

SINOSI DEL PROTOCOLLO

Numero di protocollo SGN22E-001	Nome del prodotto Enfortumab vedotin (ASG-22CE)
Versione Emendamento 5; 14 –Novembre-2018	Sponsor dello studio Seattle Genetics, Inc. 21823 30th Drive SE Bothell, WA 98021, Stati Uniti
Fase 2	Sponsor del nuovo farmaco sperimentale (investigational new drug, IND) Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) 1 Astellas Way Northbrook, IL 60062, Stati Uniti

Titolo del protocollo

Studio a braccio singolo, in aperto, multicentrico su enfortumab vedotin (ASG-22CE) per il trattamento di pazienti con tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a terapia con inibitore del checkpoint immunitario (immune checkpoint inhibitor, CPI). e precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino oppure naïve al platino e non idonei al cisplatino.

Obiettivi dello studio

Primario:

- Determinare l'attività antitumorale di enfortumab vedotin in monoterapia, misurata in base al tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR) confermata, in pazienti con tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a terapia sistemica con CPI

Secondari:

- Valutare la durata della risposta (duration of response, DOR)
- Valutare il tasso di controllo della malattia (disease control rate, DCR)
- Valutare la sopravvivenza libera da progressione (SLP)
- Valutare la sopravvivenza complessiva (SC)
- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di enfortumab vedotin
- Valutare la farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) di enfortumab vedotin
- Valutare l'incidenza di anticorpi antiterapeutici (antitherapeutic antibodies, ATA)

Aggiuntivi:

- Esplorare possibili correlazioni tra biomarcatori ed esiti clinici
- Valutare l'effetto del trattamento con enfortumab vedotin sulla qualità della vita (quality of life, QoL)

Popolazione dello studio

La popolazione oggetto dello studio include pazienti con tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a terapia con CPI, con malattia misurabile secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Versione 1.1. Sono idonei i pazienti sottoposti a terapia con CPI nel contesto neoadiuvante/adiuvante e che hanno presentato progressione di malattia (progressive disease, PD) o malattia ricorrente durante la terapia o entro 3 mesi dal completamento della stessa.

I pazienti devono aver ricevuto

- 1) Trattamento con platino (Coorte 1): I pazienti sottoposti a un precedente trattamento con chemioterapia a base di platino ovvero coloro che sono stati sottoposti a terapia con platino nel contesto adiuvante/neoadiuvante e che hanno presentato progressione di malattia o malattia ricorrente entro 12

mesi dal completamento O sono stati sottoposti al trattamento con platino nel contesto localmente avanzato (definito come non resecabile con intento curativo) o metastatico;

O

- 2) Naïve al platino e non idonei al cisplatino (Coorte 2): Pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino o altra chemioterapia nel contesto localmente avanzato o metastatico e non idonei al trattamento con cisplatino al momento dell'arruolamento. Pazienti sottoposti a platino nel contesto adiuvante/neoadiuvante e senza progressione entro 12 mesi dal completamento saranno considerati naïve al platino.

I pazienti devono presentare progressione di malattia (progressive disease, PD) durante o dopo l'ultima terapia ricevuta. I pazienti idonei devono avere un'età ≥ 18 anni ed essere legalmente adulti in base alla normativa locale. I pazienti devono presentare un punteggio dello stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Gruppo cooperativo orientale di oncologia) ≤ 1 per la Coorte 1 o ECOG ≤ 2 per la Coorte 2. I pazienti devono avere un'aspettativa di vita prevista ≥ 3 mesi secondo la valutazione dello sperimentatore. I pazienti devono avere un'adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale al basale.

I pazienti non devono presentare una neuropatia sensoriale o motoria (di grado 2 o superiore) in corso, né metastasi attive al sistema nervoso centrale. I pazienti non devono essere stati precedentemente arruolati in uno studio con enfortumab vedotin o altri coniugati anticorpo-farmaco (antibody-drug conjugates, ADC) a base di monometil auristatina E (MMAE). Non sono previste limitazioni per quanto riguarda le linee precedenti di terapia, taxani compresi. I pazienti non devono presentare anamnesi di altro tumore maligno nei 3 anni precedenti, né evidenze di malattia residua da tumore maligno diagnosticato in precedenza. Sono inoltre esclusi i pazienti che stiano attualmente ricevendo un trattamento antimicrobico sistemico per infezione attiva oppure un trattamento con steroidi ad alta dose. Sono esclusi i pazienti con diabete non controllato. Per diabete non controllato si intende quello con emoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ oppure HbA1c $7- < 8\%$ associata a sintomi di diabete (poliuria o polidipsia) non spiegabili altrimenti. I pazienti non devono presentare dolore osseo non controllato correlato al tumore o prodromi di compressione del midollo spinale. I pazienti che richiedono antidolorifici devono ricevere una posologia stabile al momento dell'arruolamento (un minimo di 2 settimane).

Numero di pazienti previsto

Questo studio arruolerà all'incirca 200 pazienti, tra cui circa 100 o più pazienti trattati con platino (Coorte 1), e fino a un massimo di circa 100 pazienti naïve al platino e non idonei al cisplatino (Coorte 2).

Disegno dello studio

Si tratta di una sperimentazione a braccio singolo, in aperto, multicentrica, disegnata per valutare l'efficacia e la sicurezza di enfortumab vedotin come monoterapia in pazienti con tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a terapia sistemica con CPI. Ai fini di questo studio, si definisce CPI un inibitore della proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) o un inibitore del ligando 1 della morte programmata (PD-L1) (tra cui, in modo non limitativo: atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab e nivolumab). I pazienti devono essere stati sottoposti a un precedente trattamento con chemioterapia a base di platino (Coorte 1) o a nessun precedente trattamento a base di platino o altra chemioterapia e non essere idonei al trattamento con cisplatino al momento dell'arruolamento (Coorte 2).

Enfortumab vedotin a una dose di 1,25 mg/kg sarà somministrato come infusione endovenosa (EV) in circa 30 minuti i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni. I pazienti continueranno a ricevere il trattamento dello studio fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, decisione dello sperimentatore, ritiro del consenso, avvio di una successiva terapia antitumorale o interruzione dello studio da parte dello sponsor. Dopo l'interruzione del trattamento dello studio, i pazienti saranno seguiti ogni 8 settimane (± 1 settimana) per le valutazioni della risposta, il monitoraggio dello stato di validità ECOG e gli esami obiettivi. Dopo 1 anno di

partecipazione allo studio, la frequenza delle visite di follow-up, incluse le valutazioni della risposta, verrà ridotta a ogni 12 settimane (± 1 settimana). I pazienti che hanno sviluppato progressione o avviato una successiva terapia antitumorale saranno contattati ogni 8 settimane (± 1 settimana) fino a 1 anno di partecipazione allo studio, quindi ogni 12 settimane (± 1 settimana) per ottenere informazioni sulla successiva terapia antitumorale e sullo stato di sopravvivenza fino al decesso, alla chiusura dello studio o al ritiro del consenso, a seconda di quale evento si verifichi prima. Lo studio verrà chiuso 5 anni dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente o quando nel follow-up a lungo termine non rimarrà nessun paziente, a seconda di quale evento si verifichi prima. Inoltre, lo sponsor è libero di interrompere lo studio in qualsiasi momento.

Un Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (independent data monitoring committee, IDMC) verificherà periodicamente la sicurezza dei pazienti partecipanti a questa sperimentazione. L'IDMC avrà la responsabilità di valutare i risultati delle analisi di sicurezza e formulerà raccomandazioni per lo sponsor.

Anche il Dipartimento per la sicurezza dei farmaci dello sponsor condurrà una revisione continua, in tempo reale, della sicurezza dei pazienti e degli eventi avversi gravi (EAG).

Prodotto sperimentale, dose e modalità di somministrazione

Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg sarà somministrato come infusione EV in circa 30 minuti i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni.

Durata del trattamento

I pazienti potranno continuare a ricevere il trattamento dello studio fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, decisione dello sperimentatore, ritiro del consenso, avvio di una successiva terapia antitumorale, gravidanza o interruzione dello studio da parte dello sponsor.

Valutazioni di efficacia

Le misure di attività antitumorale saranno valutate mediante scansioni di tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto circa ogni 8 settimane (± 1 settimana). Dopo 1 anno di partecipazione allo studio, la frequenza delle valutazioni della risposta verrà ridotta a ogni 12 settimane (± 1 settimana). Il programma delle valutazioni della risposta non dovrà essere adeguato per tener conto di ritardi/interruzioni della dose o altre ragioni per modificare le tempistiche delle attività dello studio di un paziente; i punti temporali delle valutazioni della risposta devono essere calcolati dal Ciclo 1 Giorno 1 durante il trattamento. Per pazienti che non possono essere sottoposti a scansioni TC con mezzo di contrasto, possono essere impiegati altri punti temporali. metodi di diagnostica per immagini specificati dal protocollo. Per le valutazioni di efficacia si dovrà utilizzare la stessa metodica di diagnostica per immagini (TC con mezzo di contrasto o RM) per tutta la durata dello studio. Le scansioni TC con mezzo di contrasto/RM includeranno come minimo torace, addome e pelvi. La valutazione dovrà essere estesa ad altre regioni in presenza a tale livello di malattia nota o sospetta. Le risposte (risposta completa [complete response, CR] o risposta parziale [partial response, PR]) saranno confermate con ripetizione delle scansioni 4 settimane (finestra di ± 1 settimana) dopo la prima documentazione di risposta. La determinazione dell'attività antitumorale si baserà sulle valutazioni di risposta obiettiva confermata, definita secondo i RECIST Versione 1.1. Risposta e progressione saranno valutate da un centro di revisione indipendente (independent review facility, IRF). Lo sperimentatore adotterà decisioni di trattamento basate sulle valutazioni delle scansioni eseguite presso il centro secondo i RECIST.

I pazienti che interrompono il trattamento dello studio per motivi diversi dalla progressione obiettiva della malattia secondo i RECIST continueranno a essere sottoposti a scansioni 8 settimane (± 1 settimana) dopo la precedente scansione di valutazione della risposta, quindi ogni 8 settimane (± 1 settimana) dopo la scansione precedente. Dopo 1 anno di partecipazione allo studio, la frequenza delle valutazioni della risposta verrà ridotta a ogni 12 settimane (± 1 settimana). Le valutazioni del tumore continueranno fino alla progressione radiologicamente confermata secondo il giudizio dello sperimentatore, all'avvio di una nuova terapia antitumorale, al decesso del paziente, al ritiro del consenso o alla chiusura dello studio, a seconda di quale evento si verifichi prima.

Valutazioni della farmacocinetica e degli ATA

Per tutta la durata dello studio verranno prelevati campioni di sangue per la valutazione della PK e degli ATA. Si utilizzeranno test qualificati o validati per misurare le concentrazioni di ADC enfortumab vedotin, degli anticorpi totali (total antibodies, TAb) e di MMAE nel siero o nel plasma e per valutare gli ATA.

Valutazioni dei biomarcatori

In corrispondenza di time point specificati dal protocollo verranno prelevati campioni per lo studio di biomarcatori esplorativi. Le valutazioni dei biomarcatori non saranno utilizzate ai fini della selezione dei pazienti. Le valutazioni dei biomarcatori nel tessuto tumorale potranno includere, in modo non limitativo, l'espressione tumorale della proteina Nectina-4, l'espressione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA), marcatori del sottotipo di malattia e marcatori del microambiente immunitario del tumore. Le valutazioni dei campioni di sangue potranno includere, in modo non limitativo, marcatori della funzione immunitaria, DNA del tumore circolante (circulating tumor DNA, ctDNA), tra cui l'abbondanza e il fenotipo delle sottopopolazioni cellulari immunitarie e l'abbondanza di citochine. I metodi di analisi potranno includere l'immunoistochimica (immunohistochemistry, IHC), il sequenziamento di nuova generazione, la reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, PCR), la definizione del profilo mutazionale e di espressione genica, il sequenziamento della catena beta del recettore delle cellule T, la citometria a flusso e test immunologici

Valutazioni di sicurezza

Le valutazioni di sicurezza si baseranno sulle informazioni raccolte durante il processo di sorveglianza della sicurezza e includeranno i dati degli eventi avversi (EA) registrati, compresi gli EAG, la registrazione dei farmaci concomitanti, i risultati degli esami obiettivi, il monitoraggio cardiaco e gli esami di laboratorio.

Valutazioni della qualità della vita

In corrispondenza di time point specificati dal protocollo saranno condotte valutazioni degli esiti riferiti dal paziente (patient reported outcomes, PRO) per raccogliere informazioni sulla QoL. Si utilizzeranno gli strumenti validati indicati di seguito: Questionario per misurare la qualità della vita a 30 voci (QLQ-C30) della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro) e Questionario EuroQol a 5 dimensioni (EQ-5D).

Metodi statistici

Analisi dell'endpoint primario:

L'endpoint primario del presente studio è l'ORR confermato per IRF. L'ORR è la percentuale di pazienti con CR o PR confermata in base ai criteri RECIST versione 1.1. Saranno calcolati l'ORR per IRF e il suo esatto intervallo di confidenza (confidence interval, CI) bilaterale al 95% usando il metodo Clopper-Pearson (Clopper 1934).

Ci sono 2 coorti di pazienti trattati con CPI nello studio: Coorte 1) pazienti trattati con platino indicati nella popolazione dello studio di cui sopra e Coorte 2) pazienti naïve al platino e non idonei al cisplatino anch'essi indicati nella popolazione dello studio di cui sopra. L'endpoint primario sarà analizzato separatamente per ciascuna coorte e potrebbe essere analizzato per tutti i pazienti, combinando le Coorti 1 e 2.

L'analisi primaria sulla Coorte 1 (pazienti trattati con platino) sarà condotta ad arruolamento completato nella Coorte 1 e quando tutti i pazienti nella coorte saranno stati seguiti per almeno 6 mesi, avranno interrotto la partecipazione allo studio o saranno stati sottoposti a follow-up di sicurezza di 30 giorni dopo la PD, a seconda di quale evento si verifichi prima. L'analisi per la Coorte 2 si verificherà in 3 punti temporali: 1) al momento dell'analisi della Coorte 1, 2) quando circa 50 pazienti nella Coorte 2 hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi e 3) quando tutti i pazienti nella Coorte 2 hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi, avranno interrotto la partecipazione allo studio o saranno stati sottoposti a follow-up di sicurezza di 30 giorni dopo la PD. Tutti i pazienti potrebbero anche essere analizzati al momento dell'analisi della Coorte 1 e/o Coorte 2.

L'analisi di efficacia primaria sarà eseguita testando l'ipotesi nulla di un ORR inferiore o uguale al 10% rispetto all'ipotesi alternativa di un ORR superiore al 10% a un livello di significatività unilaterale complessivo del 2,5%, ovvero, $H_0: P \leq 0,10$ vs $H_a: P > 0,10$.

All'interno di ciascuna coorte, si riterrà che lo studio abbia avuto esito positivo qualora il limite inferiore (IC) bilaterale al 95% ottenuto con test esatto di Clopper-Pearson per l'ORR sia superiore al 10%, cosicché l'ipotesi nulla di un ORR inferiore o uguale al 10% possa essere rifiutata.

Dimensione del campione:

Lo studio è disegnato per stimare l'ORR confermato in pazienti trattati con enfortumab vedotin e per rilevare un miglioramento dell'ORR rispetto a un tasso di risposta storico del 10%.

Circa 200 pazienti saranno arruolati nel presente studio per assicurare la raccolta di dati di efficacia e sicurezza sufficienti, tra cui circa 100 o più pazienti trattati con platino (Coorte 1), e fino a un massimo di circa 100 pazienti naïve al platino e non idonei al cisplatino (Coorte 2). Usando la stima della Coorte 1 composta da circa 100 pazienti, lo studio avrà una potenza del 98% per rilevare un aumento dell'ORR del 15% da 10% a 25% e una potenza dell'81% per rilevare un aumento dell'ORR del 10% da 10% a 20%, a un livello di significatività unilaterale dello 0,025, in base a metodi esatti usando l'EAST[®], versione 6.0, di Cytel Inc.

L'ORR confermato e il CI esatto al 95% nella Coorte 2 saranno riassunti in 3 punti temporali: 1) al momento dell'analisi della Coorte 1, 2) quando circa 50 pazienti nella Coorte 2 hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi e 3) quando tutti i pazienti trattati nella Coorte 2 hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi, avranno interrotto la partecipazione allo studio o saranno stati sottoposti a follow-up di sicurezza di 30 giorni dopo la PD.

A scopi illustrativi, di seguito è riportato il riassunto dei CI attesi al 95% per la Coorte 2 in vari punti temporali di analisi, ipotizzando un ORR osservato del 30%:

Numero di pazienti	Intervallo di confidenza atteso al 95%
N=20	12% – 54%
N=50	18% – 45%
N=100	21% – 40%