

SOUHRN PROTOKOLU – Synopse

Název protokolu: Nezaslepené klinické hodnocení fáze 3 zkoumající přípravek MK-7684A (kombinovaný přípravek obsahující vibostolimab a pembrolizumab) v kombinaci se současně probíhající chemoradioterapií s následnou léčbou přípravkem MK-7684A, oproti současně probíhající chemoradioterapii s následnou léčbou durvalumabem u pacientů s neresekabilním, lokálně pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic stádia III (KEYVIBE-006)

Zkrácený název: Klinické hodnocení fáze 3 zkoumající léčbu přípravkem MK-7684A a současně probíhající chemoradioterapií u pacientů s NSCLC stádia III

Akronym: MK-7684A-006

Hypotézy, cíle a sledované parametry:

Do klinického hodnocení budou zařazováni dospělí účastníci s dosud neléčeným neresekabilním, lokálně pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) stádia III:

Cíle	Sledované parametry
Hlavní	
<ul style="list-style-type: none">• Cíl: porovnat přežití bez progresu (PFS) vyhodnocené nezávislým zaslepeným centrálním přezkumem (BICR) podle kritérií hodnocení odpovědi u pevných nádorů (RECIST 1.1) Hypotéza (H1): léčba MK-7684A se současně probíhající chemoradioterapií (cCRT) s následnou léčbou MK-7684A je nadřazena cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska PFS vyhodnoceného BICR podle kritérií RECIST 1.1 u účastníků se skórem procentního podílu nádorových buněk (TPS) ≥ 1 %. Hypotéza (H2): léčba MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A je nadřazena cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska PFS vyhodnoceného BICR podle kritérií RECIST 1.1 u všech účastníků s PD-L1.• Cíl: porovnat celkové přežití (OS). Hypotéza (H3): léčba MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A je nadřazena cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska OS u účastníků s TPS ≥ 1 %. Hypotéza (H4): léčba MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A je nadřazena cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska OS u všech účastníků s PD-L1.	<ul style="list-style-type: none">• PFS: doba od randomizace do první doložené progresu onemocnění, nebo do úmrtí z jakékoliv příčiny, přičemž se uplatní ta událost, která nastane první. <p>OS: doba od randomizace do úmrtí z jakékoliv příčiny.</p>

Cíle	Sledované parametry
Vedlejší	
<ul style="list-style-type: none"> • Cíl: porovnat léčbu MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A oproti cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska procenta objektivních odpovědí (ORR) vyhodnoceného BICR podle kritérií RECIST 1.1 u účastníků s TPS ≥ 1 % a u všech účastníků s PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Objektivní odpověď: úplná odpověď (CR) nebo částečná odpověď (PR).
<ul style="list-style-type: none"> • Cíl: vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost léčby MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A oproti cCRT s následnou léčbou durvalumabem u všech účastníků. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nežádoucí příhody. • Přerušování hodnocené léčby z důvodu nežádoucí příhody.
<ul style="list-style-type: none"> • Cíl: porovnat léčbu MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A oproti cCRT s následnou léčbou durvalumabem z hlediska délky odpovědi (DOR) vyhodnocené BICR podle kritérií RECIST 1.1 u účastníků s TPS ≥ 1 % a u všech účastníků s PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> • DOR: doba od prvního doloženého průkazu potvrzené CR nebo PR po datu randomizace buď do doložené progresse onemocnění, nebo do úmrtí z jakékoli příčiny, přičemž se uplatní ta událost, která nastane první.
<ul style="list-style-type: none"> • Cíl: vyhodnotit změnu ve skóre celkového zdravotního stavu (GHS)/kvalitě života, kašli, bolestí na hrudi, dušnosti a fyzických funkcích po léčbě MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A ve srovnání s cCRT s následnou léčbou durvalumabem oproti stavu na vstupu u účastníků s TPS ≥ 1 % a u všech účastníků s PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Změna v následujících stupnicích/položkách dotazníků kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu karcinomu EORTC QLQ C30 a EORTC QLQ-LC13: <ul style="list-style-type: none"> - GHS/kvalita života (C30/položky 29 a 30) - Kašel (LC13/položka 1) - Bolesti na hrudi (LC13/položka 10) - Dušnost (C30/položka 8) - Fyzické funkce (C30/položky 1 až 5)
Cíle	Sledované parametry
<ul style="list-style-type: none"> • Cíl: vyhodnotit dobu do zhoršení (TTD) GHS/kvality života, kašle, bolestí na hrudi, dušnosti a fyzických funkcí po léčbě MK-7684A s cCRT s následnou léčbou MK-7684A ve srovnání s cCRT s následnou léčbou durvalumabem u účastníků s TPS ≥ 1 % a u všech účastníků s PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> • TTD je definována jako doba od vstupu (v cyklu 1) do prvního výskytu 10 či více bodového zhoršení s potvrzením 10 či více bodového zhoršení při následující návštěvě v následujících stupnicích/položkách dotazníků EORTC QLQ C30 a EORTC QLQ-LC13: <ul style="list-style-type: none"> - GHS/kvalita života (C30/položky 29 a 30) - Kašel (LC13/položka 1) - Bolesti na hrudi (LC13/položka 10) - Dušnost (C30/položka 8) - Fyzické funkce (C30/položky 1 až 5)

Celková koncepce:

Fáze klinického hodnocení	Fáze 3
Hlavní účel	Léčba
Indikace	Neresekabilní, lokálně pokročilý NSCLC stádia III
Populace	Účastníci s dosud neléčeným lokálně pokročilým NSCLC stádia III
Typ klinického hodnocení	Intervenční
Model léčby	Paralelní Toto klinické hodnocení je multicentrické.
Typ kontroly	Aktivní
Zaslepení klinického hodnocení	Nezaslepené klinické hodnocení
Zaslepení platí pro:	Bez zaslepení
Odhadovaná délka klinického hodnocení	Zadavatel odhaduje, že klinické hodnocení si vyžádá přibližně 88 měsíců od doby, kdy první účastník (nebo jeho zákonný zástupce) udělí zdokumentovaný informovaný souhlas, do doby, kdy dojde k poslednímu kontaktu s posledním účastníkem v souvislosti s klinickým hodnocením.

Počet účastníků:

Do klinického hodnocení bude randomizováno přibližně 784 účastníků, jak je popsáno v části 9.1.

Léčebné skupiny a délka léčby:

Léčebné skupiny	Všichni účastníci budou randomizováni (1:1) do dvou léčebných ramen: <ul style="list-style-type: none">• Rameno A = účastníci budou užívat přípravek MK-7684A (200 mg/200 mg) IV vždy jednou za 3 týdny v kombinaci se 3 cykly dubletové chemoterapie na bázi platiny a souběžné standardní radioterapie hrudníku (60 Gy ve 2Gy frakcích během cyklu 2 a 3), po čemž bude následovat léčba přípravkem MK-7684A po dobu max. 17 cyklů, nebo dokud nebudou splněna konkrétní kritéria pro přerušení léčby.• Rameno B – účastníci absolvují 3 cykly dubletové chemoterapie na bázi platiny a souběžnou standardní radioterapii hrudníku (60 Gy ve 2Gy frakcích během cyklu 2 a 3), po čemž bude následovat léčba durvalumabem 10 mg/kg IV vždy jednou za 2 týdny po dobu max. 26 cyklů, nebo dokud nebudou splněna konkrétní kritéria pro přerušení léčby. Možnosti dubletové chemoterapie na bázi platiny (dle volby zkoušejícího) jsou tyto: <ul style="list-style-type: none">• Cisplatina a pemetrexed (pouze u neskvamózní histologie)• Cisplatina a etoposid• Karboplatina a paklitaxel						
	Název léčebné skupiny	Léčivo	Síla dávky	Četnost dávkování	Způsob podání	Režim/ období léčby/ režim vakcinace	Použití
	Rameno A	MK-7648A ^a	200 mg/ 200 mg	Jednou za 3 týdny	IV	Max. 20 cyklů	Experimentální
		Cisplatina (+pemetrexed)	75 mg/m ²	Jednou za 3 týdny (den 1 C1 až C3)	IV	3 cykly	Základní léčba
		Pemetrexed	500 mg/m ²	Jednou za 3 týdny (den 1 C1 až C3)	IV	3 cykly	Základní léčba
		Cisplatina (+etoposid)	50 mg/m ²	Den 1 a 8 C1 a C2; den 8 a 15 C3	IV	3 cykly	Základní léčba
		Etoposid	50 mg/m ²	Dny 1 až 5 v C1 a C2; dny 8 až 12 v C3	IV	3 cykly	Základní léčba
		Karboplatina	AUC 6 C1D1; AUC 2 C2 a C3	C1D1 a jednou týdně v C2 a C3	IV	3 cykly	Základní léčba

		Paklitaxel	200 mg/m ² C1D1; 45 mg/m ² C2 a C3	C1D1 a jednou týdně v C2 a C3	IV	3 cykly	Základní léčba	
		RT	60 Gy ve 2Gy frakcích	5 dní týdně v C2 a C3	Ozařování zevním paprskem	6 týdnů	Základní léčba	
	Rameno B	Durvalumab	10 mg/kg	Jednou za 2 týdny	IV	Max. 26 cyklů	Experimentální	
		Cisplatina (+pemetrexed)	75 mg/m ²	Jednou za 3 týdny (den 1 C1 až C3)	IV	3 cykly	Základní léčba	
		Pemetrexed	500 mg/m ²	Jednou za 3 týdny (den 1 C1 až C3)	IV	3 cykly	Základní léčba	
		Cisplatina (+etoposid)	50 mg/m ²	Den 1 a 8 C1 a C2; den 8 a 15 C3	IV	3 cykly	Základní léčba	
		Etoposid	50 mg/m ²	Dny 1 až 5 v C1 a C2; dny 8 až 12 v C3	IV	3 cykly	Základní léčba	
		Karboplatina	AUC 6 C1D1; AUC 2 C2 a C3	C1D1 a jednou týdně v C2 a C3	IV	3 cykly	Základní léčba	
		Paklitaxel	200 mg/m ² C1D1; 45 mg/m ² C2 a C3	C1D1 a jednou týdně v C2 a C3	IV	3 cykly	Základní léčba	
		RT	60 Gy ve 2Gy frakcích	5 dní v týdnu v C2 a C3	Ozařování zevním paprskem	6 týdnů	Základní léčba	
	<p>Zkratky: AUC = plocha pod křivkou, C = cyklus, D = den, IV = intravenózní, RT = radioterapie. a. MK-7684A = kombinovaný přípravek s obsahem 200 mg vibostolimabu (MK-7684) a 200 mg pembrolizumabu.</p>							
Celkový počet léčebných skupin/ramen	2 ramena							
Délka účasti	<p>Každý účastník bude do klinického hodnocení zapojen od doby, kdy udělí zdokumentovaný informovaný souhlas, až do doby závěrečného kontaktu specifikovaného protokolem.</p> <p>Po screeningovém období trvajícím maximálně 28 dní bude každý účastník zařazen do hodnocené léčby, kterou bude užívat, dokud se nenaplní některá z podmínek pro přerušení hodnocené léčby. Každý účastník bude přidělenou léčbu užívat po dobu cca 14 měsíců. Po skončení léčby bude každý účastník zkontrolován 30 dní po poslední dávce a vstoupí do období následného sledování.</p> <p>Po skončení léčby bude každý účastník následně sledován z hlediska výskytu nežádoucích příhod a spontánně hlášeného těhotenství.</p>							

	<p>Účastníci, kteří léčbu přeruší z jiného důvodu, než je radiograficky stanovená progresse onemocnění, budou absolvovat zobrazovací vyšetření pro stanovení stavu nemoci v rámci následného sledování po léčbě, dokud se nenaplní některá z podmínek pro přerušování zobrazovacích vyšetření.</p> <p>Všichni účastníci budou následně sledováni z hlediska celkového přežití až do úmrtí, odejmutí souhlasu nebo ukončení klinického hodnocení.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Řídící výbory klinického hodnocení:

Výkonný dozorčí výbor	Ano
Výbor pro sledování dat	Ano
Klinický posudkový výbor	Ano
Aspekty řízení klinického hodnocení jsou uvedeny v příloze 1 (část 10.1).	

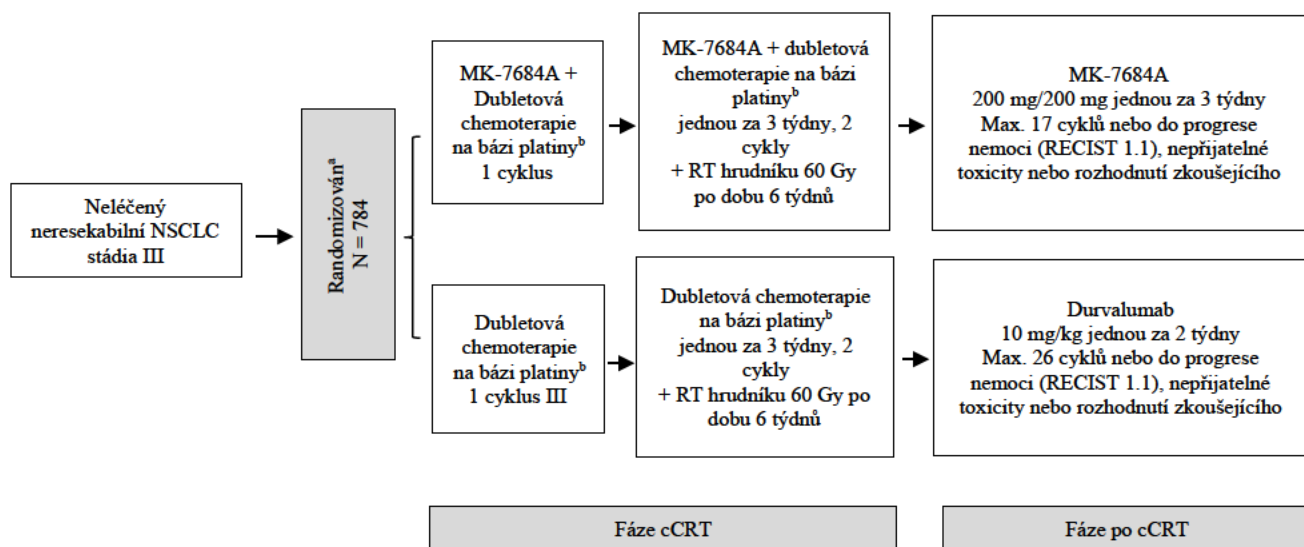
Klinické hodnocení přijímá zdravé dobrovolníky: ne

Seznam zkratk je uveden v příloze 9 (část 10.9).

1.1 Schéma

Koncepce klinického hodnocení pro období léčby je znázorněna na [Obrázku 1](#).

Obrázek 1 Koncepce klinického hodnocení v období léčby



- Faktory stratifikace zahrnují: skvamózní vs. neskvamózní, stádium IIIA vs. IIIB/IIIC, exprese PD-L1 (TPS <1 % vs. TPS ≥1 %), region (Východní Asie vs. Severní Amerika/Západní Evropa/Austrálie vs. Ostatní svět)
- Možnosti dubletové chemoterapie na bázi platiny zahrnují tyto:
 - Cisplatina/pemetrexed (pouze u neskvamózní histologie)
 - Cisplatina/etoposid
 - Karboplatina/paklitaxel

Zkratky: cCRT = souběžná chemoradioterapie, Gy = gray, N = počet, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic, PD-L1 = ligand programované buněčné smrti 1, RECIST = kritéria hodnocení odpovědi u pevných nádorů, RT = radioterapie, TPS = skóre procentního podílu nádorových buněk (Tumor Proportion Score).