

MITO CERV 3 - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	MITO CERV 3: Studio di Fase II su Carboplatino-Paclitaxel-Pembrolizumab nel trattamento neoadiuvante del carcinoma cervicale localmente avanzato.
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	Fase II, multicentrico, a singolo braccio
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con carcinoma cervicale localmente avanzato
Razionale dello studio	<p>Il carcinoma cervicale (CC) rappresenta il secondo tipo di tumore più comune delle donne e la loro principale causa di morte per cancro in tutto il mondo. La maggior parte dei tumori in stadio iniziale (FIGO1A o 1B1) viene trattata con un intervento chirurgico, mentre le pazienti con tumore cervicale localmente avanzato vengono sottoposte a chemioterapia o chemioterapia neoadiuvante o radiochemioterapia concomitante, seguite da un intervento chirurgico.</p> <p>Il tasso di recidiva del cancro cervicale è compreso tra il 10% e il 20% per gli stadi FIGO IB-IIA e tra il 50 ed il 70% nel caso di tumore localmente avanzato. Il carcinoma cervicale avanzato e/o ricorrente non suscettibile di trattamento chirurgico o radioterapico presenta una prognosi sfavorevole con tasso di sopravvivenza a 1 anno compreso tra il 15% e il 20%, PFS mediana di 5,2 mesi e OS di 13 mesi. Non esiste ancora una terapia potenzialmente curativa ed il focus del trattamento è la palliazione dei sintomi. La chemioterapia a base di platino vede ridotta la sua efficacia fino al 50% quando somministrata in campi precedentemente irradiati.</p>

Pertanto, sono necessarie nuove modalità di trattamento per migliorare significativamente la prognosi delle donne con diagnosi di CC.

Recenti evidenze suggeriscono che la sola chemioterapia, nel trattamento primario del cancro del collo dell'utero, rappresenti un'opzione valida e meriti un'ulteriore indagine. In questa strategia, la chemioterapia viene utilizzata nel contesto neoadiuvante ed adiuvante (quando indicato in base ai fattori di rischio post-chirurgici), riservando la radioterapia al momento della recidiva e risparmiando così la tossicità del trattamento radioterapico, soprattutto nelle pazienti giovani.

Sfortunatamente, il tasso di risposta alla chemioterapia neoadiuvante è di circa l'80% e, inoltre, circa il 30% dei pazienti che ricevono chemioterapia neoadiuvante sono sottoposte a radioterapia o chemoradioterapia adiuvante a causa della presenza di un fattore di rischio elevato di recidiva al referto patologico dopo chirurgia; il che significa che per queste pazienti la cura si traduce in un trattamento a bi o tri-modalità con ovvie conseguenze sulla tossicità.

Sono quindi necessari nuovi farmaci per potenziare l'effetto chemioterapico, riducendo così la necessità della radiazione adiuvante e preservando la qualità della vita delle pazienti.

L'espressione di alti livelli di PD-L1 è stata osservata in circa il 92% dei tumori cervicali, suggerendo che il ripristino dell'immunità antitumorale dell'ospite potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica. Tuttavia, attualmente, i dati sull'uso di farmaci anti-PD1 o anti-PD-L1 nel trattamento del CC sono limitati.

L'immunoterapia potrebbe rappresentare un importante strumento terapeutico nel campo del CC dove solo poche *targeted-therapies* hanno prodotto risultati significativi finora. Lo scopo di questo studio di fase II, non comparativo, è quello di

	<p>valutare il ruolo di Pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia nel trattamento del carcinoma cervicale localmente avanzato IB2-IIB, riservando la radioterapia al momento della ricorrenza.</p>
Disegno dello studio	<p>Studio multicentrico di fase II a braccio singolo, che ha lo scopo di valutare il ruolo di Pembrolizumab in associazione alla chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel in pazienti con carcinoma cervicale localmente avanzato.</p> <p>Lo studio valuterà l'ipotesi secondo cui la combinazione Pembrolizumab-chemioterapia aumenti la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni dall'inizio del trattamento.</p> <p>Pazienti con carcinoma cervicale di stadio IB2-IIB saranno trattati con 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con Carboplatino-Paclitaxel (Carboplatino AUC 5 d1 q 21+ Paclitaxel 175 mg/mq d1 q 21) + Pembrolizumab 200 mg a dose fissa ogni 3 settimane)</p> <p>Dopo 3 cicli di trattamento neo-adiuvante, in assenza di progressione di malattia ed entro 4 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, le pazienti saranno sottoposte a chirurgia radicale.</p> <p>Dopo l'intervento chirurgico, le pazienti che presentano fattori ad alto rischio di recidiva (linfonodi positivi, parametria positiva, margini chirurgici positivi o almeno 2 dei seguenti fattori di rischio tra diametro del tumore > 3 cm, LVSI, infiltrazione stromale > 1/3) riceveranno 3 cicli di chemioterapia adiuvante con Carboplatino-Paclitaxel in associazione a Pembrolizumab, seguiti da un trattamento di mantenimento con Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane, fino a progressione o tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o, in assenza di queste condizioni, per un massimo di 35 cicli.</p> <p>La risposta al trattamento sarà valutata secondo i criteri RECIST versione 1.1 e iRECIST modificato ogni 9 +/- 1 settimane durante</p>

	<p>la fase di chemioterapia e ogni 12 +/- 1 settimane durante la fase di mantenimento.</p> <p>La sicurezza e la tollerabilità del farmaco saranno esaminate mediante valutazioni fisiche e di laboratorio di routine. Tutti i pazienti saranno seguiti per la sopravvivenza.</p>
Centri implicati nello studio	12 centri italiani
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donne che abbiano compiuto almeno 18 anni di età al momento dell'inclusione nello studio, con diagnosi istologicamente confermata di carcinoma cervicale di stadio FIGO IB2-IIB. Sono ammessi gli istotipi squamosi, adenocarcinoma e adenosquamoso; 2. >1% di cellule tumorali positive per PD-L1, valutato attraverso IHC; 3. pazienti idonee alla chemioterapia con Carboplatino e Paclitaxel, secondo gli standard di cura locali; 4. pazienti che non si trovino in stato di gravidanza e/o allattamento, non potenzialmente fertili (vedere Appendice 3 del protocollo) oppure pazienti potenzialmente fertile, ma disponibili ad utilizzare un metodo contraccettivo appropriato (vedere Appendice 3 del protocollo) durante tutto il periodo di trattamento e, successivamente, per almeno 4 mesi; 5. firma del consenso informato (da parte della paziente o del rappresentante legale, se applicabile); 6. malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1. Le lesioni situate in un'area precedentemente irradiata sono considerate misurabili se la progressione è stata dimostrata in tali lesioni; 7. fornire un campione di tessuto tumorale d'archivio o, preferibilmente, una nuova biopsia escissionale o nucleo di una lesione tumorale appena ottenuta. Blocchi di

	<p>tessuto fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE) sono preferiti ai vetrini.</p> <p>Nota: se verranno inviati vetrini non colorati, questi dovranno essere inviati entro 14 giorni dalla data in cui i vetrini vengono tagliati;</p> <p>8. ECOG Performance Status 0-1. La valutazione del Performance Status deve essere effettuata entro 7 giorni prima della data di inizio del trattamento.</p> <p>9. adeguata funzionalità d'organo. I campioni devono essere raccolti entro 10 giorni prima dell'inizio del trattamento di studio.</p> <p>10. Nessuna precedente chemioterapia sistemica o radioterapia per il trattamento del carcinoma cervicale.</p>
<p>Criteri di esclusione</p>	<p>1. test di gravidanza positivo nelle urine entro 72 ore dall'inizio del trattamento (vedere Appendice 3 del protocollo). Se il test è positivo o non può essere confermata la negatività, dovrà essere effettuato un test di gravidanza sierologico.</p> <p>2. precedente terapia con un agente anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti PD-L2 o con un agente diretto verso un altro recettore stimolatorio o co-inibitorio delle cellule T (es. CTLA-4, OX 40, CD137);</p> <p>3. precedente radioterapia palliative entro 2 settimane dall'inizio del trattamento di studio. Le pazienti devono aver recuperato da tutte le tossicità correlate alle radiazioni, non deve essere richiesto un trattamento con corticosteroidi e non devono aver sofferto di polmonite da radiazioni;</p>

4. pazienti che hanno ricevuto un vaccino vivo nei 30 giorni precedenti la prima dose del farmaco in studio. Esempi di vaccini vivi includono, ma non sono limitati a: morbillo, la parotite, la rosolia, varicella/zoster, febbre gialla, la rabbia, bacillo Calmette-Guérin (BCG) e il vaccino contro il tifo. I vaccini antinfluenzali stagionali per iniezione sono generalmente vaccini non vivi e sono consentiti; tuttavia, i vaccini antinfluenzali intranasali (ad es. FluMist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono ammessi;

5. pazienti che stanno partecipando o hanno partecipato ad uno studio clinico o che hanno utilizzato un dispositivo sperimentale nelle 4 settimane precedenti la prima dose del trattamento di studio.

Nota: le pazienti che sono entrate nella fase di follow-up di uno studio sperimentale possono partecipare purché siano trascorse 4 settimane dall'ultima dose del farmaco sperimentale precedente;

6. diagnosi di immunodeficienza o che stanno ricevendo una terapia steroidea sistemica cronica (ad un dosaggio che supera i 10 mg al giorno di equivalente prednisone) o qualsiasi altra forma di terapia immunosoppressiva entro 7 giorni prima della prima dose del farmaco in studio;

7. pazienti con nota neoplasia addizionale in progressione o che ha richiesto un trattamento attivo negli ultimi 3 anni.
Nota: non sono esclusi i partecipanti con carcinoma basocellulare della pelle, carcinoma a cellule squamose della pelle o carcinoma in situ (ad esempio carcinoma mammario, cancro cervicale in situ) sottoposti a terapia potenzialmente curativa;

8. metastasi al SNC attive e/o meningite carcinomatosa. Le pazienti con metastasi cerebrali precedentemente

	<p>trattate possono partecipare purché radiologicamente stabili, ovvero senza evidenza di progressione per almeno 4 settimane (la valutazione radiologica deve essere eseguita durante lo screening), clinicamente stabile e senza necessità di trattamento steroideo per almeno 14 giorni prima della prima dose del trattamento di studio;</p> <ol style="list-style-type: none">9. grave ipersensibilità (Grado ≥ 3) a Pembrolizumab e/o uno qualsiasi dei suoi eccipienti;10. malattia autoimmune attiva che ha richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (uso di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressivi). La terapia sostitutiva (es. Tiroxina, insulina o terapia sostitutiva corticosteroidea fisiologica per insufficienza surrenalica o pituitaria, ecc.) non è considerata una forma di trattamento sistemico.11. storia di polmonite (non infettiva) trattata con steroidi o attualmente presente;12. infezione attiva che richiede una terapia sistemica;13. storia nota di virus dell'immunodeficienza umana (HIV);14. storia nota di epatite B (definita come reattiva dell'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]) o di infezione da virus dell'epatite C (definita come HCV RNA);15. storia nota di TB attivo (Bacillus Tuberculosis).16. qualsiasi passata o attuale condizione, terapia o anomalia di laboratorio che possa confondere i risultati dello studio o interferire con la partecipazione della paziente allo studio, per tutta la sua durata, oppure se, secondo il parere del medico dello studio, la partecipazione allo studio non sia nell'interesse della paziente;17. disturbi psichiatrici o abuso di sostanze che interferirebbero con la possibilità di aderire alle procedure dello studio;
--	---

	<p>18. stato di gravidanza o allattamento o intenzione di concepire durante il corso dello studio, a partire dalla visita di screening fino a 120 giorni dopo l'ultima dose del trattamento;</p> <p>19. storia di incidente cerebrovascolare, embolia polmonare o trombosi venosa profonda di grado 3 non trattata (TVP) negli ultimi 6 mesi;</p> <p>20. enterite di grado ≥ 2 secondo NCI CTCAE (version 5.0);</p> <p>21. storia di infarto miocardico, angina instabile, emorragia subaracnoidea, ictus o attacco ischemico transitorio entro 6 mesi prima della prima dose del farmaco in studio;</p> <p>22. malattia cardiovascolare attiva clinicamente significativa (ad esempio insufficienza cardiaca congestizia maggiore o aneurisma aortico, classe II o superiore secondo la classificazione del New York Heart Association o [CHF]);</p> <p>23. aritmia cardiaca grave che richiede un trattamento farmacologico. Questo non include la fibrillazione atriale asintomatica con frequenza ventricolare controllata.</p> <p>24. patologia vascolare (ad es. Aneurisma aortico che richiede riparazione chirurgica o recente trombosi arteriosa) entro 6 mesi prima dell'arruolamento dello studio</p> <p>25. neuropatia periferica di grado ≥ 2 di NCI CTCAE (versione 5.0).</p>
<p>Obiettivo primario</p>	<p>Comparare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con carcinoma cervicale localmente avanzato quando trattate con Pembrolizumab in associazione alla chemioterapia standard rispetto ai controlli storici.</p> <p>Si prevede che il trattamento sperimentale aumenti la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni: nei controlli storici è del 60% e nelle pazienti trattate con Pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia si ipotizza essere dell'80%.</p>

Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none">• Comparare la sopravvivenza globale (OS) di pazienti che ricevono la combinazione di Pembrolizumab e chemioterapia rispetto ai controlli storici;• Valutare la sicurezza e la tollerabilità della combinazione di Pembrolizumab e chemioterapia in questa popolazione di pazienti;• Comparare la risposta radiologica (secondo i criteri RECIST e iRECIST modificato) di pazienti che hanno ricevuto la combinazione di Pembrolizumab e chemioterapia rispetto ai controlli storici;• Confrontare il tasso di risposta patologica di pazienti che ricevono la combinazione di Pembrolizumab e chemioterapia rispetto ai controlli storici;• Valutare la Qualità di vita in pazienti trattate con Pembrolizumab in combinazione al trattamento chemioterapico standard;• Valutare la correlazione tra l'espressione di PD-L1 e il tasso di risposta clinica e patologica.
Durata dello studio	La durata totale stimata dello studio è di 42 mesi, inclusi 12 mesi per l'arruolamento, 6 mesi di trattamento chemioterapico e 24 mesi di mantenimento.