

SINOSI

Titolo	Avelumab in monoterapia nel carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato in pazienti non idonei alla terapia con cisplatino. Studio ARIES
Numero di centri	21
Numero di pazienti	67
Fase dello studio	II
Patologia	Carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato
Farmaco dello studio	Avelumab
Indicazione	Pazienti non idonei a ricevere una chemioterapia a base di cisplatino
Background	<p>Il cancro della vescica è la nona neoplasia più frequente nel mondo, con oltre 380.000 nuovi casi ogni anno e più di 150.000 morti all'anno e un rapporto maschio-femmina stimato di 3.8:1.0. In questo momento si stima che 2,7 milioni di persone abbiano una storia di neoplasia vescicale.</p> <p>La metà dei pazienti con carcinoma uroteliale (UC) muscolo-invasivo recidiva dopo cistectomia radicale a seconda dello stadio patologico del tumore primario e dello stato linfonodale. Le recidive locali rappresentano il 30% del totale, mentre le metastasi a distanza sono più comuni. Inoltre dal 10% al 15% dei pazienti sono già metastatici alla diagnosi.</p> <p>I fattori prognostici sono cruciali per valutare la sopravvivenza dei pazienti. Da un'analisi risulta che il performance status (PS) secondo Karnofsky $\leq 80\%$ e la presenza di metastasi viscerali sono fattori prognostici indipendenti di peggior sopravvivenza dopo trattamento con MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina e cisplatino). <i>Rochon et al.</i> hanno dimostrato che la valutazione delle comorbidità è un indicatore dell'aspettativa di vita nel tumore della vescica muscolo-invasivo (MIBC) migliore rispetto all'età del paziente.</p> <p>L'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) ha condotto uno studio nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale non idonei alla chemioterapia con cisplatino. I criteri usati per la definizione dell'ineleggibilità al cisplatino erano: $GFR < 60$ ml/min e/o $PS=2$. Successivamente un'indagine internazionale tra esperti di tumore della vescica ha formulato una dichiarazione di consenso su come classificare i pazienti non idonei alla chemioterapia a base di cisplatino. Almeno uno dei seguenti criteri deve essere presente: $PS > 1$; $GFR \leq 60$ ml/min; perdita audiometrica e neuropatia periferica di grado > 2 e insufficienza cardiaca di classe III secondo la New York Heart Association (NYHA); anche se il</p>

maggior peso nella definizione dell'ineleggibilità è a carico del performance status e della clearance della creatinina ridotta. In base a questi criteri è stato stimato che più del 50% dei pazienti con carcinoma uroteliale non è eleggibile per una chemioterapia a base di cisplatino. Da questi criteri ne consegue che la valutazione della funzionalità renale nei pazienti affetti da neoplasie uroteliale è della massima importanza per la selezione del trattamento in quanto i tassi di risposta alla chemioterapia variano in base al tipo di terapia, essendo maggiori in caso di terapia di combinazione a base di platino rispetto ad una mono-chemioterapia.

Nello studio EORTC sono stati confrontati gli schemi M-CAVI (metotrexato/carboplatino/vinblastina) e carboplatino/gemcitabina (GemCarbo) in pazienti non idonei al cisplatino. Entrambi i regimi hanno dimostrato di essere attivi con comparabili sopravvivenze ed un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 42% per GemCarbo e del 30% per M-CAVI. Per quanto riguarda la tossicità acuta di grado severo, questa è stata del 13,6% nei pazienti trattati con GemCarbo rispetto al 23% dei pazienti trattati con M-CAVI. Ulteriori analisi hanno dimostrato che nei pazienti con PS=2 e funzionalità renale compromessa, la chemioterapia di combinazione ha un beneficio limitato con un ORR e un'incidenza di eventi avversi seri entrambi del 26% nei pazienti con performance scaduto e rispettivamente del 20% e 24%, per il gruppo con ridotta funzionalità renale.

Recentemente atezolizumab, un anticorpo anti-PD-L1, è stato approvato dall'FDA per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico la cui malattia è progredita durante o dopo chemioterapia contenente platino o entro 12 mesi dalla chemioterapia neoadiuvante/adiuvante contenente platino. Questo risultato è stato raggiunto sulla base dei risultati di uno studio di fase II che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di atezolizumab in 310 pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, indipendentemente dall'espressione di PD-L1. L'endpoint primario dello studio era l'ORR, pari al 26% per il sottogruppo con elevata positività per il PD-L1, al 18% per il sottogruppo con bassa positività e al 15% per tutti i pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Le risposte complete sono state osservate nell'11% dei pazienti nel sottogruppo con elevata positività e nel 5% di tutti i pazienti. Le risposte si sono dimostrate inoltre essere durature nel tempo, infatti la mediana non è stata raggiunta nell'intera coorte (intervallo, 2.1 – 13.8 mesi), e nel gruppo con positività elevata (intervallo 4.2 – 13.8) mentre nel gruppo con bassa positività di PD-L1 è stata di 12,7 mesi. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi per tutti i pazienti con il 30% dei pazienti liberi da progressione a sei mesi nel sottogruppo con elevata positività del marcatore, del 17% nel sottogruppo con bassa positività e del 21% nel sottogruppo con espressione assente/minima. La sopravvivenza globale è stata di 7,9 mesi per tutti i pazienti, di 11,4 mesi per il sottogruppo con elevata positività e di 6,7 mesi per il sottogruppo con bassa positività. La percentuale di pazienti vivi a 12 mesi è stata del 36% per l'intera coorte, e rispettivamente

	<p>del 48% e 30% per il gruppo ad alta e bassa espressione del marcatore. Inoltre, un'analisi di sottogruppo nei pazienti non idonei al cisplatino ha confermato l'attività di atezolizumab con una OS mediana di 15,9 mesi, un ORR del 23% e un tasso di sopravvivenza a un anno del 57%.</p> <p>Avelumab è un anticorpo umanizzato IgG1 anti-PD-L1. Lo studio di fase Ib ha testato avelumab in pazienti affetti da tumori uroteliali precedentemente trattati con agenti contenenti platino o in pazienti non eleggibili al cisplatino. Lo studio ha riportato un'incidenza di eventi avversi di ogni grado del 59%, che nella maggior parte dei casi era di grado 1 o 2, mentre nel 43,2% era di grado ≥ 3 di cui solo uno (2,3%) è stato valutato come correlato al trattamento (astenia di grado 3). La discontinuazione del trattamento a causa degli eventi avversi si è verificata in 6 pazienti (13,6%), 2 dei quali sono stati ritenuti correlati al trattamento. Al momento dell'analisi, risposte confermate e non confermate sono state osservate in 7 pazienti (15,9%): 1 risposta completa e 6 risposte parziali. La percentuale di pazienti vivi e liberi da progressione a 12 settimane era del 47,2%.</p> <p>Considerando la mancanza di un trattamento standard per il trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale nei pazienti non idonei al cisplatino e il peggioramento della qualità della vita correlata alla chemioterapia, la disponibilità di una terapia efficace e ben tollerata per questi pazienti è un'esigenza medica. Questo studio si propone di esplorare l'attività di avelumab in pazienti affetti da tumori uroteliali metastatici o localmente avanzati non idonei al cisplatino.</p>
<p>Obiettivi dello studio</p>	<p>Obiettivo primario: Valutare l'attività di avelumab in pazienti con carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato esprimenti il PD-L1 e non idonei per la chemioterapia a base di cisplatino.</p> <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutare la sicurezza di avelumab in pazienti affetti da tumore uroteliale metastatico o localmente avanzato non idonei al cisplatino - Valutare la qualità della vita attraverso i questionari EORTC QLQ-C30 e EuroQoL EQ-5D - Valutare l'efficacia di Avelumab in pazienti con carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato in base alla diversa espressione di PD-L1
<p>Obiettivi esplorativi</p>	<p>Valutare il ruolo predittivo/prognostico della diversa espressione immunoistochimica di PD-L1 nei campioni di tessuto tumorale.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Questo è uno studio a singolo braccio, in aperto che vuole valutare l'attività di avelumab in pazienti con carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato positivi per l'espressione di PD-L1 e considerati non idonei per una chemioterapia a base di cisplatino.</p>

	<p>I pazienti saranno definiti non idonei al cisplatino se almeno una di queste caratteristiche è presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG-Performance status = 2; 2. Clearance della Creatinina < 60 ml/min; 3. Neuropatia periferica di Grado 2 o superiore, o perdita dell'udito; 4. Trattamento precedente con cisplatino come adiuvante nei sei mesi precedenti alla progressione della malattia. <p>I pazienti riceveranno avelumab alla dose standard di 10 mg/kg come infusione endovenosa di un'ora, una volta ogni due settimane (Q2W). Saranno arruolati un totale di 67 pazienti.</p> <p>Ai pazienti sarà permesso ricevere cure di supporto durante lo studio comprendenti trasfusioni di sangue e prodotti derivati del sangue, trattamenti con antibiotici, anti-emetici, agenti anti-diarrea, analgesici, eritropoietina o bifosfonati, se opportuno.</p> <p>Il trattamento con avelumab potrà continuare dopo la progressione radiologica della malattia, a discrezione del medico, in caso di miglioramento dei sintomi o dell'assenza di nuovi sintomi segnalati dal paziente nonostante la progressione radiologica della malattia.</p>
<p>Criteri di Inclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato ottenuto prima di qualsiasi procedura studio-specifica. I pazienti devono essere in grado di comprendere ed essere disposti a firmare un consenso informato scritto. • Paziente maschio o femmina ≥ 18 anni. • Documentazione istologica o citologica di carcinoma uroteliale. • Malattia misurabile e non misurabile in accordo ai criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), versione 1.1. • Positiva (>5%) espressione di PD-L1, valutata con immunistochimica, nelle cellule tumorali. . • ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≤ 2. • Aspettativa di vita di almeno 6 mesi. • Donne e uomini in età fertile devono essere d'accordo nell'utilizzare un'adeguata contraccezione dalla firma del consenso informato fino ad almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio. Lo sperimentatore o un collaboratore designato è invitato a consigliare il soggetto su come praticare un adeguato controllo delle nascite. Nello studio per adeguata contraccezione di intende qualsiasi metodo di raccomandazione medica (o combinazione di metodi) come da standard di cura. • Adeguata funzionalità del midollo osseo, epatica e renale valutata attraverso i seguenti requisiti di laboratorio condotti entro 7 giorni dall'inizio del trattamento di studio: <ul style="list-style-type: none"> – Bilirubina totale ≤ 1.5 al limite superiore di normalità (ULN); – Alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi ≤ 2 al ULN (≤ 5 al ULN per pazienti con interessamento tumorale epatico); – International normalized ratio (INR) e tempo di tromboplastina parziale (PTT) ≤ 1.5 al ULN. I soggetti che sono trattati terapeutamente con un

	<p>agente come il warfarin o l'eparina saranno autorizzati a partecipare se non esiste alcuna precedente evidenza di un'anomalia sottostante nei parametri della coagulazione. Un attento monitoraggio sarà eseguito almeno una volta a settimana fino a quando INR e PTT saranno stabili sulla base di una misurazione pre-dose come definito dallo standard di cura locale;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conta delle piastrine $\geq 100.000/mm^3$, emoglobina >9 g/dl, conta assoluta dei neutrofili $>1.500/mm^3$; - Limite della fosfatasi alcalina ≤ 2.5 al ULN (≤ 5 al ULN per pazienti con interessamento tumorale epatico).
<p>Criteri di Esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento precedente con avelumab. • Trattamento precedente per malattia metastatica o localmente avanzata. • Tumore precedente o concomitante che sta progredendo o richiede un trattamento attivo ed è diverso nel sito primario o nell'istologia dal carcinoma uroteliale nei 5 anni precedenti l'arruolamento nello studio. Fanno eccezione il carcinoma cervicale in situ o calcinoma a cellule basali della pelle, il carcinoma a cellule squamose della pelle per il quale si è effettuata una terapia potenzialmente curativa.. Una storia di cancro alla prostata identificata incidentalmente dopo la cistoprostatectomia per il carcinoma della vescica è accettabile, purché siano soddisfatti i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> - Stadio T2N0M0 o inferiore; - Gleason score ≤ 6, - PSA non rilevabile. • Intervento di chirurgia maggiore, biopsia open o lesione traumatica significativa entro 28 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio. • Gravidanza o allattamento. Le donne in età fertile devono sottoporsi ad un test di gravidanza eseguito al massimo 7 giorni prima dell'inizio del trattamento e un risultato negativo deve essere documentato prima dell'inizio del trattamento. • Patologie cardiache attive, definite come: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca congestizia di classe 3 o peggiore secondo la classificazione NYHA (New York Heart Association) • Angina instabile (sintomi di angina a riposo), angina di nuova insorgenza (iniziata negli ultimi 3 mesi). Infarto del miocardio a meno di 6 mesi prima dell'inizio del farmaco in studio. • Anamnesi di severa aritmia ventricolare (fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare), blocco atrio-ventricolare di alto grado, o altre aritmie che richiedono una terapia anti-aritmica (ad eccezione della fibrillazione atriale ben controllata con terapia anti-aritmica). • Ipertensione non-controllata (pressione arteriosa sistolica >150 mmHg o pressione diastolica >90 mmHg nonostante una gestione medica ottimale).

	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi trombotici o embolici arteriosi o venosi, come un incidente cerebrovascolare (inclusi gli attacchi ischemici transitori), embolia polmonare nei 4 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio. • Infezione in corso di grado superiore al 2 in accordo ai criteri del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versione 5.0. • Storia nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). • Storia nota di epatite cronica B o C. • Disturbo convulsivo che richiede trattamento. • Tumori metastatici sintomatici al cervello o tumori meningei a meno che non siano trascorsi più di 2 mesi dalla terapia definitiva, il paziente abbia uno studio di imaging negativo entro 4 settimane dall'ingresso nello studio e sia clinicamente stabile rispetto al tumore al momento dell'ingresso nello studio. Inoltre, il paziente non deve essere sottoposto a terapia steroidea acuta o graduale (la terapia steroidea cronica è accettabile a condizione che il dosaggio sia stabile per 1 mese prima e dopo gli studi di screening radiografici). • Storia di trapianto di organi. • Evidenza o anamnesi positiva per diatesi emorragica. Qualsiasi emorragia o evento emorragico di grado 3 o superiore secondo i CTCAE entro 4 settimane dall'inizio del trattamento in studio. • Ferita non in guarigione, ulcera o frattura ossea. • Insufficienza renale che richiede emodialisi o dialisi peritoneale. • Disidratazione di grado 1 o superiore secondo gli NCI-CTCAE v. 5.0. • Abuso di sostanze o condizioni mediche, psicologiche o sociali che possono interferire con la partecipazione del paziente allo studio o con la valutazione dei risultati dello studio. • Ipersensibilità nota a qualsiasi farmaco dello studio, classe di farmaci dello studio o eccipienti nella formulazione. • Qualsiasi malattia o condizione medica instabile o che potrebbe mettere a repentaglio la sicurezza del paziente e la sua conformità allo studio. • Malattia polmonare interstiziale con segni e sintomi in corso al momento della firma del consenso informato. • Tossicità superiore a quella di grado 1 secondo gli NCI-CTCAE v. 5.0 non risolta attribuibile a qualsiasi precedente terapia/procedura.
<p>Dimensioni del campione</p>	<p>L'obiettivo principale di questo studio è valutare l'attività di avelumab in termini di sopravvivenza globale.</p> <p>L'ipotesi nulla è che il tasso di sopravvivenza globale ad un anno sia del 40% come riportato dallo Studio EORTC 30986 che prevedeva l'utilizzo di chemioterapia con carboplatino-gemcitabina. L'ipotesi alternativa è che il tasso di sopravvivenza ad 1 anno con avelumab sia simile allo studio IMvigor-210 con atezolizumab (57%).</p> <p>La dimensione del campione è stata calcolata utilizzando un disegno one-stage per la sopravvivenza con un tempo stimato di arruolamento di 16 mesi e un follow up minimo di 6 mesi. Un totale di 67 pazienti sarà necessario per</p>



Consorzio Oncotech

Studio ARIES

EudraCT Number: 2018-000670-29

	<p>mostrare un miglioramento del tasso di sopravvivenza a 1 anno dal 40% al 57% con una potenza dell'80% e un errore di tipo I (two-side) pari a 0,1. I primi dati sull'Overall Survival saranno disponibili dopo 16-18 mesi dall'inizio grazie ad un arruolamento costante che assicurerà il raggiungimento dell'87% del totale dei pazienti da arruolare e il 50% degli eventi di sopravvivenza entro i primi 14 mesi.</p>
--	--