

MITO CERV 4 - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	MITO CERV 4: Studio di Fase II a singolo braccio su Pembrolizumab nel trattamento neoadiuvante delle lesioni vulvari e cervicali pre-neoplastiche di alto grado correlate all'HPV
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, monocentrico, a singolo braccio
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con lesioni vulvari e cervicali pre-neoplastiche di alto grado correlate all'HPV
Razionale dello studio	<p>Nella carcinogenesi della mucosa e della cute associata all' HPV è ben noto che il sistema immunitario abbia un'importante funzione di sorveglianza. Negli individui immunocompetenti, entro due anni viene sconfitto fino al 90% delle infezioni anogenitali da HPV e si ritiene che ciò sia dovuto all'immunità innata e alle risposte adattative mediate da cellule T CD8 + dirette contro le proteine virali precoci. Al contrario, i pazienti con ridotta immunità adattativa, come i pazienti sottoposti a trapianto o pazienti affetti da HIV, mostrano una maggiore prevalenza di infezione da HPV e malattie correlate all'HPV, sottolineando ulteriormente l'importanza dell'immunosorveglianza nella carcinogenesi associata all'HPV. Le infezioni da HPV che sfuggono al controllo immunitario possono progredire verso la trasformazione tumorale. Recenti studi hanno mostrato come il sistema immunitario possa rappresentare un'arma a doppio taglio nella carcinogenesi associata all'HPV in modo dipendente dallo stadio: nelle fasi precoci, prevale l'immunità antivirale, ma il virus è in grado di adottare strategie per contrastare l'immunosorveglianza e persistere nell'epitelio. Tuttavia, nelle fasi successive della malattia, le cellule trasformate con HPV riprogrammano il</p>

	<p>microambiente immunitario locale determinando un'infiammazione cronica dello stroma, che promuove la progressione delle lesioni precursori verso il cancro invasivo.</p> <p>Nelle lesioni persistenti di basso grado, le cellule infiammatorie sono appena rilevabili. Tuttavia, con l'aumentare della displasia si osserva, nelle biopsie delle pazienti con carcinoma cervicale, un drammatico incremento dell'infiltrazione stromale da parte delle cellule immunitarie.</p> <p>Poiché le oncoproteine HPV sopprimono le risposte infiammatorie acute e le cellule tumorali positive all'HPV producono solo bassi livelli di chemochine, i meccanismi alla base del reclutamento delle cellule immunitarie sono rimasti poco chiari per lungo tempo.</p> <p>Lo scopo di questo studio di fase II a braccio singolo è quello indagare se il trattamento pre-chirurgico con Pembrolizumab provochi una regressione istopatologica delle lesioni pre-neoplastiche cervicali e vulvari di alto grado.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Studio di fase II a braccio singolo che ha lo scopo di valutare Pembrolizumab come trattamento neoadiuvante, prima della conizzazione chirurgica e/o vulvectomia parziale o radicale, in pazienti con lesioni pre-neoplastiche cervicali o vulvari di alto grado.</p> <p>Le pazienti con lesioni H-SIL e/o VIN 2-3 confermate istologicamente saranno trattate con Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane per 5 cicli.</p> <p>Entro 3 settimane dall'ultima somministrazione di Pembrolizumab, le pazienti saranno sottoposte a conizzazione o vulvectomia parziale o radicale.</p> <div data-bbox="587 1892 1390 2027" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 20px;"> <pre> graph LR A[Patients with histologically confirmed pre neoplastic cervical and vulvar high grade lesions - H-SIL - VIN 2-3] --> B[Pembrolizumab 200 mg q 21 for 5 cycles] B --> C[Surgical (Cold Knife) or LEEP conization or partial/radical vulvectomy] </pre> </div>

Centri implicati nello studio	1 (Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS)
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti che abbiano compiuto almeno 18 anni di età al momento dell'inclusione nello studio, con diagnosi istologicamente confermata di lesioni cervicali (HSIL) o vulvari (VIN 2-3); 2. Pazienti che non si trovino in stato di gravidanza e/o allattamento, non potenzialmente fertili oppure pazienti potenzialmente fertile, ma disponibili ad utilizzare un metodo contraccettivo appropriato durante tutto il periodo di trattamento e, successivamente, per almeno 4 mesi; 3. Firma del consenso informato; 4. Disponibilità a fornire un campione di tessuto tumorale d'archivio o, preferibilmente, una nuova biopsia escissionale o nucleo di una lesione tumorale appena ottenuta. Blocchi di tessuto fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE) sono preferiti ai vetrini; <p>Nota: se verranno inviati vetrini non colorati, questi dovranno essere inviati entro 14 giorni dalla data in cui i vetrini vengono tagliati;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. ECOG Performance Status 0-1. La valutazione del Performance Status deve essere effettuata entro 7 giorni prima della data di inizio del trattamento; 6. Adeguata funzionalità d'organo. I campioni devono essere raccolti entro 10 giorni prima dell'inizio del trattamento di studio.
Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con test di gravidanza positivo nelle urine entro 72 ore prima della somministrazione del trattamento farmacologico in studio. Se il test delle urine è positivo o

non può essere confermato come negativo, sarà richiesto un test di gravidanza nel siero.

Nota: nel caso in cui siano trascorse 72 ore tra il test di gravidanza di screening e la prima dose del trattamento di studio, deve essere eseguito un altro test di gravidanza (urina o siero) che deve essere negativo affinché il soggetto inizi a ricevere il farmaco in studio.

2. Pazienti che abbiano ricevuto una 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).
3. Pazienti che abbiano ricevuto una precedente terapia antitumorale sistemica, inclusa una terapia sperimentale, entro 4 settimane prima dell'inclusione nello studio [un intervallo più breve è consentito per gli inibitori della chinasi o altri farmaci con una minore emivita].

Nota: le pazienti devono aver recuperato da tutti gli eventi avversi causati da precedenti terapie fino a \leq Grado 1 o fino al livello basale. Possono partecipare le pazienti con neuropatia \leq 2.

Nota: se le pazienti hanno ricevuto un intervento chirurgico maggiore, deve aver recuperato adeguatamente dalla tossicità e/o dalle complicazioni dell'intervento prima di iniziare il trattamento di studio.

4. Pazienti che abbiano ricevuto una precedente radioterapia entro 2 settimane prima dell'inizio del trattamento di studio. Le pazienti devono aver recuperate da tutte le tossicità correlate alle radiazioni, non devono necessitare di trattamento con corticosteroidi e non devono avere

contratto polmonite da radiazioni. Un washout di 1 settimana è consentito per radiazioni palliative (≤ 2 settimane di radioterapia) a malattie non-CNS.

5. Pazienti che abbiano 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: il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella / zoster (varicella), la febbre gialla, la rabbia, il bacillo Calmette-Guérin (BCG) e il vaccino contro il tifo. I vaccini antinfluenzali stagionali per iniezione non sono generalmente vaccini vivi e sono consentiti; tuttavia, i vaccini antinfluenzali intranasali (ad es. FluMist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono ammessi.

6. Pazienti che stiano partecipando o hanno partecipato a uno studio clinico o che hanno utilizzato un dispositivo sperimentale entro 4 settimane prima della 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.

7. Pazienti con diagnosi di immunodeficienza o che stiano ricevendo una terapia steroidea sistemica cronica (ad un dosaggio superiore a 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.

8. Pazienti con nota neoplasia addizionale in progressione o che abbia richiesto un trattamento attivo negli ultimi 3 anni.

Nota: non sono escluse le pazienti con carcinoma basocellulare della pelle, carcinoma a cellule squamose della pelle o carcinoma in situ (ad esempio carcinoma mammario) sottoposte a terapia potenzialmente curativa.

9. Metastasi al SNC attive e/o meningite carcinomatosa. Le pazienti con metastasi cerebrali precedentemente 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 stabili e senza necessità di trattamento steroideo per almeno 14 giorni prima della prima dose del trattamento di studio.

10. Grave ipersensibilità (\geq Grado 3) a Pembrolizumab e/o uno qualsiasi dei suoi eccipienti.

11. Malattia autoimmune attiva che abbia richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (cioè con l'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.

12. Storia di polmonite (non infettiva) che abbia richiesto steroidi o polmonite attuale

13. Infezione attiva che richieda una terapia sistemica.
14. Storia nota di Virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
Nota: non è necessario alcun test HIV se non richiesto dalle autorità sanitarie locali.
15. Storia nota di epatite B (definita come reattiva dell'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]) o di virus noto dell'epatite C attiva (definita come infezione qualitativa dell'HCV RNA).
Nota: non è necessario alcun test per l'epatite B e l'epatite C, a meno che non sia richiesto dalle autorità sanitarie locali.
16. Storia conosciuta di TB attivo (Bacillus Tuberculosis)
17. 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;
18. disturbi psichiatrici o abuso di sostanze che interferirebbero con la possibilità di aderire alle procedure dello studio
19. 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>Obiettivo primario</p>	<p>Determinare l'efficacia di Pembrolizumab nell'indurre la regressione istopatologica completa delle lesioni cervicali intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL).</p> <p>Ipotesi: Pembrolizumab è in grado di indurre una regressione completa delle lesioni cervicali H-SIL.</p>
<p>Obiettivi secondari</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'efficacia di Pembrolizumab nell'indurre la regressione istopatologica completa delle lesioni intraepiteliali vulvari (VIN 2-3); • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di Pembrolizumab in pazienti con lesioni pre-neoplastiche vulvari e cervicali correlate all'HPV; • Determinare l'efficacia di Pembrolizumab nell'indurre la regressione istopatologica di qualsiasi grado delle lesioni preneoplastiche intraepiteliali vulvari (VIN 2-3); • Determinare l'efficacia di Pembrolizumab nella clearance virologica dell'HPV; • Determinare l'efficacia di Pembrolizumab misurata in termini di non-progressione istopatologica. <p><u>Obiettivi esplorativi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinare la risposta immunitaria umorale e cellulare dopo la somministrazione di Pembrolizumab, alla 21^a settimana (trattamento chirurgico), rispetto al baseline; • Valutare le risposte immunitarie tissutali al pembrolizumab nei campioni cervicali e vulvari;

	<ul style="list-style-type: none">• Valutare l'influenza del microbioma sulla risposta al Pembrolizumab
Durata dello studio	La durata totale stimata dello studio è di 18 mesi