

Carcinoma de pulmão de não pequenas células

Um estudo para comparar divarasibe mais pembrolizumabe com o tratamento padrão (pembrolizumabe mais quimioterapia) em pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células não tratado, que tem uma alteração em um gene chamado KRAS G12C e que se espalhou

A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Divarasib and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Pemetrexed and Carboplatin or Cisplatin in Participants With Previously Untreated, KRAS G12C-Mutated, Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

Trial Status Recrutando	Trial Runs In 9 Countries	Trial Identifier NCT06793215 2024-518365-10-00 CO45042
-----------------------------------	-------------------------------------	---

As informações abaixo foram obtidas diretamente de sites de registro público, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com etc., e não foram editadas.

Official Title:

A Phase III, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Divarasib and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Pemetrexed and Carboplatin or Cisplatin in Patients With Previously Untreated, KRAS G12C-Mutated, Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

Trial Summary:

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of divarasib and pembrolizumab compared with pembrolizumab and pemetrexed and carboplatin or cisplatin, for the first-line treatment of adult participants with KRAS G12C-mutated, advanced or metastatic non squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).

Hoffmann-La Roche Sponsor	Phase 3 Phase
-------------------------------------	-------------------------

NCT06793215 2024-518365-10-00 CO45042
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender	Age	Healthy Volunteers
--------	-----	--------------------

1. Por que este estudo é necessário?

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é o tipo mais comum de câncer de pulmão. Ele geralmente se desenvolve nos tecidos que revestem os pulmões e pode se espalhar para os linfonodos próximos e outros órgãos. O tratamento inicial padrão para CPNPC que se espalhou inclui um tipo de medicamento que ajuda a defesa natural da pessoa (sistema imune) a atacar as células cancerosas, que se chama “imunoterapia”. A imunoterapia, como o pembrolizumabe, é normalmente administrada com quimioterapia à base de platina. Cerca de 1 em cada 10 pessoas com CPNPC têm uma alteração específica (mutação) no gene *KRAS*, chamada mutação *KRAS G12C*. Isso faz com que as células cancerosas cresçam descontroladamente. Combinar a imunoterapia com um tratamento que ataca essa mutação pode ser mais eficaz do que o tratamento padrão atual para o CPNPC com esse tipo de mutação.

Este estudo está testando uma combinação de medicamentos chamada divarasibe mais pembrolizumabe. Ele está sendo desenvolvido para tratar o CPNPC não tratado previamente e que se espalhou. O divarasibe é uma terapia direcionada que pode funcionar bem contra o CPNPC com a mutação *KRAS G12C*. O divarasibe é um medicamento experimental, o que significa que as autoridades de saúde (como a FDA nos EUA e a EMA na Europa) não aprovaram o divarasibe sozinho ou em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de CPNPC. Este estudo tem como objetivo comparar os efeitos do divarasibe mais pembrolizumabe com o do tratamento inicial padrão (pembrolizumabe mais quimioterapia) em pessoas com CPNPC com a mutação *KRAS G12C* que se espalhou.

2. Quem pode participar do estudo?

Pessoas com pelo menos 18 anos de idade que nunca foram tratadas antes para o CPNPC que se espalhou podem participar do estudo, caso não possam ser tratadas com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia com a intenção de cura. O CPNPC também deve ter uma alteração conhecida como “G12C” no gene *KRAS*. Algumas pessoas podem não ser elegíveis para participar, como aquelas que têm um tipo de CPNPC que começa em células planas, conhecidas como células escamosas, ou se o câncer de pulmão se espalhou para o cérebro ou a medula espinhal e está causando sintomas. Também não podem participar pessoas com alterações em outros genes para as quais já existem tratamentos específicos. Mulheres grávidas ou que estejam amamentando não podem participar do estudo.

3. Como este estudo funciona?

As pessoas serão avaliadas para verificar se podem participar do estudo. O período de triagem ocorrerá 1 mês antes do início do tratamento. Todos que participarem deste

estudo serão colocados aleatoriamente (como lançar uma moeda) em 1 de 2 grupos e receberão:

- Divarasibe, administrado como um comprimido (que deve ser engolido) todos os dias, junto com pembrolizumabe, administrado como uma infusão na veia a cada 3 semanas, OU
- Pembrolizumabe junto com quimioterapia à base de platina, administrados como infusões na veia a cada 3 semanas.

Os participantes terão a mesma chance de ser alocados em qualquer um dos grupos. Este é um estudo aberto, o que significa que todos os envolvidos, incluindo o participante e o médico do estudo, saberão qual tratamento o participante está recebendo.

Durante este estudo, o médico do estudo verá os participantes a cada 1 a 3 semanas. Ele verificará como o tratamento está funcionando e se há efeitos colaterais indesejados. Os participantes receberão o tratamento até que sua doença piore ou os efeitos colaterais se tornem intoleráveis. Os participantes terão uma consulta de acompanhamento 1 mês após concluírem o tratamento. Nesta consulta, o médico do estudo verificará o bem-estar do participante. O médico do estudo continuará avaliando a saúde dos participantes nas visitas, telefonemas ou por meio de seus registros médicos a cada 3 meses, pelo tempo que concordarem, até o final do estudo. O tempo total de participação pode ser superior a 5 anos, dependendo de quando a pessoa ingressa no estudo. Os participantes têm o direito de interromper o tratamento e sair do estudo a qualquer momento, caso desejem.

4. Quais são os principais resultados medidos neste estudo?

Os principais resultados medidos neste estudo são verificar se o medicamento está funcionando, observando quanto tempo os participantes vivem e quanto tempo conseguem viver sem que o câncer piore.

Outros resultados importantes medidos no estudo incluem:

- Quantos participantes têm uma redução do câncer após o tratamento.
- Quanto tempo leva entre a primeira resposta do câncer ao tratamento e a sua piora;
- Mudança na saúde do participante e como seus sintomas do câncer impactam a vida diária e a capacidade de aproveitar a vida.
- O número de participantes com parâmetros de melhora, piora ou sem alterações nos questionários que medem o quão bem conseguem realizar suas atividades e como o câncer afeta o seu dia a dia.
- O tempo até a piora significativa dos sintomas do câncer (tosse, dificuldade para respirar e dor no peito) e sua capacidade de aproveitar a vida.
- O número e a gravidade dos efeitos colaterais indesejados.

5. Existem riscos ou benefícios decorrentes da participação neste estudo?

Participar do estudo pode ou não fazer os participantes se sentirem melhor. No entanto, as informações coletadas durante o estudo podem ajudar outras pessoas com condições de saúde semelhantes no futuro. Pode não ser completamente conhecido, no momento do estudo, o quão seguro e eficaz o tratamento do estudo é.

O estudo envolve alguns riscos para o participante. Mas esses riscos geralmente não são maiores do que os relacionados aos cuidados médicos de rotina ou à progressão natural da condição de saúde. As pessoas interessadas em participar serão informadas sobre os riscos e benefícios, bem como quaisquer procedimentos ou exames adicionais que possam precisar realizar. Todos os detalhes do estudo serão descritos em um documento de consentimento informado. Isso inclui informações sobre possíveis efeitos e outras opções de tratamento.

Riscos associados ao divarasibe, pembrolizumabe e quimioterapia (pemetrexede, carboplatina e cisplatina)

Os participantes podem apresentar efeitos indesejados devido aos medicamentos usados neste estudo. Esses efeitos podem ser de leves a graves, até mesmo com risco de vida, e podem variar de pessoa para pessoa. Durante o estudo, os participantes farão *check-ups* regulares para verificar se há efeitos indesejados. Os participantes serão informados sobre os efeitos indesejados conhecidos do divarasibe, pembrolizumabe e quimioterapia, além de possíveis efeitos indesejados com base em estudos clínicos e laboratoriais ou conhecimento de medicamentos semelhantes. Os efeitos indesejados conhecidos desses medicamentos incluem fezes aquosas e vômitos. Os efeitos indesejados conhecidos de infusão intravenosa incluem vômitos, pressão arterial baixa ou alta, febre, dor ou desconforto na cabeça, fezes aquosas e frequentes, falta de ar, tosse e queda de cabelo.

Os medicamentos do estudo podem ser prejudiciais a um feto. Mulheres e homens devem tomar precauções para evitar expor um feto ao tratamento do estudo.

Inclusion Criteria:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1
- Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or metastatic non squamous NSCLC that is not eligible for curative surgery and/or definitive chemoradiotherapy
- Measurable disease, as defined by RECIST v1.1
- No prior systemic treatment for advanced or metastatic NSCLC
- Documentation of the presence of a KRAS G12C mutation
- Documentation of known PD-L1 expression status in tumor tissue
- Availability of a representative tumor specimen
- Adequate end-organ function
- Eligible to receive a platinum-based chemotherapy regimen

Exclusion Criteria:

Exclusion Criteria Related to NSCLC:

ForPatients

by Roche

- Known concomitant second oncogenic driver with available targeted treatment
- Symptomatic, untreated, or actively progressing central nervous system (CNS) metastases
- Spinal cord compression not definitively treated with surgery and/or radiation or previously diagnosed and treated spinal cord compression without evidence that disease has been clinically stable for ≥ 2 weeks prior to randomization
- History of leptomeningeal disease
- Uncontrolled tumor-related pain
- Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once a month or more frequently)

Exclusion Criteria Related to Current or Prior Treatments:

- Any anti-cancer systemic therapy, including hormonal therapy, within 21 days prior to randomization, or is expected to require any other form of antineoplastic therapy while in the study
- Radiation therapy including palliative RT to bone metastases within 2 weeks prior to randomization and RT to the lung $>30\text{Gy}$ within 6 months prior to randomization
- Prior treatment with KRAS G12C inhibitors or pan-KRAS/RAS inhibitors
- Treatment with systemic immunosuppressive or immunostimulatory medications, including CD137 agonists and immune checkpoint inhibitors
- Current treatment with medications that are well known to prolong the QT interval
- Treatment with therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to randomization
- Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation

Exclusion Criteria Related to General Health:

- History of malignancy other than NSCLC within 5 years prior to screening, with the exception of malignancies with a negligible risk of metastasis or death (e.g., 5-year overall survival [OS] rate $>90\%$), such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, non melanoma skin carcinoma, localized prostate cancer, ductal breast carcinoma in situ, or Stage I uterine cancer
- Individuals with chronic diarrhea, short bowel syndrome or significant upper gastrointestinal surgery including gastric resection, a history of inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's disease or ulcerative colitis) or any active bowel inflammation (including diverticulitis), malabsorption syndrome, conditions that would interfere with enteral absorption
- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on the screening chest computed tomography scan
- Significant cardiovascular disease within 3 months prior to screening