

## NITCHE (MITO 33) - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

<b>Titolo</b>	Studio randomizzato di fase III su Niraparib-TSR 042 (dostarlimab) vs Chemioterapia a scelta del medico, in pazienti con tumore ricorrente ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo, non candidabili ad un trattamento a base di platino
<b>Coordinamento e responsabile dello studio</b>	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Prof.ssa Domenica Lorusso
<b>Sponsor</b>	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
<b>Tipologia dello studio</b>	Studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico, internazionale
<b>Popolazione oggetto dello studio</b>	pazienti con tumore ricorrente ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo, non candidabili ad un trattamento a base di platino
<b>Razionale dello studio</b>	<p>Il carcinoma ovarico è la seconda neoplasia ginecologica più frequente, dopo il carcinoma cervicale, ma è il primo in ordine di mortalità. Le ragioni principali di questo alto tasso di mortalità sono la mancanza di sintomi precoci che accompagnano la prima diagnosi di malattia e gli scarsi risultati ottenuti dai trattamenti standard. Infatti, la chemioterapia, sebbene induca alti tassi di risposta oggettiva, anche in pazienti ad uno stadio avanzato, non garantisce risultati soddisfacenti in termini di controllo a lungo termine della malattia.</p> <p>L'importanza di un'adeguata sorveglianza immunitaria nel controllo dell'espansione della trasformazione neoplastica è nota da decenni ed è stata dimostrata in varie neoplasie una correlazione tra la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) e prognosi favorevole.</p> <p>In particolare, la presenza di cellule T CD8+ e il rapporto tra cellule T effettrici CD8+/cellule T regolatorie FoxP3+ sembrano correlare</p>

con una prognosi migliore ed una sopravvivenza a lungo termine in molti tumori solidi.

L'interazione tra recettore e ligando PD-1 rappresenta uno dei pathway principali soppressi dal carcinoma ovarico per evitare il controllo immunitario. La normale funzione di PD-1, espressa sulla superficie delle cellule T attivate in condizioni normali, è quella di modulare le risposte immunitarie indesiderate o eccessive, comprese le reazioni autoimmuni. Sebbene gli organi sani esprimano poco (se presente) PD-L1, è stato dimostrato che alcuni tipi di tumori esprimono alti livelli di questo inibitore delle cellule T. Ciò suggerisce che la via PD-1 / PD-L1 svolga un ruolo critico nell'evasione immunitaria del tumore e rappresenti un bersaglio terapeutico interessante.

Dostarlimab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con elevata affinità e attività antagonista, a PD-1.

Dostarlimab potrebbe dare un beneficio clinico in una vasta gamma di tumori (simile a quello osservato con gli anticorpi anti-PD-1 approvati nivolumab e pembrolizumab). Uno studio di fase I-IIA è stato condotto su 34 pazienti con tumori solidi avanzati a cui è stato somministrato dostarlimab a dosi e orari diversi. Gli eventi avversi più comuni (> 10%) sono stati affaticamento (35%), nausea (15%) e artralgia, diminuzione dell'appetito e prurito (12%) e disidratazione. Segnali di attività sono stati riportati in un paziente con carcinoma ovarico che ha ottenuto una risposta parziale di lunga durata (26 settimane). La dose raccomandata di è stata stabilita essere 500 mg ogni 21 giorni per i primi 4 cicli e successivamente a 1000 mg ogni 42 giorni.

Niraparib è un inibitore della poli (ADP-ribosio) polimerasi (Parp) 1-2, disponibile per via orale. È stato approvato per il trattamento di mantenimento in pazienti con carcinoma ovarico ricorrente, delle tube di fallo e peritoneale, con risposta al platino. È stato riportato che gli inibitori di Parp possono migliorare la risposta

	<p>immunitaria nei tumori trattati con terapia anti PD-1 attraverso la generazione di DNA citosolico che attiva le cellule T attraverso la stimolazione del percorso del gene interferone (STING), rendendo i tumori immunologicamente attivi con un aumento di linfociti infiltranti. Quando è stata valutata in modelli preclinici, la combinazione di niraparib e anti-PDL 1 è stata ben tollerata ed è stato dimostrato un beneficio sia in modelli tumorali con mutazione nei geni BRCA, che in tumori BRCA wild-type.</p>
<p><b>Disegno dello studio</b></p>	<p>Studio randomizzato di fase III che valuta la combinazione di Niraparib e Dostarlimab vs un trattamento chemioterapico a scelta dello sperimentatore, nel trattamento del tumore ricorrente ovarico, delle tube di fallopio e primitivo del peritoneo, in pazienti per cui la chemioterapia a base di platino non rappresenta un'opzione, secondo il seguente schema:</p> <pre> graph TD     A["-Epithelial ovarian, primary peritoneal and / or fallopian-tube cancer -Patients unfit for platinum treatment -No more than 2 previous CHT lines - Measurable or Evaluable disease"] -- "1:1" --&gt; B[RANDOMIZATION]     B --&gt; C["ARM A Chemotherapy (physician choice): - PLD 40 mg/mq d1 q28; - Weekly Paclitaxel 80 mg/mq d1,8,15 q28 - Gemcitabine 1000 mg/mq gg1,8,15 q28 - Topotecan 1.25 mg/mq gg1-5 q 21 - +/- Bevacizumab"]     B --&gt; D["ARM B: Dostarlimab 500 mg iv q3w x 4 cycles, then 1000 mg q6 + Niraparib 300 mg or 200 mg if platelet count &lt;150,000 /µL and/or weight &lt;77kg QD po q 28"]   </pre> <p><u>Stratification Factor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRD status (HRD positive vs negative vs unknown)</li> <li>• PDL 1 status</li> <li>• Previous immunotherapy treatment</li> <li>• Previous parp inhibitor treatment</li> <li>• Bevacizumab treatment</li> </ul>
<p><b>Centri implicati nello studio</b></p>	<p>45 centri in 7 paesi europei (Italia, Francia, Germania, Grecia, Repubblica Ceca, Slovenia, Ungheria)</p>
<p><b>Criteri di inclusione</b></p>	<p>1. Pazienti con carcinoma ricorrente ovarico, delle tube di fallopio o primitivo del peritoneo, non candidabili ad un trattamento a base di platino, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazienti resistenti al platino (platinum-free interval 1-6 mesi dopo l'ultima dose di platino)</li> <li>- pazienti per cui la somministrazione di platino è controindicata a causa di precedenti reazioni allergiche</li> </ul>

	<p>o tossicità (i.e nefrotossicità o neurotossicità)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti non in grado (a giudizio del medico Sperimentatore) di ricevere ulteriori somministrazioni di platino o non disposti (per loro decisione) a riceverlo;</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status <math>\leq 1</math>;</li> <li>3. Malattia misurabile o valutabile, secondo i criteri RECIST 1.1 (pazienti che mostrano solo un incremento del valore di CA 125, senza evidenza di malattia, non sono includibili);</li> <li>4. Pazienti con età <math>\geq 18</math></li> <li>5. Adeguata funzionalità d'organo, definite come: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1,500/\mu\text{L}</math></li> <li>• Piastrine <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Emoglobina <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>• Creatinina sierica <math>\leq 1.5 \times \text{upper limit of normal (ULN)}</math> o calcolo della clearance della creatinina <math>\geq 60\text{mL/min}</math> usando l'equazione Cockcroft-Gault</li> <li>• Bilirubina totale <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 2.0</math> in pazienti con storia nota di syndrome di Gilberts) o bilirubina diretta <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math></li> <li>• AST e ALT <math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>. In pazienti con metastasi epatiche AST e ALT <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math></li> <li>• Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) o tempo di protrombina (PT) <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> a meno che la paziente non stia ricevendo una terapia anticoagulante fintanto che i valori di PT o PTT rientrino nell'intervallo terapeutico dell'uso previsto degli anticoagulanti. aPTT <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> a meno che la paziente non stia ricevendo una terapia anticoagulante fintanto che i valori di PT o PTT rientrino nell'intervallo terapeutico dell'uso previsto degli anticoagulanti</li> </ul> </li> <li>6. Pazienti che ricevono corticosteroidi possono partecipare allo studio se il dosaggio è stabile per almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia.</li> <li>7. Le pazienti devono acconsentire a non donare il sangue durante il corso dello studio e per 90 giorni dopo l'ultima dose di</li> </ol>
--	--

	<p>trattamento.</p> <p>8. Le pazienti devono acconsentire a fornire tessuto tumorale derivante da nuova biopsia; il campione può essere ottenuto fino a 6 settimane (42 giorni) prima dell'inizio del trattamento (giorno 1). Le pazienti che non possono fornire questo campione (per inaccessibilità o motivi di sicurezza) possono fornire un campione di tessuto archiviato.</p> <p>9. Pazienti potenzialmente fertili devono avere un test di gravidanza su urine o siero negativo entro 7 giorni prima dell'inizio del trattamento e astenersi da attività che potrebbero esitare in una gravidanza dal momento dello screening e nei 180 giorni successive all'ultima dose di trattamento. Le pazienti non sono considerate potenzialmente fertili se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 45</math> anni di età e amenorrea da <math>&gt;1</math> anno</li> <li>• Le pazienti amenorreiche per <math>&lt;2</math> anni, senza storia di isterectomia e ooforectomia, devono presentare, al momento dello screening, un valore di ormone follicolo-stimolante nell'intervallo postmenopausale</li> <li>• Pazienti sottoposte a isterectomia, ooforectomia bilaterale o legatura tubarica. Isterectomia o ooforectomia devono essere confermate in cartella clinica o confermate ecograficamente. La legatura delle tube deve essere confermata in cartella clinica; diversamente le pazienti devono essere disposte ad utilizzare 2 metodi di barriera adeguati durante il corso dello studio, a partire dalla visita di screening e durante i 180 giorni successive all'ultima dose di trattamento.</li> </ul> <p>10. Le pazienti devono acconsentire a non allattare durante il corso dello studio e per i 180 giorni successivi all'ultima dose di trattamento.</p> <p>11. Le pazienti devono essere in grado di comprendere le procedure dello studio e fornire il proprio consenso scritto.</p>
<p><b>Criteri di esclusione</b></p>	<p>1. Pazienti che partecipino contemporaneamente ad un altro studio clinico;</p>

2. Pazienti che abbiano ricevuto > 2 precedenti linee chemioterapiche (precedente trattamento con inibitori di Parp e/o contro gli inibitori dei check point è acconsentito fornendo evidenza che siano intercorsi almeno 6 mesi dall'ultimo trattamento);
3. Pazienti sottoposte ad intervento di chirurgia maggiore nelle 3 settimane precedenti l'inizio del trattamento e dovrebbero comunque aver recuperato qualsiasi effetto relativo all' intervento chirurgico.
4. Pazienti che hanno ricevuto un altro trattamento sperimentale nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, o entro un intervallo di tempo inferiore a 5 emivite del farmaco oggetto della sperimentazione;
5. Pazienti sottoposte a radioterapia che abbia interessato >20% del midollo osseo entro 2 settimane; o qualsiasi radioterapia entro 1 settimana prima dell'inizio del trattamento;
6. Pazienti per cui è nota un'ipersensibilità a componenti o eccipienti di Niraparib o Dostarlimab;
7. Pazienti che hanno ricevuto una trasfusione (piastrine o eritrociti) nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento;
8. Pazienti che hanno ricevuto Colony Stimulating Factors entro 4 settimane prima dell'inizio del trattamento;
9. Pazienti per cui è nota anemia di Grado 3 o 4, neutropenia o trombocitopenia causate da precedenti linee di chemioterapia, persistente per più di 4 settimane e relate al trattamento più recente;
10. Pazienti con storia nota di sindrome mielodisplastica (MDS) o leucemia mieloide acuta (AML);
11. Pazienti con patologie gravi ed incontrollate, patologie non-maligne sistemiche o infezioni attive non controllate. Esempi includono, ma non sono limitati ad aritmia ventricolare incontrollata, recente infarto del miocardio (nei precedenti 90 giorni), disturbo convulsivo maggiore incontrollato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore o qualsiasi disturbo psichiatrico che impedisca di ottenere il consenso informato;

12. Pazienti con diagnosi o trattamento di un altro tipo di tumore nei 3 anni prima dell'inizio del trattamento in studio (fanno eccezione il carcinoma a cellule basali o squamose della pelle e il carcinoma della cervice definitivamente trattato);
13. Pazienti per cui sono note metastasi cerebrali o metastasi leptomeningee sintomatiche;
14. Pazienti che abbiano sperimentato Eventi avversi immuno-relati  $\geq$  Grado 3 in seguito a precedente immunoterapia, fatta eccezione per valori di laboratorio con valori non clinicamente significativi;
15. Pazienti con diagnosi di immunodeficienza o che abbiano ricevuto una terapia steroidea sistemica o qualsiasi altra terapia immunosoppressiva entro 7 giorni prima dell'inizio del trattamento;
16. Pazienti con storia nota di infezione da virus dell'immunodeficienza (tipo 1 o 2).
17. Pazienti con nota infezione attiva del virus dell'epatite B o C;
18. Pazienti con malattia autoimmune attiva che abbia richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (cioè l'uso di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressori). La terapia sostitutiva (ad es. Tiroxina, insulina o terapia fisiologica sostitutiva con corticosteroidi per insufficienza surrenalica o ipofisaria, ecc.) Non è considerata una forma di trattamento sistemico.
19. Pazienti con storia nota di malattia polmonare interstiziale;
20. Pazienti con storia o evidenza di ogni qualsiasi condizione, terapia o anomalie di laboratorio che potrebbero confondere i risultati dello studio, interferendo con la partecipazione delle pazienti per tutta la durata dello studio o nel caso in cui, a giudizio del medico Sperimentatore, la partecipazione non sia nell'interesse delle pazienti;
21. Pazienti che abbiano ricevuto un vaccino attivo entro 30 giorni prima dell'inizio del trattamento. Nota: i vaccini antinfluenzali stagionali per iniezione sono generalmente vaccini inattivati e sono ammessi; tuttavia i vaccini

	antinfluenzali intranasali (ad es. Flu-Mist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono ammessi.
<b>Obiettivo primario</b>	Valutare la sopravvivenza globale (OS)
<b>Obiettivi secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare il tempo di sopravvivenza libera da progressione (PFS);</li> <li>• Valutare il tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima successiva terapia o il decesso (TFST);</li> <li>• Valutare il tasso di risposta (RR) (RECIST 1.1 criteria);</li> <li>• Valutare la sicurezza e la tollerabilità della combinazione di Dostarlimab + Niraparib, rispetto alla chemioterapia standard, attraverso i criteri CTCAE vers 5.0;</li> <li>• Valutare la qualità di vita delle pazienti che ricevono la combinazione Dostarlimab + Niraparib rispetto alla chemioterapia standard, attraverso i questionari EORTC QLQC30, EORTC QLQOV28, EQ-5DL.</li> </ul> <p><b>Obiettivi esplorativi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indagare la correlazione esistente tra i livelli di espressione di PD-L1 e la risposta al trattamento con Dostarlimab, attraverso l'analisi di tessuto tumorale d'archivio o ottenuto tramite nuova biopsia;</li> <li>• Indagare la correlazione tra il CPS (rapporto tra il numero di cellule PD-L1 positive (cellule tumorali, linfociti e macrofagi) ed il numero totale di cellule tumorali vitali, moltiplicato per 100) e l'efficacia del trattamento con dostarlimab/niraparib, utilizzando tessuto tumorale d'archivio o ottenuto tramite nuova biopsia;</li> <li>• Indagare l'efficacia del trattamento con dostarlimab/niraparib in base all'uso precedente di PARP-I e/o immunoterapia;</li> <li>• Indagare la correlazione esistente tra la presenza di cellule soppressorie di derivazione mieloide o linfoide (MDSC) o di cellule T regolatorie (T-regs) e la risposta al trattamento con dostarlimab, attraverso l'analisi di tessuto tumorale d'archivio e campioni ematici;</li> <li>• Indagare la presenza di specifiche alterazioni genetiche (tra cui mutazioni HRD) che potrebbero indicare genotipi associati ad una maggiore efficacia dell'inibizione di PARP o della via PD-1/PD-L1.</li> </ul>

<b>Durata dello studio</b>	La durata totale dello studio è approssimativamente di 4 anni, stimando un arruolamento mensile di 14 pazienti per un periodo di 2.5 anni.
----------------------------	--