

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

1. SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo dello studio	STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN DOPPIO CIECO DI FASE III CHE CONFRONTA L'AGGIUNTA DI ATEZOLIZUMAB IN AGGIUNTA A PACLITAXEL E CARBOPLATINO VERSO PLACEBO IN DONNE CON CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO IN FASE AVANZATA O RECIDIVANTE. STUDIO AtTEnd
Introduzione	<p>Nel 2016, negli Stati Uniti, il cancro del corpo dell'utero ha rappresentato il 7% della totalità di nuovi casi di cancro (60.050 casi) e il 4% dei decessi verificatosi durante l'anno nel sesso femminile (10.470 decessi). La probabilità che una donna sviluppi, nel corso della vita, un cancro invasivo del corpo dell'utero è risultata essere di 1 su 36.</p> <p>La prognosi per le pazienti con malattia in fase precoce è buona, con tasso di sopravvivenza a 5 anni fino al 95%, mentre per le pazienti con malattia avanzata è pessima, registrando tassi di mortalità simili a quelli delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato.</p> <p>La chemioterapia di prima linea utilizzata per lo stadio III o per la fase metastatica/recidivante di questa patologia è il carboplatino + paclitaxel. In questa fase di malattia si ha una prognosi infausta con una mediana di sopravvivenza di 12-15 mesi. Quindi, un miglioramento della terapia costituisce una priorità clinica assoluta.</p> <p>Il carcinoma endometriale è stato classificato come un tumore maligno con un elevato carico mutazionale, con quasi 10 mutazioni somatiche per megabase di DNA codificante. L'elevato numero di mutazioni somatiche presenti in questo tipo di tumore comporta la presenza di epitopi mutati riconosciuti come neoantigeni "non-self" dall'organismo. Cio' renderebbe questi tumori altamente immunogenici per l'ospite. Il progetto Cancer Genome Atlas (TCGA) ha preso in considerazione 232 carcinomi endometrioidi e sierosi ed è riuscito a identificare l'esistenza di due sottogruppi di tumori: ultramutati e ipermutati. Questi due gruppi sono caratterizzati dalla mutazione del gene POLE e dall'instabilità dei microsatelliti (MSI), condizione quest'ultima generata da un difetto del sistema di riparazione del mismatch (MMR). Entrambi i gruppi hanno mostrato una migliore sopravvivenza libera da malattia (PFS) rispetto ai tumori meno mutati, sebbene non siano stati effettuati confronti formali. I carcinomi endometriali mutati e ipermutati sono risultati associati a caratteristiche biologiche specifiche quali la presenza di un elevato numero di linfociti infiltranti il tumore (TILs), un'alta espressione di programmed cell death protein 1 (PD-1) e programmed death-ligand 1 (PD-L1) e maggiori linfociti T peritumorali. Tali caratteristiche supporterebbero l'ipotesi che il sistema immunitario dell'ospite possa riconoscere e modificare il decorso della malattia.</p> <p>È interessante notare che nei tumori del colon-retto con MSI, l'espressione di proteine del check point immunitario, tra cui PD-1 e PD-L1, sembra non essere a livello delle cellule tumorali, ma piuttosto dei TILs e/o delle cellule mieloidi.</p> <p>La via del PD-1, fisiologicamente, rappresenta un meccanismo di regolazione a feedback negativo finalizzato a bloccare risposte immunitarie potenzialmente</p>

	<p>citotossiche per l'ospite (checkpoint immunitario). Se sovra-regolata, nel tumore o nel suo microambiente circostante, tuttavia, può indurre “tolleranza immunologica” e quindi condurre a una mancata responsività dei linfociti T, in questo caso dannosa per l'ospite.</p> <p>Diversi studi clinici hanno dimostrato che il blocco dell'inibizione immunitaria risulta essere un approccio promettente al trattamento di diversi tipi di neoplasia, in particolare dei tumori con un elevato carico mutazionale.</p> <p>Infine, sulla base di osservazioni precliniche sembra che la combinazione del blocco dell'inibizione immunitaria (quindi la riattivazione della risposta immunitaria contro il tumore) associata alla terapia antitumorale convenzionale potrebbe avere degli effetti sinergici.</p> <p>Molto recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio Keynote-028 eseguito su una coorte di pazienti con tumore dell'endometrio. Si tratta di uno studio di fase Ib che ha valutato l'uso di pembrolizumab in 24 pazienti positive a PD-L1 (espressione immunohistochimica [IHC] di PD-L1 $\geq 1\%$ delle cellule tumorali o dello stroma). La percentuale di risposte obiettive (ORR) è stata del 13% (risposta parziale [PR], n=3; 95% CI: da 2.8 a 33.6); tre pazienti (13%) hanno invece raggiunto la malattia stabile con una mediana di stabilizzazione di 24.6 settimane.</p> <p>Nello studio di fase II, presentato da Amanda Nickles Fader alla Riunione annuale della “Society of Gynecologic Oncology” del 2016, pembrolizumab è stato somministrato a 9 pazienti con carcinoma endometriale (ricorrente o in recidiva) con deficit nel meccanismo di MMR e ha mostrato risultati promettenti. Il tasso di risposta globale a pembrolizumab al momento dell'analisi era pari al 56% (IC 95%, da 21 a 86, n = 5). Una paziente ha raggiunto la risposta completa e quattro hanno ottenuto risposte parziali. Lo stato di controllo della malattia è risultato essere dell'88,9% (n = 8) e l'overall survival (OS) a 12 mesi dell'89%.</p> <p>Nello studio di Le, pembrolizumab è stato somministrato alle pazienti con carcinoma metastatico, in progressione e refrattario. Secondo il protocollo, sono state identificate tre coorti di pazienti con: a. adenocarcinomi del colon-retto con malfunzionamento del meccanismo di MMR, b. adenocarcinomi del colon-retto con meccanismo di MMR integro c. tumori diversi dal colon-retto con malfunzionamento del meccanismo di MMR. Lo stato funzionale del meccanismo del MMR è stato determinato attraverso una PCR a fluorescenza multiplex (Promega) che permette di valutare la presenza di sequenze di microsatelliti specifiche. Nello studio, sono stati arruolati 41 pazienti e l'ORR immunitaria è stata del 40%, 71% e 0% rispettivamente per la coorte a, c e b. Per la PFS immunitaria a 20 settimane sono state ottenute le seguenti percentuali: 78% per la coorte a, 67% per la coorte c e 11% per la coorte b. Gli autori hanno quindi concluso che lo stato di mismatch repair può predire il beneficio clinico del blocco dell'inibizione immunitaria attuato da pembrolizumab.</p> <p>A maggio 2017, la FDA ha concesso un'approvazione accelerata al pembrolizumab per pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi non resecabili o metastatici, MSI-high (MSI-H) o con deficit del meccanismo di MMR (dMMR) che hanno una progressione dopo un precedente trattamento e che non hanno possibilità di utilizzare un trattamento alternativo. L'approvazione si è basata sui dati riguardanti 149 pazienti con tumori MSI-H o dMMR arruolati in cinque studi clinici a singolo braccio. Tre di</p>
--	--

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

questi studi hanno incluso pazienti con carcinoma endometriale MSI-H o dMMR per un totale di 14 pazienti. Tali pazienti hanno avuto un ORR del 36% con un range di 4,2 - 17,3 mesi di durata.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014lbl.pdf

Ad Aprile 2021, EMA ha approvato dostarlimab nel trattamento del carcinoma dell'endometrio considerando il risultato dello studio multi-coorte GARNET, che includeva donne con tumore dell'endometrio ricorrente o in stadio avanzato dMMR/MSI-H che hanno avuto una progressione durante o dopo un regime di chemioterapia a base di platino (n=108 valutabile per efficacia). Il trattamento con dostarlimab ha portato una percentuale di risposta obiettiva (ORR) del 43,5% (95% CI: 34-53,4) e ad una percentuale di controllo della malattia del 55,6% (95% CI: 45,7-65,1). La mediana della durata della risposta (DoR) in queste pazienti non è stata raggiunta (2,6 a 28,1+ mesi) e la probabilità di mantenere una risposta a sei mesi e 12 mesi era 97,9% (95% CI: 85,8-99,7) e 90,9% (95% CI: 73,7-97,1) rispettivamente.

Pembrolizumab in combinazione con lenvatinib è stato approvato da EMA nel 2021 in considerazione del grande studio di fase III KEYNOTE-775 in pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato con un HR per la PFS, rispetto alla chemioterapia, di 0,60 (95% CI: 0,50-0,72) nella popolazione MMR proficient (pMMR) e di 0,56 (95% CI: 0,47-0,66) nella popolazione overall. È interessante notare che gli HRs per la PFS in entrambe le popolazioni siano quasi sovrapposti con gli HRs per l'OS. Questo nonostante il 9,1% delle pazienti nella popolazione pMMR e il 16,9% nella popolazione dMMR abbiano ricevuto immunoterapia dopo chemioterapia.

Una efficacia particolarmente elevata della combinazione è stata rilevata nel sottogruppo dMMR con un HR di 0,36 (95% CI: 0,23-0,57) per la PFS e 0,37 (95% CI: 0,22-0,62) per l'OS.

Inoltre, il 21 Marzo 2022 la Food and Drug Administration ha approvato pembrolizumab (Keytruda, Merck), come agente singolo, per le pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio avanzato con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o mismatch repair deficient (dMMR) in accordo con il risultato dello studio KEYNOTE-158. Questi risultati hanno dimostrato una attività antitumorale clinicamente significativa in 90 pazienti, con il 48% di risposta obiettiva. Le risposte sono state durature: la mediana della durata della risposta non è stata raggiunta dopo una mediana di follow-up di 42,6 mesi e approssimativamente due terzi delle pazienti sono stimate di avere una durata della risposta ≥ 3 anni.

Sulla base dei risultati degli studi KEYNOTE-158 e KEYNOTE-164 EMA ha approvato il pembrolizumab per le pazienti con tumori solidi in stadio avanzato MSI-H/dMMR (tumore colon-retto non operabile o metastatico; carcinoma dell'endometrio in stadio avanzato o recidivo; tumore gastrico, intestino tenue o biliare non operabile o metastatico).

Atezolizumab è un anticorpo ingegnerizzato monoclonale di classe G1 che si lega selettivamente a PD-L1 e ne impedisce l'interazione con PD-1 e B7-1.

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

	<p>Nel maggio 2016 l'atezolizumab è stato approvato dalla FDA per i pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico e la cui malattia fosse in progressione durante o dopo una chemioterapia contenente platino o entro 12 mesi dalla chemioterapia neoadiuvante o dopo un intervento chirurgico (adiuvante); nell'ottobre 2016 è stato approvato dalla FDA per i pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (NSCLC) con progressione della malattia durante o dopo chemioterapia contenente platino e con anomalie del gene ALK o EGFR. Nell'aprile 2017 atezolizumab ha ottenuto un'approvazione accelerata da parte della FDA per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non possiedono i requisiti per una chemioterapia a base di cisplatino.</p> <p>Fino a Maggio 2021 atezolizumab è stato approvato dalle Autorità Competenti per i seguenti tumori:</p> <ul style="list-style-type: none">- Carcinoma uroteliale in stadio avanzato come monoterapia, in pazienti che hanno già ricevuto chemioterapia o che non possono ricevere terapia a base di platino, o come combinazione in terapia di prima linea.- NSCLC, come monoterapia in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo precedente chemioterapia; in combinazione con diverse terapie chemioterapiche/terapie target a seconda delle caratteristiche genetiche.- Tumore del polmone a piccole cellule in stadio avanzato (ES-SCLC) come trattamento di prima linea in combinazione con carboplatino e etoposide.- Tumore al seno metastatico e triplo-negativo precoce (TNBC) in combinazione con agenti chemioterapici.- Carcinoma epatocellulare non operabile (HCC), come trattamento di prima linea- Melanoma BRAF V600 positivamente-mutato non operabile o metastatico in combinazione con terapia target. <p>Riguardo alla sicurezza, atezolizumab in combinazione con agenti chemioterapici e/o terapie a bersaglio molecolare è stato approvato in diversi tumori solidi e gli eventi avversi (EA) sono risultati consistenti tra i pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia e quelli trattati con atezolizumab in combinazione con altre terapie mirate e/o chemioterapia. Gli EA sono risultati coerenti con i noti profili di tossicità di atezolizumab e chemioterapia utilizzati in monoterapia.</p> <p>I risultati preliminari di uno studio di fase Ia sulla monoterapia con atezolizumab (NCT01375842) nel carcinoma endometriale recidivante sono stati presentati come abstract all'ASCO 2017. Lo studio ha valutato la sicurezza e l'efficacia di atezolizumab in 15 pazienti con un follow-up minimo di 11.2 mesi. Non si sono verificati eventi avversi di grado 4-5. Per quanto riguarda l'efficacia, l'ORR è risultato del 13% [2/15] secondo la classificazione RECIST della risposta tumorale. Il buon profilo di sicurezza di atezolizumab sembra aver garantito un beneficio clinico duraturo in alcune pazienti. In conclusione, atezolizumab appare essere un trattamento promettente nel carcinoma endometriale avanzato ma la conferma della sua efficacia e la sua precisa collocazione clinica attende ulteriori studi di fase III.</p>
--	--

Obiettivi dello studio	<p>Obiettivi primari</p> <p>Confrontare nelle pazienti MSI con carcinoma endometriale in stadio III/IV o ricorrente l'efficacia in prima linea di atezolizumab, in combinazione con carboplatino e paclitaxel, rispetto a placebo, in associazione con carboplatin e paclitaxel, in termini di PFS.</p> <p>Valutare l'efficacia in prima linea in termini di PFS di atezolizumab rispetto a placebo in combinazione con carboplatino e paclitaxel in pazienti con carcinoma endometriale in stadio III/IV o ricorrente.</p> <p>Valutare l'efficacia in prima linea in termini di OS di atezolizumab rispetto a placebo in combinazione con carboplatino e paclitaxel in pazienti con carcinoma endometriale in stadio III/IV o ricorrente.</p> <p>Obiettivi secondari</p> <ol style="list-style-type: none">1. Determinare l'efficacia di atezolizumab misurando:<ul style="list-style-type: none">• L' ORR valutato secondo RECIST v1.1 e la durata della risposta mediana• Il tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione (PFS2)2. Valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'aggiunta di atezolizumab. Gli eventi avversi verranno classificati in accordo al National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 4.0.3.3. Valutare gli effetti dell'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia con carboplatino e paclitaxel sulla "Health-related Quality of life" (HRQoL) e sulla condizione del paziente misurata attraverso EORTC QLQ-C30 e QLQ-EN24.4. Valutare il deterioramento che il paziente può subire con l'aggiunta di atezolizumab a paclitaxel + carboplatino rispetto al placebo + paclitaxel + carboplatino, misurato attraverso un singolo item sul benessere fisico (GP5: "Sono infastidito dagli effetti collaterali del trattamento") estrapolato dallo strumento FACT-G Quality of Life.5. Valutare e confrontare la salute delle pazienti tra i bracci di trattamento attraverso l'utilizzo del questionario EQ-5D-5L che permette di generare "utility scores" da usare in modelli economici.6. Valutare la farmacocinetica (PK) di atezolizumab, determinare la prevalenza al baseline e l'incidenza durante lo studio degli anticorpi antifarmaco (ADAs). <p>Obiettivi esplorativi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Determinare l'efficacia in termini di ORR, PFS, PFS2 e OS di atezolizumab rispetto al placebo nei sottogruppi PD-L1 negativi e PD-L1 positivi.2. Determinare l'efficacia in termini di ORR, PFS, PFS2 e OS di atezolizumab rispetto al placebo nei sottogruppi in accordo con lo stato microsatellitare (MS status).3. Valutare i biomarcatori che risultano indipendenti dal trattamento (cioè biomarcatori prognostici) e biomarker di risposta all'atezolizumab (cioè biomarcatori predittivi) come ad esempio i biomarcatori esplorativi di farmacodinamica e la loro
-------------------------------	--

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

	<p>associazione con lo stato della malattia e/o la risposta al farmaco in studio.</p> <p>4. Valutare altri biomarcatori esplorativi sfruttando le biopsie liquide (ad esempio il DNA tumorale circolante [ct-DNA]) per monitorare nel tempo le caratteristiche dinamiche biologiche del tumore</p> <p>5. Valutare la relazione tra ADAs e PK, tossicità ed efficacia di atezolizumab</p>
Popolazione in studio	<p>Criteri di inclusione</p> <p>I-1. Soggetti con nuova diagnosi, con conferma istologica di carcinoma dell'endometrio/carcinosarcoma di stadio III-IV dopo la chirurgia, con malattia residua misurabile o valutabile o se inoperabile dopo una biopsia diagnostica, e naive al trattamento antitumorale di prima linea. Pazienti con carcinoma endometriale in recidiva se non ancora trattati con linea chemioterapica per la recidiva. Sono permessi trattamenti ormonali (inclusi progesteroni, tamoxifene, agonista dell'ormone a rilascio di ormone luteinizzante, inibitori di aromatasi e non solo) effettuati senza chemioterapia.</p> <p>I-2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2.</p> <p>I-3. Età ≥ 18 anni.</p> <p>I-4. Una linea precedente di chemioterapia a base di platino è consentita se unica e terminata da più di (Platinum Free Interval, PFI ≥ 6 mesi) 6 mesi. Tale linea sarebbe un trattamento up-front/adiuvante che potrebbe essere costituito da sola chemioterapia, oppure chemioradioterapia oppure chemioradioterapia seguita da chemioterapia.</p> <p>I-5. Le pazienti con storia di carcinoma mammario primario possono essere eleggibili a condizione che abbiano completato il trattamento antitumorale da più di 3 anni e non abbiano avuto una recidiva del cancro al seno prima dell'inizio del trattamento instudio.</p> <p>I-6. Una radioterapia precedente, pelvica e extra-pelvicae pelviesterne è consentita, se completata da più di 6 settimane prima. Una precedente radioterapia dell'intero addome, invece, non è consentita</p> <p>I-7. Consenso informato scritto e capacità di seguire il trattamento e il follow-up.</p> <p>I-8. Campione tumorale paraffinato rappresentativo o, solo se non disponibile, almeno 20 vetrini non colorati, ottenuti durante la chirurgia iniziale o, in caso in cui la chirurgia non sia stata effettuata, da una biopsia diagnostica devono essere inviati al laboratorio centrale per la determinazione dello stato del Micro Satellite (MS) prima della randomizzazione.</p> <p>I-9. Le pazienti devono avere una normale funzionalità degli organi e del midollo osseo:</p> <ol style="list-style-type: none">Emoglobina $\geq 10,0$ g / dl.Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ / L.Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9$ / L.Bilirubina totale $\leq 1,5$ x limite superiore normale (ULN).Aspartato aminotransferasi / Siero transaminasi glutammico-ossalacetico (ASAT /

	<p>SGOT) e alanina aminotransferasi / siero glutammico piruvato transaminasi (ALAT / SGPT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, a meno che non siano presenti metastasi epatiche, nel qual caso devono essere $\leq 5 \times \text{ULN}$.</p> <p>f. Creatinina sierica $\leq 1,5 \times \text{ULN}$</p> <p>Criteri di esclusione</p> <p>E-1. Presenza di altre neoplasie negli ultimi 5 anni ad eccezione di: tumori cutanei (non melanoma) adeguatamente trattati, cancro della cervice trattato con successo, carcinoma duttale in situ (DCIS) del seno. Le pazienti con una storia di neoplasia localizzata diagnosticata oltre 5 anni fa possono essere eleggibili a condizione che abbiano completato la loro terapia adiuvante prima della randomizzazione e che la paziente non abbia avuto una recidiva della malattia o delle metastasi.</p> <p>E-2. Pazienti con leiomiomasarcoma uterino.</p> <p>E-3. Pazienti sottoposte a chirurgia maggiore meno di 4 settimane dall'inizio del trattamento instudio o pazienti che non si sono completamente riprese dai maggiori effetti dell'intervento chirurgico.</p> <p>E-4. Precedente trapianto di midollo osseo allogenico o precedente trapianto di organi solidi.</p> <p>E-5. Somministrazione di altri farmaci chemioterapici concomitanti, qualsiasi altra terapia antitumorale o terapia ormonale anti-neoplastica o radioterapia concomitante durante il periodo di trattamento (è consentito l'uso della terapia ormonale sostitutiva).</p> <p>E-6. Trattamento precedente con agonisti CD137 o terapie con blocco del sistema immunitario, o anticorpi terapeutici anti-PD1, anti-PDL1 o anti-CTLA4.</p> <p>E-7. Trattamento con agenti immunostimolatori sistemici, inclusi ma non limitati all'interferone-alfa (IFN-α) e interleuchina-2 (IL-2) entro 4 settimane o cinque emivite del farmaco (a seconda di quale sia più breve) prima del ciclo 1, giorno 1.</p> <p>E-8. Trattamento con corticosteroidi sistemici o altri farmaci immunosoppressivi sistemici (inclusi ma non limitati a prednisone, desametasone, ciclofosfamide, azatioprina, metotrexato, talidomide e agenti antagonisti del fattore di necrosi antitumorale [TNF]) entro 2 settimane prima del ciclo 1, giorno 1 o farmaci immunosoppressivi sistemici durante lo studio. Tuttavia, si noti che l'uso di corticosteroidi inalatori per la malattia polmonare ostruttiva cronica o per l'asma è consentito, così come l'uso di mineralcorticoidi (ad es. Fludrocortisoni) e corticosteroidi supplementaria basso dosaggio per insufficienza surrenalica e per le pazienti con ipotensione ortostatica. È consentito l'uso di corticosteroidi come premedicazione per il regime a base di paclitaxel).</p> <p>E-9. Storia di malattia autoimmune, inclusa ma non limitata alla miastenia grave, miosite, epatite autoimmune, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, malattia infiammatoria intestinale, trombosi vascolare associata a sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla, vasculite o glomerulonefrite [si prega di notare: le pazienti con una storia di ipotiroidismo autoimmune con una dose stabile di ormone sostitutivo della tiroide sono eleggibili, le pazienti con diabete mellito di tipo</p>
--	--

	<p>1 controllato con un regime insulinico stabile sono eleggibili; pazienti con storia di fibrosi polmonare idiopatica (compresa polmonite), polmonite farmaco-indotta, polmonite organolettica (es. bronchiolite obliterante, polmonite criptogenica organizzata) sono includibili].</p> <p>E-10. Pazienti immunocompromesse (es. pazienti che sono note per essere sierologicamente positive per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)).</p> <p>E-11. Pazienti con epatite B attiva (test dell'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg] positivo allo screening) o epatite C.</p> <ul style="list-style-type: none">a. pazienti con infezione da virus dell'epatite B (HBV) o con patologia risolta (test HBsAg negativo e un anticorpo anti-epatite B positivo [HBcAb]) sono eleggibili solo se HBV DNA test è negativo. Il test del DNA dell'HBV verrà eseguito solo per pazienti che hanno un test HBcAb positivo.b. pazienti positive per l'anticorpo del virus dell'epatite C (HCV) sono eleggibili solo se l'esame con la reazione a catena della polimerasi (PCR) è negativo per HCV RNA. Il test dell'HCV RNA verrà eseguito solo per le pazienti che hanno un test anticorpale HCV positivo. <p>E-12. Segni o sintomi di tubercolosi attiva</p> <p>E-13. Segni o sintomi di infezione entro 2 settimane prima del ciclo 1, giorno 1.</p> <p>E-14. Somministrazione di un vaccino vivo attenuato entro 4 settimane prima del ciclo 1, giorno 1 o previsione che un tale vaccino vivo attenuato sarà richiesto durante il periodo di svolgimento dello studio. La vaccinazione antinfluenzale deve essere somministrata solo durante la stagione influenzale (esempio da ottobre a marzo nell'emisfero settentrionale). Le pazienti non devono ricevere un vaccino antinfluenzale vivo e attenuato.</p> <p>E-15. Malattia cardiovascolare clinicamente significativa (es. attiva), tra cui:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Infarto miocardico o angina instabile entro 6 mesi dalla randomizzazioneb. Insufficienza cardiaca congestizia (CHF) di grado ≥ 2 come definita dal New York Heart Association (NYHA)c. Aritmia cardiaca scarsamente controllata nonostante i farmaci (pazienti con fibrillazione atriale a frequenza ventricolare controllata sono eleggibili)d. Patologia vascolare periferica di grado ≥ 3 (ad esempio sintomatico e che interferisce con le attività della vita quotidiana e che richiedono revisione intervento di rivascolarizzazione) <p>E-16. ECG a riposo con QTc > 470 msec in 2 o più temporali momenti distinti entro un periodo di 24 ore o una storia familiare di sindrome del QT lungo.</p> <p>E-17. Storia o sospetto clinico della presenza di metastasi cerebrali o della compressione del midollo spinale. Una CT/MRI del cervello è obbligatoria (entro 4 settimane prima della randomizzazione) in caso di sospette metastasi cerebrali. La RMN spinale è obbligatoria (entro 4 settimane prima della randomizzazione) in ogni caso in cui vi sia un sospetto coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC).</p> <p>E-18. Storia o segni neurologici di malattia del SNC, a meno che non sia sintomatica e adeguatamente trattata con terapia medica standard.</p>
--	--

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

	<p>E-19. Indizi di qualsiasi altra malattia, disfunzione metabolica, referti di esami fisici o di laboratorio che forniscano il ragionevole sospetto di una malattia o di una condizione che controindica l'uso di un farmaco sperimentale o che pone la paziente ad alto rischio di complicanze correlate al trattamento.</p> <p>E-20. Le donne in età fertile (<2 anni dall'ultima mestruazione) che non sono disposte a utilizzare mezzi contraccettivi altamente efficaci.</p> <p>E-21. Donne in gravidanza o in allattamento.</p> <p>E-22. Storia di gravi reazioni allergiche, anafilattiche o di altre reazioni di ipersensibilità agli anticorpi chimerici o umanizzati o alle proteine di fusione.</p> <p>E-23. Ipersensibilità nota o allergia ai prodotti biofarmaceutici prodotti nelle cellule dell'ovaio di criceto cinese o a qualsiasi componente della formulazione di atezolizumab.</p> <p>E-24. Reazione di ipersensibilità nota o allergia ai farmaci chimicamente correlati al carboplatino, al paclitaxel o ai loro eccipienti che controindicano la partecipazione del soggetto allo studio.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, comparativo, in doppio cieco, multicentrico finalizzato a valutare l'efficacia di atezolizumab (MPDL3280A) in associazione alla chemioterapia con platino-taxolo nelle pazienti con carcinoma endometriale in stadio III o IV o in recidiva.</p>  <p>550 pazienti circa saranno randomizzate in un rapporto 1:2 ai trattamenti come specificato di seguito:</p> <p>Braccio A - controllo: paclitaxel 175 mg / m² + carboplatino AUC 5 o AUC 6 saranno somministrati ogni 21 giorni per 6-8 cicli o fino a progressione (PD) valutata tramite RECIST v 1.1. Il placebo sarà somministrato con una infusione I.V. ogni 21 giorni fino alla progressione della malattia. In caso di progressione, se non sussistono ulteriori motivi di sospensione del trattamento (rifiuto della paziente, tossicità) e la paziente risulta clinicamente stabile, in accordo ai iRECIST, il trattamento sarà continuato fino alla successiva valutazione con immagini che ha lo scopo di confermare la progressione. Tale valutazione radiologica dovrebbe essere effettuata almeno 4 settimane ma non più di 8 settimane dopo la prima evidenza di progressione.</p> <p>Braccio B – Atezolizumab: paclitaxel 175 mg / m² + carboplatino AUC 5 o 6 sarà somministrato ogni 21 giorni per 6-8 cicli o fino a PD, valutata tramite RECIST v 1.1. Atezolizumab sarà somministrato con una infusione I.V. a una dose fissa di 1200 mg, ogni 21 giorni fino alla progressione della malattia. In caso di</p>

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

	<p>progressione, se non sussistono ulteriori motivi di sospensione del trattamento (rifiuto della paziente, tossicità) e la paziente risulta clinicamente stabile, in accordo ai iRECIST il trattamento sarà continuato fino alla successiva valutazione con immagini che ha lo scopo di confermare la progressione. Tale valutazione radiologica dovrebbe essere effettuata almeno 4 settimane ma non più di 8 settimane dopo la evidenza di progressione.</p> <p>Il carboplatino può essere somministrato alla dose di AUC 5 o AUC 6 in base alla pratica clinica di ciascun centro. Il dosaggio dell'AUC 5 è particolarmente indicato per le pazienti che hanno ricevuto una precedente irradiazione pelvica. La riduzione della dose (AUC 5 o AUC 4) sarà consentita se si verifica la comparsa di una tossicità limitante.</p> <p>Dopo l'interruzione del trattamento (atezolizumab o placebo), l'ulteriore trattamento è a discrezione del medico. Il trattamento proseguirà in cieco fino all'analisi finale.</p> <p>La randomizzazione verrà eseguita utilizzando un disegno a blocchi stratificato per nazione, tipo istologico (endometrioides vs altri tipi), stato della malattia (ricidiva vs malattia avanzata all'ingresso in studio) e stato MS (MSS vs MSI vs non valutabile).</p> <p>La progressione sarà valutata in accordo ai RECIST v 1.1. Le valutazioni della malattia devono essere eseguite ogni 9 settimane durante il trattamento chemioterapico, quindi ogni 12 settimane durante il trattamento di mantenimento (atezolizumab o placebo) per il primo anno. Dopo il primo anno, la valutazione durante la fase di mantenimento deve essere eseguita ogni 6 mesi fino alla progressione. La valutazione iniziale deve risalire a non più di 4 settimane dalla randomizzazione. Sono consentiti un massimo di 7 giorni tra la randomizzazione e l'inizio del primo ciclo.</p>
Dosaggio dei farmaci e metodo di somministrazione	<p>Atezolizumab è disponibile in flaconcini di vetro da 1200 mg. Alle pazienti verrà somministrato il trattamento in studio con una infusione I.V a una dose fissa di 1200 mg ogni 3 settimane.</p> <p>Atezolizumab è fornito in formato monouso in flaconcino di vetro come soluzione liquida trasparente e leggermente gialla, sterile, senza conservanti, destinata alla somministrazione endovenosa. La fiala è progettata per erogare 20 mL (1200 mg) di soluzione di atezolizumab.</p>
Durata del trattamento in studio	<p>Le pazienti dovrebbero continuare a ricevere atezolizumab / placebo fino alla progressione della malattia valutata tramite RECIST v 1.1. In caso di progressione, se non sussistono ulteriori motivi di sospensione del trattamento (rifiuto del paziente, tossicità) e la paziente risulta clinicamente stabile, in accordo ai iRECIST il trattamento sarà continuato fino alla successiva valutazione di imaging per avere la conferma della progressione prima della interruzione del trattamento. Tale valutazione radiologica dovrebbe essere effettuata almeno 4 settimane ma non più di 8 settimane dopo la prima valutazione di progressione.</p> <p>Una volta interrotti i trattamenti in studio, le altre opzioni di trattamento saranno a discrezione dello sperimentatore.</p>

<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>Analisi primaria e endpoint primari</p> <p>Lo studio ha i seguenti endpoint primari che saranno analizzati secondo un approccio gerarchico: PFS in pazienti con tumore MSI, PFS in tutte le pazienti randomizzate e OS in tutte le pazienti randomizzate. L'errore alfa iniziale sarà suddiviso tra i due endpoint primari, in particolare sarà dell'1% a due code per l'OS nell'intera popolazione, del 4% a due code per la PFS nella popolazione MSI, e dello 0% a due code per la PFS nell'intera popolazione. All'analisi finale, sarà utilizzato l'approccio grafico di Maurer e Bretz per controllare l'alfa globale nel testare gli endpoint multipli: se l'ipotesi nulla nel gruppo MSI sarà rifiutata, l'alfa corrispondente (4%) verrà trasferito alla analisi dell'intera popolazione, altrimenti la PFS nell'intera popolazione non potrà essere testata come outcome primario. Se l'ipotesi nulla relativa alla PFS nell'intera popolazione sarà rifiutata, l'errore alfa corrispondente (4%) sarà trasferito all'analisi primaria dell'OS che sarà testata con un alfa del 5% anziché dell'1%.</p> <p>Determinazione della dimensione del campione</p> <p>Assumendo una PFS mediana nel braccio di controllo di circa 10 mesi e un HR=0,50 (alfa a due code=4%; potenza=80%) nel gruppo MSI, sarà necessario osservare 79 eventi (progressione o morte) in questa popolazione. Con 38 mesi di arruolamento e 8 mesi di follow-up, saranno necessarie 120 pazienti.</p> <p>Assumendo la stessa mediana di PFS nel braccio di controllo e un HR=0,70 nell'intera popolazione, con un alfa due code del 4% (in caso di risultati positivi nell'analisi della PFS nel gruppo MSI) e una potenza statistica dell'89%, è richiesta una dimensione campionaria di 533 pazienti per osservare 387 eventi con lo stesso tempo di arruolamento (38 mesi) e lo stesso periodo di follow up (8 mesi).</p> <p>Assumendo una sopravvivenza mediana di 25 mesi nel braccio di controllo, questo studio ha l'obiettivo di rilevare un HR di 0,70. Con un livello di significatività del 5% a due code (in caso di risultato positivo dell'analisi della PFS), tenendo in considerazione un'analisi di efficacia ad interim e con una potenza di almeno l'80%, saranno necessari 294 eventi. Con una dimensione campionaria di 533 pazienti e un tempo di arruolamento di 38 mesi, un ulteriore periodo di follow-up di 19 mesi sarà necessario per osservare il numero target di eventi per l'analisi dell'OS.</p> <p>Tenendo in considerazione un 3% di drop out, sarà necessario includere nello studio 550 pazienti.</p> <p>Outcome primari</p> <p>Progression-free Survival(PFS)</p> <p>PFS è definito come il tempo dalla randomizzazione alla prima data in cui si verifica una progressione secondo i criteri RECIST v 1.1 o alla morte per qualsiasi causa, a seconda di quale si verifica prima. Se la paziente continuerà a essere trattata dopo il</p>
--	---

	<p>primo rilevamento radiologico della progressione, la progressione dovrebbe essere confermata in una successiva valutazione 4-8 settimane dopo, in accordo aiRECIST.</p> <p>Overall Survival (OS)</p> <p>OS è definito come il tempo dalla randomizzazione fino alla data della morte per qualsiasi causa.</p> <p>Outcome secondari</p> <p>Risposta obiettiva</p> <p>La risposta obiettiva è definita come risposta completa (CR) o PR determinata dallo sperimentatore con l'uso di RECIST v1.1.</p> <p>Durata della risposta</p> <p>La durata della risposta è definita come il tempo dalla data della prima risposta documentata (CR o PR, a seconda di quale si verifica prima) alla data della PD documentata o della morte.</p> <p>Second Progression Free Survival(PFS2)</p> <p>PFS2 è definito come il tempo dalla randomizzazione al primo evento di progressione successivo a quello utilizzato per la variabile primaria PFS o la data di morte. La data della seconda progressione sarà registrata dallo sperimentatore e la progressione sarà definita secondo la locale pratica clinica standard.</p> <p>Sicurezza e tollerabilità</p> <p>La sicurezza e la tollerabilità saranno valutate in termini di eventi avversi, morti, dati di laboratorio, segni vitali e ECG. L'AE sarà descritto secondo i termini MedDRA (la versione più aggiornata) e il grado classificato secondo NCI-CTCAE versione 5.0.</p> <p>HRQoL e Patient Function</p> <p>Sarà valutata la media dello score ottenuto dai questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-EN24 che i pazienti compileranno all'ingresso e durante il trattamento in studio. Sarà calcolata la proporzione di ognuna delle cinque possibili opzioni di risposta all'item GP5 del questionario FACT-G.</p> <p>I dati economici sanitari, valutati con il questionario EQ-5D-5L, saranno raccolti al basale e in almeno una occasione successiva.</p> <p>Analisi della popolazione</p> <p>Le analisi di efficacia saranno eseguite sulla popolazione ITT, ossia la popolazione che include tutte le pazienti randomizzate che saranno analizzate in base al braccio di trattamento assegnato. L'analisi della qualità della vita correlata alla salute verrà eseguita in base allo Statistical Analysis Plan (SAP), che includerà dettagli sulle procedure per la gestione dei valori mancanti. I dati di sicurezza saranno analizzati sulla popolazione che includerà tutte le pazienti randomizzate che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio e un follow-up di sicurezza, sia che si siano ritirate prematuramente dallo studio che non.</p>
--	---

Analisi primaria di efficacia

Poiché l'effetto di atezolizumab dovrebbe verificarsi con un certo ritardo e aumentare con il passare del tempo dalla prima somministrazione, l'assunzione che l'HR si mantenga proporzionale (ipotesi di proportional hazard - PH) potrebbe non reggere e pertanto l'HR potrebbe non essere la misura più appropriata per esprimere l'efficacia del braccio sperimentale rispetto al trattamento di controllo. Poiché il test di Logrank è noto mantenere un ragionevole potere anche sotto lievi discostamenti dalla ipotesi di PH, l'effetto del trattamento sarà testato usando un test Logrank stratificato. Indipendentemente dal risultato del test Logrank, l'ipotesi di PH sarà testata con il test di Grambsch-Therneau. Se non ci sono evidenze di non PH, l'effetto primario del trattamento sarà espresso dall'HR e il suo intervallo di confidenza. In caso di evidenza di non PH, la misura primaria dell'effetto del trattamento sarà la differenza nel tempo medio di sopravvivenza limitato a t^* e il suo intervallo di confidenza, come suggerito da Royston e Parmar. Una scelta appropriata per t^* potrebbe essere la fine del follow-up.

Analisi ad interim

Un'analisi ad interim per testare l'efficacia in termini di OS è pianificata contemporaneamente all'analisi finale di PFS. Questa analisi verrà condotta solo in caso di risultato positivo per entrambe le analisi primarie di PFS. Al momento in cui verrà eseguita questa analisi, si stima che circa l'80% (235) degli eventi OS saranno stati osservati. Lo studio verrà interrotto in caso di chiaro vantaggio dell'OS nel braccio sperimentale, impostando un livello di significatività di 0,024 in accordo la funzione di alfa definita da O'Brien-Fleming. La potenza statistica nell'analisi ad interim sarà di circa il 63%.

Se l'ipotesi nulla di OS, all'analisi ad interim, non sarà rigettata, lo studio continuerà fino al raggiungimento del numero di eventi target di OS.

Al momento dell'analisi finale di PFS, verrà eseguita anche un'analisi di futilità sull'OS, indipendentemente dai risultati dell'analisi di PFS. Sarà calcolata la potenza condizionata sulla base dei dati osservati e, se la probabilità di ottenere un risultato positivo a fine studio sarà inferiore al 20%, verrà valutata la possibilità di interrompere prematuramente lo studio. Questa decisione verrà effettuata prendendo in considerazione sia i dati osservati (sicurezza ed efficacia) sia le evidenze derivanti da altri studi.

Il report dell'analisi ad interim sarà esaminato dagli altri membri dell'Independent Data Monitoring Committee (IDMC). Sulla base di questo, l'IDMC fornirà raccomandazioni allo sponsor dello studio e allo Steering Committee (SC).

Per monitorare la tossicità, ogni sei mesi lo statistico indipendente farà circolare un rapporto ai membri dell'IDMC. L'IDMC esaminerà i dati di tossicità ad interim e darà un feedback appropriato allo sponsor dello studio e allo SC.

Atezolizumab nel carcinoma dell'endometrio

Sinossi di studio – Numero protocollo IRFMN-EN-7556, 03 maggio 2022, versione 6.0

	<p>Analisi degli endpoint esplorativi</p> <p>L'effetto del trattamento con atezolizumab sarà studiato retrospettivamente in vari sottogruppi di pazienti in relazione a biomarker selezionati (PD-L1 positivi / negativi e MSI / MSS). Inoltre, saranno valutati altri fattori prognostici o predittivi per l'efficacia di atezolizumab.</p>
--	---