

MITO 27 - SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	MITO27: Studio di fase II, prospettico, non randomizzato su MK-3475 in pazienti con carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio e primitivo del peritoneo, ricorrente, platino resistente, con CPS >1.
Coordinamento e responsabile dello studio	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Prof.ssa Domenica Lorusso
Sponsor	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Tipologia dello studio	Studio di fase II, a singolo braccio, multicentrico
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio e primitivo del peritoneo, ricorrente, platino resistente, con CPS >1.
Razionale dello studio	Nonostante i progressi della chirurgia e della chemioterapia negli ultimi 20 anni, modesti sono stati i progressi in termini di sopravvivenza globale. Sebbene la maggior parte delle donne con malattia avanzata rispondano alla chemioterapia di prima linea con Paclitaxel e Carboplatino, la maggior parte delle risposte non è duratura. Più dell'80% delle pazienti mostra recidiva della malattia dopo il trattamento di prima linea e più della metà muore entro 5 anni dalla diagnosi. Il trattamento delle pazienti platino resistenti rappresenta una grande necessità clinica insoddisfatta. Le pazienti platino resistenti hanno meno del 10% di possibilità di rispondere alla chemioterapia convenzionale, inoltre le risposte sono di breve durata, la sopravvivenza libera da progressione mediana è di 3,4 mesi e la sopravvivenza globale mediana è di 13 mesi, indipendentemente dal farmaco usato. Il tumore ovarico (OC) è considerato un tumore immunogenico e vi è evidenza di una risposta immunitaria all'OC. Pertanto, l'immunoterapia rappresenta un approccio terapeutico nuovo e promettente. All' ASCO 2015, sono stati presentati i primi risultati del primo studio con Pembrolizumab in pazienti OC: KEYNOTE-028 è un <i>basket trial</i> multi-coorte, non randomizzato di fase 1b che valuta la sicurezza,

la tollerabilità e l'attività antitumorale di Pembrolizumab in monoterapia (10 mg/kg somministrati ogni due settimane) in più di 450 pazienti in 20 diversi tipi di cancro. Lo studio ha valutato i pazienti con tumori solidi avanzati positivi per PD-L1 che non hanno risposto alla terapia standard o per i quali la terapia standard non è appropriata. I primi risultati su 26 pazienti con OC avanzato, pesantemente pre-trattati, hanno mostrato un ORR (confermato e non confermato) dell'11,5% dei pazienti (n = 3/26), un tasso di stabilità della malattia (DCR) del 34,6% (n = 9 / 26) con una riduzione del tumore raggiunta nel 23% dei pazienti valutabili. In conclusione, Pembrolizumab ha dimostrato attività antitumorale, con un profilo gestibile di sicurezza e tossicità, in pazienti con OC metastatico pretrattato.

Keynote 100 è uno studio di fase 2 a braccio singolo condotto su pazienti con carcinoma ovarico ricorrente e resistente al platino. L'effetto dell'espressione di PD-L1 sul tasso di risposta globale è stato valutato attraverso il *CPS score*, che variava da meno di 1 a più di 10. Il *CPS score* rappresenta il rapporto tra il numero di cellule positive per PD-L1 (cellule tumorali, linfociti, macrofagi) rispetto al numero totale di cellule tumorali vitali, moltiplicato per 100. Tra i 378 pazienti trattati con Pembrolizumab per via endovenosa a 200 mg ogni 3 settimane per 2 anni (o fino alla progressione della malattia, morte, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso), il tasso di risposta completa, secondo i criteri RECIST v1.1, era compreso tra il 9% e il 10%, tuttavia il tasso di risposta è salito al ~ 17% in quei pazienti il cui tumore aveva un CPS di 10 o superiore.

Tutti i pazienti dello studio mostravano recidiva del cancro dopo terapia a base di platino: le pazienti della coorte A avevano ricevuto fino a 2 linee di chemioterapia precedenti e avevano un intervallo libero da platino o da trattamento (PFI / TFI) compreso tra 3 e 12 mesi; i pazienti di coorte B avevano ricevuto da 3 a 5

	<p>linee di chemioterapia precedenti e avevano una PFI / TFI di almeno 3 mesi. Il numero di linee di trattamento precedenti non ha avuto alcun impatto sul tasso di risposta, né l'istologia, e non sono stati messi in evidenza nuovi dati di safety. Quasi i tre quarti dei pazienti hanno avuto eventi avversi correlati al trattamento, con il 17% da G3 a G5.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Studio multicentrico di fase II a braccio singolo che valuta Pembrolizumab nel tumore ovarico, tumore delle tube di Falloppio e primitivo del peritoneo, ricorrente, platino resistente con CPS score >1</p> <p style="text-align: center;">STUDY DESIGN</p> <pre> graph LR A["Platinum resistant ovarian, primary peritoneal and Fallopian tube cancer patients • No more than 2 previous chemotherapy lines • CPS score ≥1 • Measurable or Evaluable disease"] --> B["Pembrolizumab 200 mg q 21 iv"] B --> C["Progression of disease or unacceptable toxicity"] </pre> <p>Primary End Point: OS Secondary endpoint: PFS RR Toxicity QoL</p>
<p>Centri implicati nello studio</p>	<p>Circa 20 centri italiani</p>
<p>Criteri di inclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con tumore ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo platino resistenti (PFI ≤ 6 mesi dall'ultima dose di platino); 2. CPS score > 1; 3. Firma del consenso informato; 4. Pazienti con età ≥ 18 anni alla data della firma del consenso informato;

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Malattia misurabile e valutabile secondo criteri RECIST 1.1 (Pazienti con solo aumento di CA125, senza riscontro radiologico di malattia, sono esclusi); 6. Fornire un campione di tessuto tumorale prelevato mediante precedente chirurgia citoreduttiva o di tessuto tumorale appena prelevato (entro 6 settimane dall'inizio della terapia). Pazienti per le quali non possano essere forniti campioni appena ottenuti, è accettabile un campione d'archivio; 7. ECOG performance status 0 o 1; 8. Adeguata funzionalità d'organo.
<p>Criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sta attualmente partecipando o ha partecipato ad uno studio clinico e ha ricevuto un agente sperimentale o utilizzato un dispositivo sperimentale entro le 4 settimane precedenti la prima dose del trattamento dello studio; 2. Ha ricevuto più di 2 precedenti linee di chemioterapia; 3. Presenta una diagnosi di immunodeficienza o sta assumendo una terapia con steroidi sistemici o altra forma di terapia immunosoppressiva nei 7 giorni precedenti la prima dose del trattamento sperimentale; 4. Storia nota di TB attiva (Bacillus Tuberculosis); 5. Ipersensibilità nota a Pembrolizumab o a qualsiasi suo eccipiente; 6. Precedente trattamento con anticorpo monoclonale anti-cancro (monoclonal antibody, mAb) nelle 4 settimane precedenti il Giorno 1 dello studio o non recupero a tossicità grado ≤ 1 o al baseline, da eventi avversi dovuti a mAb somministrati più di 4 settimane prima. 7. Si è sottoposto a chemioterapia, terapia mirata con piccole molecole oppure a radioterapia nelle 2 settimane

precedenti il Giorno 1 dello studio o non recupero a tossicità grado ≤ 1 o al baseline, da eventi avversi dovuti a un agente somministrato in precedenza:

Nota: i soggetti con neuropatia di grado ≤ 2 costituiscono un'eccezione a questo criterio e possono essere idonei per lo studio.

Nota: se il soggetto ha subito un intervento chirurgico importante, deve essersi ripreso adeguatamente dalla tossicità e/o complicanze dell'intervento prima di iniziare la terapia;

8. Presenta un altro tumore maligno noto in progressione o che richiede un trattamento attivo nei precedenti 2 anni. Le eccezioni comprendono carcinoma basocellulare della cute, carcinoma a cellule squamose della cute sottoposto a terapia potenzialmente curativa o carcinoma della cervice in situ;
9. Presenza di metastasi attive al sistema nervoso centrale (SNC) note e/o meningite carcinomatosa. I soggetti con metastasi cerebrali già trattate in precedenza possono partecipare purché siano stabili (senza evidenza di progressione all'imaging da almeno quattro settimane prima della prima dose del trattamento sperimentale e purché qualsiasi sintomo neurologico sia tornato al valore basale), non abbiano evidenze di metastasi cerebrali nuove o in progressione e non assumano steroidi da almeno 7 giorni prima del trattamento sperimentale. Questa eccezione non comprende la meningite carcinomatosa che è esclusa a prescindere dalla stabilità clinica.
10. Presenta una malattia autoimmune attiva che ha necessitato di trattamento sistemico nei 2 anni precedenti con uso di corticosteroidi o farmaci immunosoppressivi. La

	<p>terapia sostitutiva (ad es., Tiroxina, insulina o terapia sostitutiva del corticosteroide per insufficienza surrenalica o pituitaria) non è considerata una forma di trattamento sistemico;</p> <p>11. Storia, o qualsiasi prova effettiva di pneumonite attiva, non infettiva che ha richiesto il trattamento con steroidi;</p> <p>12. Presenta un'infezione attiva che richiede terapia sistemica.</p> <p>13. Presenta un'anamnesi o prova ricorrente di qualsiasi condizione, terapia o anomalia nelle analisi di laboratorio che potrebbe inficiare i risultati della sperimentazione, interferire con la partecipazione del soggetto per tutta la durata della sperimentazione oppure non rendere nel miglior interesse del soggetto parteciparvi, a giudizio dello sperimentatore;</p> <p>14. Presenta disturbi psichiatrici o di abuso di sostanze noti che interferirebbero con la collaborazione agli obblighi posti dalla sperimentazione;</p> <p>La paziente in età fertile deve avere un test di gravidanza su urina o siero negativo entro 72 ore prima di ricevere la prima dose di farmaco in studio. Se il test sulle urine è positivo o non può essere confermato come negativo, sarà richiesto un test di gravidanza nel siero;</p> <p>15. Le donne in età fertile dovrebbero essere disposte ad usare 2 metodi contraccettivi o astenersi dall'attività sessuale per tutta la durata dello studio e fino a 120 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio. Le pazienti in età fertile sono le pazienti non chirurgicamente sterili o amenorreiche per > 1 anno;</p> <p>16. Ha assunto precedentemente una terapia con un farmaco anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2;</p>
--	--

	<p>17. Presenta un'anamnesi nota di virus dell'immunodeficienza umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV) (anticorpi HIV 1/2);</p> <p>18. Presenta un'epatite B attiva nota (ad es. è HBsAg reattivo) o epatite C (ad es. individuazione [qualitativa] dell'HCV RNA);</p> <p>19. Ha ricevuto un vaccino vivo nei 30 giorni che precedono l'inizio programmato della terapia dello studio.</p> <p><i>Nota: i vaccini per l'influenza stagionale somministrati per iniezione in genere sono vaccini antinfluenzali inattivati e sono ammessi; tuttavia, i vaccini antinfluenzali intranasali (es. Flu-Mist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono consentiti.</i></p>
Obiettivo primario	Valutare la sopravvivenza globale (OS) in pazienti trattate con Pembrolizumab singolo agente.
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) • Valutare il tasso di risposta (criteri RECIST 1.1) • Valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento • Valutare la qualità di vita delle pazienti
Durata dello studio	44 mesi