

## MITO 28 /MANGO OV4 - SINOSI DEL PROTOCOLLO

<b>Titolo</b>	A phase II clinical trial of Pembrolizumab in combination with Carboplatin-Paclitaxel in patients with advanced (stage III B-C-IV) ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer:
<b>Coordinamento e responsabile dello studio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr Sandro Pignata (Principal Investigator) - National Cancer Institute, Naples</li> <li>• Prof Nicoletta Colombo (MaNGO -PI) - European Institute of Oncology - Milan</li> <li>• Dr Francesco Perrone (Head of Coordinating Centre) - National Cancer Institute, Naples</li> <li>• Dr Gennaro Daniele (Coordinating Physician) - National Cancer Institute, Naples</li> <li>• Prof Ciro Gallo (Biostatistician) - Second University of Naples</li> </ul>
<b>Sponsor</b>	Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori - IRCCS Fondazione G Pascale di Napoli
<b>Tipologia dello studio</b>	Studio di Fase 2
<b>Popolazione oggetto dello studio</b>	Pazienti affette da Carcinoma Ovarico Avanzato Stadio III B-IV (Figo), Tumore Primitivo del Peritoneo o della Tuba di Fallopio:
<b>Razionale dello studio</b>	<p>A phase II clinical trial of Pembrolizumab in combination with Carboplatin-Paclitaxel in patients with advanced (stage III B-C-IV) ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer MITO28 /MANGO OV4 Version n.0 Oct 26, 2016 2BACKGROUND La modulazione della risposta immunitaria contro il cancro sta diventando negli ultimi anni un'arma sempre più importante dell'armamentario terapeutico dell'oncologia. La comprensione dei meccanismi di controllo della crescita tumorale da parte del sistema immunitario e della capacità del tumore di evadere questo controllo ha consentito di identificare i mediatori molecolari (checkpoint) di questa dinamica interazione e di sviluppare dei farmaci potenti in grado di alterare il processo di evasione immunologica del cancro. Tra questi, una classe di farmaci molto promettenti è rappresentata dagli inibitori dell'asse PD1-PDL1. Il recettore di membrana PD-1 è presente sulle cellule effettrici della risposta immunitaria citotossica, dove esercita una funzione inibente. Il ligando di questo recettore, il PD-L1, è iperespresso da molti tumori e si crede sia il principale mediatore dell'evasione immunologica del cancro. Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4/kappa) disegnato per inibire in maniera efficace e selettiva il PD-L1. Recentemente Pembrolizumab è stato approvato sia nei pazienti affetti da melanoma avanzato sia da tumore del polmone non a piccole cellule ed è attualmente in studio in una serie di altre neoplasie. Recentemente, i risultati di uno studio di fase 1b in una coorte selezionata (tumore positivo per PD-L1 di pazienti con tumore ovarico (KEYNOTE -028) ha evidenziato come in tali pazienti, pesantemente pretrattate, il trattamento con pembrolizumab in monoterapia abbia prodotto dei promettenti risultati in termini di risposte obiettive (11.5%).</p>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>La dimensione del campione di questo studio di fase 2 è basata sulla percentuale di pazienti libere da progressione a 18 mesi (end-point primario) con i seguenti parametri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporzioni di pazienti libere da progressione a 18 mesi sotto l'ipotesi nulla: 42% (derivata da Pignata et al, Lancet Oncology 2014; MITO 7)</li> <li>• proporzione auspicata di pazienti libere da progressione a 18 mesi: 59% (corrispondente ad un Odds Ratio di 2)</li> <li>• alfa a una coda: 0.05</li> <li>• potenza: 0.9</li> </ul> <p>Con tali parametri sono necessari 72 pazienti, e</p>

	lo studio sarà dichiarato positivo se 37 o più di esse saranno libere da progressione a 18 mesi. Si anticipa che in 16 mesi si raggiungerà il campione desiderato.																												
<b>Centri implicati nello studio</b>	Circa 10 centri in Italia																												
<b>Criteri di inclusione</b>	<p>Età ≥18 anni •            Diagnosi istologica di tumore ovarico, primitivo del peritoneo o della tuba di falloppio stadio IIIB-IV (FIGO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso Informato scritto</li> <li>• Evidenza di tumore residuo dopo chirurgia primitiva o essere non-eleggibile per chirurgia citoreduttiva o per chemioterapia neoadiuvante.</li> <li>• malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1</li> <li>• campione tissutale disponibile per le analisi molecolari</li> <li>• Performance Status ECOG 0 o 1</li> <li>• Paziente non eleggibile per il trattamento con Bevacizumab a causa di controindicazioni, rifiuto della paziente, decisione del medico</li> <li>• Funzione d'organo adeguata, definita come:</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>Ematologia</b></td> </tr> <tr> <td>Conta Assoluta neutrofili</td> <td>≥1,500 /mcl</td> </tr> <tr> <td>Piastrine</td> <td>≥100,000 / mcl</td> </tr> <tr> <td>Emoglobina</td> <td>≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L senza trasfusione o dipendenza da EPO (valutazione nei 7 giorni precedenti)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Renale</b></td> </tr> <tr> <td>Creatinina sierica <b>OR</b> Clearance della creatinina misurata o calcolata<sup>§</sup> (il filtrato glomerulare può essere considerato sostituto della creatinina o della clearance)</td> <td>≤1.5 X limite massimo del range di normalità (ULN) <b>OR</b> ≥60 mL/min per soggetti con creatinina &gt; 1.5 X ULN istituzionale</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Epatica</b></td> </tr> <tr> <td>Bilirubina totale</td> <td>≤ 1.5 X ULN <b>OR</b> Bilirubina diretta ≤ ULN for per soggetti con bilirubina totale &gt; 1.5 X ULN istituzionale</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT) and ALT (SGPT)</td> <td>≤ 2.5 X ULN <b>OR</b> ≤ 5 X ULN in presenza di metastasi epatiche</td> </tr> <tr> <td>Albumina</td> <td>≥2.5 mg/dL</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Coagulazione</b></td> </tr> <tr> <td>International Normalized Ratio (INR) o Tempo di Protrombina (PT)</td> <td>≤1.5 X ULN per soggetti non in trattamento con anticoagulanti o PT e aPTT nei limiti terapeutici per l'uso degli anticoagulanti.</td> </tr> <tr> <td>Tempo di Tromboplastina parziale attivata (aPTT)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><sup>§</sup>clearance della creatinina calcolata secondo gli standard istituzionali</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatività del test di gravidanza, entro 72 ore dalla prima dose di farmaco, e disponibilità ad utilizzare 2 metodi contraccettivi o ad astenersi dai rapporti sessuali per l'intera durata dello studio e fino a 120 giorni dopo l'ultima somministrazione per donne fertili.</li> </ul>	<b>Ematologia</b>		Conta Assoluta neutrofili	≥1,500 /mcl	Piastrine	≥100,000 / mcl	Emoglobina	≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L senza trasfusione o dipendenza da EPO (valutazione nei 7 giorni precedenti)	<b>Renale</b>		Creatinina sierica <b>OR</b> Clearance della creatinina misurata o calcolata <sup>§</sup> (il filtrato glomerulare può essere considerato sostituto della creatinina o della clearance)	≤1.5 X limite massimo del range di normalità (ULN) <b>OR</b> ≥60 mL/min per soggetti con creatinina > 1.5 X ULN istituzionale	<b>Epatica</b>		Bilirubina totale	≤ 1.5 X ULN <b>OR</b> Bilirubina diretta ≤ ULN for per soggetti con bilirubina totale > 1.5 X ULN istituzionale	AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤ 2.5 X ULN <b>OR</b> ≤ 5 X ULN in presenza di metastasi epatiche	Albumina	≥2.5 mg/dL	<b>Coagulazione</b>		International Normalized Ratio (INR) o Tempo di Protrombina (PT)	≤1.5 X ULN per soggetti non in trattamento con anticoagulanti o PT e aPTT nei limiti terapeutici per l'uso degli anticoagulanti.	Tempo di Tromboplastina parziale attivata (aPTT)		<sup>§</sup> clearance della creatinina calcolata secondo gli standard istituzionali	
<b>Ematologia</b>																													
Conta Assoluta neutrofili	≥1,500 /mcl																												
Piastrine	≥100,000 / mcl																												
Emoglobina	≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L senza trasfusione o dipendenza da EPO (valutazione nei 7 giorni precedenti)																												
<b>Renale</b>																													
Creatinina sierica <b>OR</b> Clearance della creatinina misurata o calcolata <sup>§</sup> (il filtrato glomerulare può essere considerato sostituto della creatinina o della clearance)	≤1.5 X limite massimo del range di normalità (ULN) <b>OR</b> ≥60 mL/min per soggetti con creatinina > 1.5 X ULN istituzionale																												
<b>Epatica</b>																													
Bilirubina totale	≤ 1.5 X ULN <b>OR</b> Bilirubina diretta ≤ ULN for per soggetti con bilirubina totale > 1.5 X ULN istituzionale																												
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤ 2.5 X ULN <b>OR</b> ≤ 5 X ULN in presenza di metastasi epatiche																												
Albumina	≥2.5 mg/dL																												
<b>Coagulazione</b>																													
International Normalized Ratio (INR) o Tempo di Protrombina (PT)	≤1.5 X ULN per soggetti non in trattamento con anticoagulanti o PT e aPTT nei limiti terapeutici per l'uso degli anticoagulanti.																												
Tempo di Tromboplastina parziale attivata (aPTT)																													
<sup>§</sup> clearance della creatinina calcolata secondo gli standard istituzionali																													
<b>Criteri di esclusione</b>	<p>Partecipazione ad altre sperimentazioni cliniche con farmaci sperimentali nelle 4 settimane precedenti alla prima somministrazione del farmaco in studio • Diagnosi di immunodeficienza o somministrazione di steroidi per via sistemica o qualsiasi altra forma di terapia immunosoppressiva entro 7 giorni dalla prima somministrazione del farmaco in studio • Storia conosciuta di Tubercolosi attiva • Ipersensibilità a pembrolizumab o ad uno dei suoi eccipienti nota • Terapia con altro anticorpo monoclonale entro le 4 settimane precedenti la prima somministrazione del farmaco in studio o eventi avversi non recuperati (entro il G1 o al livello basale) da precedenti trattamenti antecedenti alle 4 settimane. • Chemioterapia, radioterapia o piccole molecole ad azione antitumorale nelle 2 settimane precedenti la somministrazione del farmaco in studio o eventi avversi derivanti da tali trattamenti non recuperati (entro il G1 o al livello basale). • Nota: le pazienti con neuropatia ≤ 2 sono eleggibili e rappresentano un'eccezione al criterio precedente. • Se chirurgia, la paziente deve aver recuperato completamente da eventuali complicanze/eventi avversi derivanti dalla chirurgia stessa. • Altre neoplasie maligne richiedenti trattamento ad eccezione di: carcinoma basocellulare o squamocellulare della cute che sono stati efficacemente curati, tumore della cervice uterina in situ • Presenza di metastasi cerebrali o meningite carcinomatosa nota. Pazienti con metastasi cerebrali possono essere incluse se le</p>																												

	<p>metastasi sono clinicamente stabili: senza evidenza di progressione radiologica entro le 4 settimane precedenti la prima somministrazione in studio, non sintomatiche (o i cui sintomi sono rientrati al livello basale entro l'inizio del trattamento sperimentale), non vi sono nuove metastasi e non vi è stato utilizzo di steroidi per i 28 giorni precedenti al trattamento sperimentale. Le pazienti con meningite carcinomatosa sono escluse senza eccezioni. • Malattie autoimmuni attive che hanno richiesto trattamento sistemico (farmaci immunosoppressori) nei 2 anni precedenti allo studio. La terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, insulina o corticosteroidi nel caso di insufficienza adrenergica non è considerata una forma di trattamento sistemico. • Polmonite non-infettiva attiva o in anamnesi che richiede o ha richiesto il trattamento con steroidi • Infezione sistemica attiva richiedente trattamento • Storia o presenza di condizioni, terapie, anomalie di laboratorio o cliniche concomitanti che controindichino o interferiscano con la partecipazione della paziente allo studio. • Storia di disturbi psichiatrici o abuso di sostanze che compromettano la partecipazione allo studio o la collaborazione dei pazienti. • Gravidanza o allattamento in corso o previsto per il periodo di tempo tra la visita di prescreening e il 120 giorno dopo l'ultima somministrazione del farmaco sperimentale. Precedente trattamento con anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 o altri farmaci aventi come bersagli molecole co-inibitrici o co-attivanti il linfocita T (e.g. CTLA-4, OX-40, CD137) • Storia nota per positività agli anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza acquisita umana (HIV1 o 2) • Epatite B (HBsAg positività) o Epatite C (HCV RNA qualitativo positivo) attiva nota • Somministrazione di vaccino vivo entro i 30 giorni precedenti alla data di inizio studio. • Nota, i vaccini contro l'influenza stagionale sono generalmente vaccini inattivati e pertanto sono ammessi. Il vaccino anti-influenzale intranasale è di solito vaccino vivo e pertanto non è ammesso.</p>
<p><b>Obiettivo primario</b></p>	<p>Valutare l'attività di pembrolizumab in associazione al trattamento standard di prima linea con carboplatino e paclitaxel, in termini di pazienti libere da progressione a 18 mesi dall'inizio del trattamento.</p>
<p><b>Obiettivo secondario</b></p>	<p>Descrivere : ○ la Progression Free Survival ○ sopravvivenza globale ○ tasso di risposte obiettive (RECIST 1.1) ○ eventi avversi (CTCAE 4.03) ○ i patient reported outcomes tramite gli strumenti FOSI-18 e eEQ-5D • esplorare: ○ la relazione tra l'espressione immunoistochimica di PD-L1 e la risposta al trattamento con pembrolizumab ○ la relazione di altri biomarcatori (valutazione periferica dei linfociti T; livelli circolanti di PD-L1 citochine circolanti e tissutali) e la risposta a pembrolizumab.</p>
<p><b>Durata dello studio</b></p>	<p>16 mesi</p>