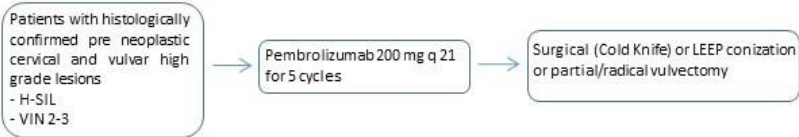


Titolo dello studio	MITO CERV 4: Studio di Fase II a singolo braccio su Pembrolizumab nel trattamento neoadiuvante delle lesioni vulvari e cervicali pre-neoplastiche di alto grado correlate all'HPV.
EudraCT number	2019-002247-23
Sponsor	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Fase clinica	II
Tipo di studio	A singolo braccio, controllato, monocentrico
Tipo di controllo	Controllo storico con vaccini terapeutici
Obiettivi dello studio	<p><u>Obiettivo primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'efficacia di Pembrolizumab nell'indurre la regressione istopatologica completa delle lesionicervicali intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL). <p>Ipotesi: Pembrolizumab è in grado di indurre una regressione completa delle lesioni cervicali H-SIL.</p> <p><u>Obiettivi secondari:</u></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>Obiettivo esplorativo</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;

	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare le risposte immunitarie tissutali al pembrolizumab nei campioni cervicali e vulvari; • Valutare l'influenza del microbioma sulla risposta al Pembrolizumab
<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 vulvectomy parziale o radicale, in pazienti con lesioni pre-neoplastiche cervicali o vulvari di alto grado.</p> <p>Lepazienti 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 vulvectomy parziale o radicale.</p>  <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>
<p>End-points</p>	<p><u>End-Point primario</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporzioe di pazienti senza evidenza di lesioni cervicali istologicamente identificabili al momento del trattamento chirurgico <p><u>End-Points secondary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporzioe di pazienti senza evidenza di lesioni vulvari istologicamente identificabili al trattamento chirurgico; • Incidenza e gravità degli eventi avversi sistemici, valutate per tutta la durata dello studio (versione CTCAE 5.0); • Proporzioe di pazienti con regressione della lesione pre-neoplastica cervicale o vulvare all'istologia;

	<ul style="list-style-type: none"> • Proporzione di pazienti senza evidenza di infezione da HPV al momento della visita della 36^a settimana; • Proporzione di pazienti che non mostrano progressione istologicamente confermata delle lesioni cervicali e vulvari a carcinoma cervicale e vulvare rispettivamente.
<p>Diagnosi e principali criteri di inclusione</p>	<p>Criteri di inclusione:</p> <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 fertili, 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:

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 ≤ Grado 1 o fino al livello basale. Possono partecipare le pazienti con neuropatia ≤ 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 esguita 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

	<p>fisiologica per insufficienza surrenalica o pituitaria, ecc.) non è considerata una forma di trattamento sistemico.</p> <p>12. Storia di polmonite (non infettiva) che abbia richiesto steroidi o polmonite attuale.</p> <p>13. Infezione attiva che richieda una terapia sistemica.</p> <p>14. Storia nota di Virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Nota: non è necessario alcun test HIV se non richiesto dalle autorità sanitarie locali.</p> <p>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.</p> <p>16. Storia conosciuta di TB attivo (Bacillus Tuberculosis)</p> <p>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;</p> <p>18. disturbi psichiatrici o abuso di sostanze che interferirebbero con la possibilità di aderire alle procedure dello studio;</p> <p>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>
Numero di pazienti arruolati	45

Durata approssimativa dello studio	La durata totale stimata dello studio è di 18 mesi.
Durata approssimativa della partecipazione della paziente	La durata totale della partecipazione di un paziente includerà un periodo di screening di 4 settimane, fino a 6 mesi di trattamento con Pembrolizumab (fino a progressione di malattia, ritiro del consenso da parte del paziente, tossicità inaccettabile e per un massimo di 5 cicli), seguito dalla chirurgia, conizzazione o vulvectomia parziale o radicale, e un periodo di follow-up di sopravvivenza fino alla morte, al ritiro del consenso o alla fine della sperimentazione, a seconda di cosa si verificherà per primo.
Dosaggio e Somministrazione del farmaco sperimentale	I pazienti saranno trattati con pembrolizumab 200 mg a dose fissa, q21 per 5 cicli.
Trattamenti concomitanti	<p>Tutti i trattamenti che lo sperimentatore ritiene necessari per il benessere delle pazienti possono essere somministrati a sua discrezione e in conformità con gli standard di assistenza medica.</p> <p>Le pazienti non potranno ricevere le seguenti terapie durante la Fase di screening e trattamento (incluso il ritrattamento per recidiva post-risposta completa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia sistemica antineoplastica o terapia biologica • Immunoterapia non specificata in questo protocollo • Chemioterapia non specificata in questo protocollo • Agenti sperimentali diversi da pembrolizumab • Radioterapia <p>Nota: la radioterapia per una lesione singola sintomatica o cerebrale può essere autorizzata a discrezione dello sperimentatore.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • vaccini vivi entro 30 giorni prima della prima dose del trattamento di studio e durante la partecipazione allo studio. Esempi di vaccini vivi includono, ma non sono limitati a, i seguenti: morbillo, parotite, rosolia, varicella / zoster, febbre gialla, rabbia, BCG e vaccino contro il tifo. I vaccini antinfluenzali stagionali per iniezione non sono generalmente vaccinati vivi e sono consentiti; tuttavia, i vaccini antinfluenzali intranasali (ad es. FluMist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono ammessi. • Glucocorticoidi sistemici per qualsiasi scopo diverso dalla modulazione dei sintomi di un evento di interesse clinico di sospetta eziologia immunologica. L'uso di dosi fisiologiche di corticosteroidi può essere approvato previa consultazione con lo Sponsor. <p>Le pazienti che, a seguito della valutazione dello sperimentatore, richiedano l'uso di uno qualsiasi dei suddetti trattamenti per la gestione clinica devono essere rimossi dallo studio. Farmaci o vaccini specificamente vietati nei criteri di esclusione non sono ammessi durante lo studio in corso.</p> <p>Se vi è un'indicazione clinica per qualsiasi farmaco o vaccinazione specificamente proibita durante lo studio, può essere richiesta l'interruzione dalla terapia di studio o dalla vaccinazione.</p> <p>Non ci sono terapie proibite durante la fase di follow-up post-trattamento.</p>
Valutazione dell'efficacia	<p>Non è richiesta rivalutazione radiologica della malattia durante il trattamento sperimentale.</p> <p>Una visita ginecologica verrà eseguita al baseline e ad ogni ciclo di trattamento e fornirà una valutazione indiretta dello stato della malattia. L'acido acetico al 5% e la colposcopia possono</p>

	<p>essere utilizzati durante la visita per valutare meglio lo stato della malattia a giudizio del clinico.</p> <p>La risposta patologica al trattamento sarà valutata su campioni di tessuto dopo l'intervento chirurgico.</p>
Valutazione della safety	<p>La valutazione della safety includerà esami obiettivi di routine, tests di laboratorio e anamnesi della paziente. Gli eventi avversi saranno classificati secondo i criteri U.S. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) versione 5.0</p>
Criteri di sospensione	<p>Durante lo studio la paziente deve essere discontinuata dal trattamento in uno dei seguenti casi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ritiro del consenso da parte della paziente o da parte del suo rappresentate legalmente autorizzato; 2. progressione o recidiva di qualsiasi neoplasia o qualsiasi evento neoplastico che richieda un trattamento attivo; 3. qualsiasi evento avverso o di altro genere che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbe comportare un rischio inaccettabile per la sicurezza della paziente; 4. malattia intercorrente o circostanza personale che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbe influenzare notevolmente le valutazioni dello stato clinico e che richieda l'interruzione della terapia; 5. test di gravidanza positive; 6. Non conformità con i requisiti del trattamento o della procedura di studio; 7. Polmonite ricorrente di grado 2; 8. <i>Lost to follow-up</i>; 9. Completamento di 5 trattamenti (circa 3,5 mesi) con pembrolizumab; 10. Ragioni amministrative

Considerazioni statistiche

L'analisi statistica si basa sul presupposto che il trattamento con pembrolizumab è tanto efficace quanto i vaccini terapeutici e migliore del trattamento chirurgico, in termini di rischio per la gravidanza e di rischio di sviluppare una displasia, nel trattamento delle lesioni cervicali e vulvari di alto grado.

Con i vaccini terapeutici è stato riportato un tasso di regressione completa delle H-SIL fino al 35% e questo dato sarà utilizzato come controllo ideale per l'attività di pembrolizumab.

Il tasso di regressione spontanea è del 30% circa nelle pazienti di nuova diagnosi e dello 0% nelle pazienti con malattia ricorrente, quindi il 14% rappresenterà il controllo storico dell'attività di pembrolizumab.

La dimensione del campione è stata determinata usando un disegno a 2 steps di Simon, con un errore di tipo I e II di 0.05. Il tasso di regressione completa di H-SIL è del 14%; il tasso di regressione completa che ipotizziamo di ottenere con pembrolizumab è del 35% (un tasso doppio di risposte complete rispetto ai controlli storici sembra ragionevole, dato il costo e i potenziali effetti collaterali del farmaco e prendendo in considerazione la percentuale di regressione delle H-SIL in seguito a vaccino terapeutico).

Inoltre, si tratta di una sperimentazione di fase II, a braccio singolo, proof of concept per generare le ipotesi corrette per una sperimentazione confermativa, più ampia e randomizzata. Quindi, le ipotesi dello studio sono le seguenti:

$$H_0: p \leq 0.14$$

$$H_1: p \geq 0.35$$

Saranno arruolati 29 pazienti e, se verranno osservate almeno 5 risposte, verranno arruolati 16 pazienti aggiuntivi; in caso contrario, lo studio verrà interrotto.

Il trattamento sarà considerato efficace se si osserveranno almeno 11 risposte in 45 pazienti.

L'analisi primaria verrà eseguita utilizzando un test descrittivo sulla popolazione ITT. Tutte le analisi includeranno statistiche riassuntive, compreso il numero e la percentuale per le variabili categoriche e il numero di pazienti, la media, la deviazione standard, la mediana, il minimo e il massimo per le variabili continue.

Le analisi per valutare il tempo dell'evento verranno eseguite utilizzando i metodi Kaplan-Meier. Dove appropriato, saranno forniti intervalli di confidenza bilaterali al 90%.

Tutte le analisi dell'end point secondario verranno eseguite utilizzando il test descrittivo sulla popolazione ITT.

L'incidenza degli eventi avversi verificatisi durante lo studio sarà sintetizzata in base alla classe di organo e termine

Gli eventi avversi saranno inoltre riassunti in base alla causalità e al grado.

Gli eventi avversi gravi verranno elencati separatamente.

Statistiche riassuntive descrittive verranno utilizzate per riassumere i cambiamenti nel tempo dei valori di laboratorio, segni vitali, risultati dell'esame fisico e valutazioni ECG per tutti i partecipanti trattati.

Le modifiche ai parametri di laboratorio saranno descritte usando le tabelle relative al CTCAE.

Verranno eseguite analisi descrittive sull'effetto pembrolizumab su diversi sottotipi di HPV.