina, tamoxifene, venlafaxina. La lidocaina può essere utilizzata sotto monitoraggio clinico (comprendente la telemetria). Gli oppiacei come morfina, ossicodone, diidrocodone, idrocodone e tramadolo possono essere utilizzati in sostituzione della codeina. Durante il trattamento con PF-804, l'utilizzo di tali oppiacei deve essere monitorato riguardo ad eventuali alterazioni dell'analgesia, perché questi medicinali possono in parte essere metabolizzati dal CYP2D6. Se il PF-804 viene somministrato con farmaci che sono substrati della glicoproteina P (P-gp) e che hanno uno stretto indice terapeutico, si raccomanda il monitoraggio degli effetti eccessivi e/o tossici.
6. Gravidanza o contraccezione inadeguata. Le donne devono essere in post-menopausa o sterilizzate chirurgicamente, o devono utilizzare due metodi contraccettivi affidabili. Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza entro 7 giorni prima della randomizzazione e il test deve essere negativo. Gli uomini devono essere sterilizzati chirurgicamente o utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

#### CRITERI DI DETERMINAZIONE DEGLI ENDPOINT DELLO STUDIO

Al basale e durante il follow-up devono essere utilizzati lo stesso metodo di valutazione e la stessa tecnica per caratterizzare ogni lesione identificata e documentata. Le valutazioni devono essere prestabilite nel calendario e non devono essere influenzate da ritardi della terapia, che possono dipendere dal braccio di trattamento. Durante lo studio, per tutte le lesioni documentate al basale devono essere registrate le misurazioni attuali in occasione di ogni valutazione successiva, anche se le dimensioni sono molto ridotte (ad es. 2 mm). Se il radiologo ritiene che la lesione sia probabilmente scomparsa, la misurazione deve essere registrata con 0 mm. Se la lesione è considerata presente ed è debolmente visibile, ma troppo piccola per essere misurata, viene automaticamente assegnato un valore di 5 mm. Per le lesioni frammentate o suddivise, sommare i diametri maggiori dei frammenti; per lesioni coalescenti, misurare il diametro massimo della lesione.

##### Documentazione degli eventi avversi gravi

Per gli eventi avversi (adverse events, AE) si utilizzano le descrizioni e le scale dei Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) NCI revisionati. Nel presente studio verrà utilizzata la versione 4.0 dei CTCAE per la documentazione degli eventi avversi. Tutti i centri di trattamento partecipanti devono avere accesso a una copia dei CTCAE versione 4.0. Tutti gli eventi avversi gravi (serious adverse events, SAE) definiti secondo le linee guida ICH (vedere di seguito) e gli altri eventi avversi devono essere documentati nei *case report form*. Inoltre, tutti gli eventi avversi gravi "documentabili" devono essere tempestivamente segnalati con il modulo NCIC CTG SAE. Il termine "SAE documentabile" è utilizzato secondo le definizioni seguenti, che descrivono gli SAE soggetti a tempestiva segnalazione all'NCIC CTG.