

# **Открытое, многоцентровое исследование II фазы с одним рукавом комбинации дурвалумаба и олеклумаба у пациентов с местнораспространенным неоперабельным немелкоклеточным раком лёгкого без прогрессии заболевания после радикальной химиолучевой терапии на основе препаратов платины (LADOGA)**

## **Критерии включения в клиническое исследование.**

Пациенты могут быть включены в это исследование, только если они соответствуют всем перечисленным ниже критериям:

### Возраст

1. Возраст участника исследования на момент подписания формы информированного согласия должен составлять  $\geq 18$  лет.

### Типы участников исследования и характеристики заболевания

2. У участников исследования должен быть гистологически подтвержденный НМРЛ, и они должны были получить химиолучевую терапию (одновременную или последовательную) по поводу местнораспространенного (Стадия III) неоперабельного заболевания (в соответствии с Версией 8 Руководства Международной ассоциации по определению стадии рака легкого в торакальной онкологии [IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology]). Первичные процедуры определения стадии заболевания, выполненные до начала применения любого из компонентов радикальной терапии, должны включать:

- Проведение позитронно-эмиссионной томографии – компьютерной томографии (ПЭТ-КТ). Предпочтительно сканирование всего тела, но допустимо сканирование как минимум от основания черепа до середины бедра (необходимо получить снимки всего таза). ПЭТ-КТ должна быть выполнена не более чем за 3 месяца до первой дозы химиолучевой терапии (ХЛТ).

- При начальном определении стадии настоятельно рекомендуется провести радиологическое исследование головного мозга с применением магнитно-резонансной томографии (предпочтительно) или компьютерной томографии высокого разрешения с внутривенным контрастированием.

- За исключением случаев однозначного заболевания стадии cT4, настоятельно рекомендуется для подтверждения N2 или N3 статуса лимфатических узлов проведение биопсии под контролем эндобронхиального УЗИ, с помощью медиастиноскопии или торакоскопии.

3. Документально подтвержденный статус PD-L1 опухолевых клеток, определенный в квалифицированной лаборатории с использованием валидированного и локально одобренного теста (с использованием образца ткани, полученного до химиолучевой терапии; неприемлемы для анализа образцы, подвергавшиеся облучению). Пациенты с неизвестным статусом PD-L1 не могут быть включены в это исследование (принимаются результаты анализов, выполненных ранее, если они были проведены в квалифицированной лаборатории исследовательского центра).

4. Для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ: документально зарегистрированный немутантный статус EGFR и ALK, определенный в квалифицированной лаборатории с использованием валидированного, локально одобренного теста. Полученный ранее результат теста является приемлемым, если он был выполнен в квалифицированной лаборатории исследовательского центра. В иных случаях анализ должен быть повторно выполнен в периоде скрининга. Пациенты с сенсibiliзирующими мутациями EGFR (например, с делецией в экзоне 19 или с мутацией L858R в экзоне 21, и, если известно, с мутацией L861Q в экзоне 21, мутацией G719X в экзоне 18, или со вставкой или мутацией S768I в экзоне 20), или с перестройкой гена ALK к участию в этом исследовании не допускаются.

5. Пациенты с опухолями с мутациями в любом из нижеприведенных генов, выявленными по результатам имеющихся локальных тестов, если о них известно, такими как ROS1, RET, MET, BRAF, NTRK1, NTRK2 и ERBB2 к участию в этом исследовании не допускаются.

6. У пациентов не должно быть прогрессии после радикальной химиолучевой терапии на основе препаратов платины (одновременной или последовательной), что должно быть подтверждено следующими визуализационными исследованиями, проведенными после завершения химиолучевой терапии:

а) Исходное радиологическое исследование грудной клетки и брюшной полости с

оценкой по критериям RECIST 1.1 с помощью компьютерной томографии (предпочтительно) или магнитно-резонансной томографии  
b) магнитно-резонансная томография головного мозга (предпочтительно) или компьютерная томография высокого разрешения с внутривенным контрастированием

7. Участники исследования должны получить не менее 2 циклов химиотерапии на основе препаратов платины до (промежутки времени между последней дозой химиотерапии и началом лучевой терапии должен быть не более 6 недель) или одновременно с лучевой терапией. Химиолучевая терапия должна быть завершена в течение от 1 до 42 дней до начала получения исследуемой терапии. Настоятельно рекомендуется провести скрининговое обследование и начать исследуемую терапию как можно скорее после завершения химиолучевой терапии. Для режимов химиотерапии с еженедельным введением препаратов (например, карбоплатин/паклитаксел) 4 еженедельных введения считаются эквивалентными 2 циклам.

8. Химиотерапия на основе препаратов платины должна включать цисплатин или карбоплатин и один из следующих препаратов: эпозид, винбластин, винорелбин, таксан (паклитаксел или доцетаксел) или пеметрексед, в соответствии с локальными стандартами терапии. Терапия гемцитабином не разрешена.

9. Для одновременной химиолучевой терапии: в последний раз химиотерапия должна быть получена до последней дозы лучевой терапии или одновременно с ней. Проведение консолидирующей терапии после лучевой терапии не допускается. Разрешено до 2 циклов индукционной химиотерапии до начала одновременной химиолучевой терапии.

10. Во всех случаях, когда это возможно, режимы химиотерапии должны применяться в соответствии с рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) или Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO).

11. Для включения в это исследование его участники должны получить облучение в совокупной дозе 60 Гр (30 доз по 2 Гр)  $\pm 10\%$  (от 54 Гр до 66 Гр) в рамках химиолучевой терапии. Лучевая терапия должна проводиться в виде лучевой терапии с модуляцией интенсивности / ротационной терапии с модуляцией объема излучения (предпочтительно) или с применением 3D-конформной техники. Исследовательским центрам настоятельно рекомендуется придерживаться следующих дозиметрических спецификаций для органов:

- Средняя доза облучения для легких должна составить  $<20$  Гр и/или V20 должен быть  $<35\%$
- Средняя доза для пищевода должна быть  $<34$  Гр
- Для сердца V45  $<35\%$  или V30  $<50\%$

12. Минимальная ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 недель на момент назначения исследуемой терапии.

13. Функциональный статус по шкале ECOG/ ВОЗ, равный 0 или 1, без ухудшения в течение 2 недель до исходной оценки на скрининге и перед назначением исследуемой терапии.

14. Адекватная функция органов и костного мозга, как описано далее:

- Абсолютное число нейтрофилов в крови  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500$  в  $1 \text{ мм}^3$ )
- Уровень тромбоцитов  $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  ( $75000$  в  $1 \text{ мм}^3$ )
- Уровень гемоглобина  $\geq 9.0$  г/дл ( $5,59$  ммоль/л)
- Клиренс креатинина сыворотки крови (CL) больше  $40$  мл/мин при расчете по формуле Кокрофта-Голта или при определении по моче, собранной в течение 24 часов для определения клиренса креатинина:

Для мужчин:

Клиренс креатинина (мл/мин) = Масса тела (кг)  $\times$  (140 – возраст)

72  $\times$  креатинин сыворотки крови (мг/дл)

Для женщин:

Клиренс креатинина (мл/мин) = Масса тела (кг)  $\times$  (140 – возраст)  $\times$  0,85

72  $\times$  креатинин сыворотки крови (мг/дл)

- Уровень общего билирубина в сыворотке крови  $\leq 1,5 \times$  верхней границы нормы (ВГН) или  $\leq 3 \times$  ВГН, если у пациента имеется документально подтвержденный синдром Жильбера (повышение уровней неконъюгированного билирубина в крови).

- Уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы  $\leq 2,5$  ВГН.
- Уровень альбумина  $\geq 3,0$  г/дл.

Масса тела

15. Минимальная масса тела  $\geq 40$  кг при включении в исследование и назначении терапии.

#### Пол и требования к контрацепции/ предотвращению наступления беременности

16. Использование средств контрацепции участниками исследования мужского или женского пола должно соответствовать локальным стандартам по методам контрацепции для таких участников клинических исследований.

17. Отрицательные результаты теста на беременность (оценка по сыворотке крови) у женщин способных к деторождению.

18. Участницы исследования должны быть в постменопаузе в течение 1 года, либо пройти хирургическую стерилизацию, либо использовать один из высокоэффективных методов контрацепции (высокоэффективный метод контрацепции определяется как метод, частота наступления беременности при постоянном и правильном применении которого составляет менее 1% в год при его правильном и постоянном применении). Женщины, способные к деторождению, должны быть согласны на использование одного высокоэффективного метода контрацепции. Они должны стабильно применять выбранный метод контрацепции в течение минимум 3 месяцев до включения в это исследование и в течение до 90 дней после последнего получения исследуемой терапии. Не прошедшие стерилизацию половые партнеры мужского пола таких женщин, способных к деторождению, должны в течение указанного периода пользоваться мужским презервативом в сочетании со спермицидным средством (или только презервативом в странах, в которых не одобрено применение спермицидных средств).

19. Участники исследования мужского пола, которые намереваются продолжать жить половой жизнью с женщиной, способной к деторождению, должны были ранее пройти хирургическую стерилизацию или должны использовать приемлемый метод контрацепции с начала скрининга и в течение всей продолжительности исследования, а также периода вымывания (90 дней после последнего получения исследуемой терапии) для предотвращения наступления беременности у полового партнера. Участники исследования мужского пола не должны становиться донорами спермы в течение того же периода времени.

#### Информированное согласие

20. Участник исследования должен быть способен дать подписанное информированное согласие в соответствии с процедурой, описанной в Приложении А, которое включает согласие на следование требованиям и ограничениям, перечисленным в форме информированного согласия и в данном протоколе.

#### Другие критерии включения

21. В этом исследовании могут участвовать лица любой расы и пола

#### **Критерии невключения в клиническое исследование.**

Пациенты не могут принять участие в исследовании, если они соответствуют любому из перечисленных ниже критериев:

#### Медицинские состояния

1 По мнению Исследователя, любые признаки заболеваний (такие как тяжелые или

неконтролируемые системные заболевания, включая неконтролируемую артериальную гипертензию, заболевания, связанные с активными кровотечениями, активную инфекцию, активное интерстициальное поражение легких/ пневмонит, а также серьезные хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диареей, психиатрические заболевания/ социальные обстоятельства), хронический дивертикулит или ранее перенесенный осложненный дивертикулит, или наличие в анамнезе аллогенной трансплантации органа, которые, по мнению Исследователя, делают нежелательным участие пациента в исследовании или могут поставить под угрозу соблюдение требований протокола.

2 Наличие в анамнезе другого первичного злокачественного новообразования, за исключением злокачественного новообразования, по поводу которого было проведено радикальное лечение, при отсутствии известного активного заболевания в течение  $\geq 5$  лет до первого получения исследуемой терапии и с низким потенциальным риском рецидива, адекватно удаленного немеланомного рака кожи и радикально пролеченной карциномы *in situ* или опухоли стадии T<sub>a</sub> без признаков заболевания.

3 Гистология опухоли в виде смешанного мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого.

4 Пациенты с заболеванием, в плане лечения которого предполагается проведение хирургического лечения, например, с раком Панкоста или с опухолями верхней борозды легкого.

5 Пациенты с очагами стадии T<sub>4</sub>, которые прорастают в крупные сосудистые структуры, такие как легочная артерия или ткани сердца, не могут быть включены в это исследование.

6 Пациенты с местнораспространенным, неоперабельным немелкоклеточным раком легкого с прогрессией заболевания на фоне или после химиолучевой терапии на основе препарата платины.

7 Наличие любой неразрешившейся токсичности степени  $>2$  согласно СТСАЕ после ранее полученной химиолучевой терапии (кроме алопеции). Пациенты с необратимыми токсическими эффектами, для которых, по мнению Исследователя, нет оснований ожидать ухудшения под действием исследуемой терапии (например, с потерей слуха), могут быть включены в это исследование.

8 Пациенты с пневмонитом степени  $\geq 2$ , сохраняющимся после ранее полученной химиолучевой терапии.

9 Предшествующие возникшие любых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) степени  $\geq 3$  на фоне применения любого иммунотерапевтического препарата, или любое неразрешившееся иммуноопосредованное нежелательное явление степени  $>1$ .

10 Наличие в анамнезе идиопатического фиброза легких, лекарственного пневмонита или идиопатического пневмонита, вне зависимости от времени возникновения до назначения исследуемой терапии. Наличие признаков активного пневмонита, не индуцированного химиолучевой терапией (степени  $\geq 2$ ), активной пневмонии, активного интерстициального поражения легких, активного плеврального выпота или плеврального выпота, по поводу которого недавно проводилось лечение, или текущего легочного фиброза, диагностированных в течение последних 6 месяцев до назначения исследуемой терапии.

11 Наличие активного или диагностированного ранее аутоиммунного или воспалительного заболевания (включая воспалительное заболевание кишечника (например, колит или болезнь Крона), системную красную волчанку, саркоидоз,

гранулематоз с полиангиитом, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, гипопизит, увеит, аутоиммунный пневмонит или аутоиммунный миокардит и т.п.). Для этого критерия есть следующие исключения:

- Пациенты с витилиго или алопецией.
- Пациенты с гипотиреозом (например, после синдрома Хашимото) со стабильным течением на фоне заместительной гормональной терапии.
- Пациенты с любыми хроническими заболеваниями кожи, не требующими системной терапии.
- Пациенты без активных заболеваний в течение последних пяти лет могут быть включены в исследование на основании решения Исследователя, но только после консультации с Врачом исследования.
- Пациенты с целиакией, контролируемой только с помощью диеты.

12 Наличие известной активной инфекции вирусом гепатита, положительные результаты анализа на антитела к вирусу гепатита С, HBsAg или анти-HBc в периоде скрининга. Пациенты с наличием в анамнезе инфекции вирусом гепатита В или разрешившейся инфекции (определяемой как наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В при отсутствии HBsAg) могут быть включены в это исследование. Пациенты с наличием антител к вирусу гепатита С могут быть включены в исследование только при отрицательном результате полимеразной цепной реакции на РНК вируса гепатита С. Пациенты с одновременной инфекцией вирусами гепатита В и С или с одновременной инфекцией вирусами гепатита В и D, а именно: ВГВ-положительные (наличие HBsAg и/или анти-HBc с обнаруживаемой ДНК ВГВ); А ТАКЖЕ

- ВГС положительные (наличие антител к вирусу гепатита С); ИЛИ
- ВГD положительные (наличие антител к вирусу гепатита D).

13 С положительным результатом теста на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (положительные антитела к ВИЧ 1/2).

14 Известная активная туберкулезная инфекция (на основании клинической оценки, которая может включать клинический анамнез, физикальный осмотр и рентгенографические данные или результаты тестирования на туберкулез в соответствии с локальной практикой).

15 Пациент соответствует как минимум одному из следующего (по оценке Исследователя):

- Средняя продолжительность скорректированного интервала QT >470 мс в покое по результатам трехкратной электрокардиографии, выполненной в периоде скрининга.
- Наличие в анамнезе увеличения продолжительности интервала QT, связанного с другими лекарственными препаратами, в связи с которой потребовалось прекращение применения такого препарата, или получение в настоящее время терапии лекарственным препаратом, который может увеличивать продолжительность интервала QT и вызывать пируэтную тахикардию (Torsades des Pointes, TdP).
- Синдром врожденного удлинения интервала QT, наличие в семейном анамнезе синдрома врожденного удлинения интервала QT или случаев необъяснимой внезапной смерти в возрасте младше 40 лет среди родственников первой степени родства.

16 Наличие в анамнезе симптоматической застойной сердечной недостаточности,

нестабильной стенокардии, неконтролируемой аритмии (мультифокальных преждевременных сокращений желудочков, бигеминии, тригеминии, желудочковой тахикардии), которая является симптоматической или требует лечения (степень 3 согласно СТСАЕ), симптоматической или неконтролируемой фибрилляции предсердий, несмотря на лечение, или бессимптомной стойкой желудочковой тахикардии. Пациенты с мерцательной аритмией, контролируемой лекарственными препаратами, или с аритмиями, контролируемые с помощью кардиостимулятора, могут быть включены в исследование на основании решения Исследователя, с рекомендуемой консультацией у кардиолога.

17 Пациенты с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, эмболии легочной артерии или острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, или венозного тромбоза, диагностированного в течение последних 3 месяцев перед планируемым первым введением препаратов исследуемой терапии.

18 Наличие первичного иммунодефицита.

19 Ранее полученная аллогенная трансплантация костного мозга или стволовых клеток/солидного органа.

20 Наличие в анамнезе лептоменингеального канцероматоза.

21 Тяжелая инфекция в периоде, охватывающем 4 недели до начала исследуемой терапии. Предшествующая/сопутствующая терапия

22 Сопутствующая терапия любым препаратом, для которого известна способность вызывать пируэтную тахикардию (TdP).

23 Пациенты, в отношении которых ожидается, что им потребуется какая-либо иная форма противоопухолевой терапии во время их участия в этом клиническом исследовании, не допускаются к участию в этом исследовании.

24 Пациент ранее получил или получает терапию НМРЛ (за исключением предшествующей одновременной или последовательной химиолучевой терапии), включая, помимо прочего, лучевую терапию, исследуемые препараты, химиотерапию и моноклональные антитела. Пациенты, которым ранее была выполнена хирургическая резекция метастатического (стадия I или II) НМРЛ, могут быть включены в это исследование при условии, что они не получали другие методы лечения, включая химиотерапию, лучевую терапию или иммунотерапию. Опухоль у пациента считается метастатической, если:

- Гистологический подтип ранее резецированного НМРЛ отличается по гистологии от заболевания, по поводу которого проводилась радикальная химиолучевая терапия, ИЛИ

- Промежуток времени без рака легкого у пациента составляет не менее 2 лет (независимо от гистологии), и второй рак находится в другой доле или легком без карциномы в лимфатических сосудах, общих для обоих легких, и без внелегочных метастазов на момент постановки диагноза.

25 Пациент ранее получал иммунную терапию, включавшую, помимо прочего, другие антитела к CTLA-4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2 и антитела к CD73, за исключением терапевтических противоопухолевых вакцин.

26 Пациент получает или ранее (в периоде, охватывающем 14 дней до первого получения дурвалумаба) получал иммунодепрессант. Для этого критерия есть следующие исключения:

- Интраназальное, ингаляционное или местное применение кортикостероидов или

местные инъекции кортикостероидов (например, внутрисуставные инъекции).

- Системное применение кортикостероидов в физиологических дозах, которые не должны превышать 10 мг/сут преднизона или его эквивалентов.

- Получение кортикостероидов в качестве премедикации с целью профилактики реакций гиперчувствительности или в качестве противорвотного препарата (например, премедикация при компьютерной томографии).

27 Пациент в течение 30 дней до первой дозы исследуемой терапии получил живую ослабленную вакцину.

28 Любая сопутствующая противоопухолевая терапия. Допускается сопутствующее применение гормональной терапии неопухолевых заболеваний (например, заместительная гормональная терапия).

29 Большая хирургическая процедура или значительная травма в течение 4 недель до первого получения исследуемой терапии или ожидаемая необходимость в большой хирургической процедуре во время исследования.

#### Предшествующее/ текущее участие в клинических исследованиях

30 Пациенту уже была ранее назначена терапия в настоящем исследовании или он ранее участвовал в клиническом исследовании дурвалумаба или олеклумаба.

31 Одновременное участие в другом клиническом исследовании, за исключением наблюдательного (неинтервенционного), или пребывание в периоде последующего наблюдения в рамках интервенционного исследования.

32 Участие в другом клиническом исследовании с исследуемым вмешательством, примененным за последние 3 месяца до включения в текущее исследование, или параллельное включение в другое клиническое исследование, если только это не наблюдательное, неинтервенционное клиническое исследование в периоде последующего наблюдения в рамках интервенционного исследования.

33 Получение любой иммунотерапии или исследуемого препарата в периоде, охватывающем 4 недели перед первым получением исследуемой терапии, а также любой вариант терапии моноклональными антителами в периоде, охватывающем 6 недель перед первым получением исследуемой терапии.

34 Пациенты с известной аллергией или гиперчувствительностью к дурвалумабу и/или олеклумабу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав этих препаратов.

#### Другие критерии невключения

35 Участие в планировании и/или проведении настоящего исследования (относится как к персоналу компании "АстраЗенека", так и к персоналу исследовательского центра).

36 По мнению Исследователя, пациент не должен участвовать в исследовании, если имеется достаточно высокая вероятность того, что он/она не будет соблюдать процедуры, ограничения и требования исследования.

37 Беременные или кормящие грудью женщины или пациенты мужского или женского пола с сохранным репродуктивным потенциалом, которые не хотят применять высокоэффективные меры контрацепции, начиная с периода скрининга и до 90 дней после последнего получения исследуемой терапии.