

SINOSI

Titolo del Protocollo	SQUINT (Squamous Immunotherapy Nivolumab-Ipilimumab Trial): Studio in aperto, randomizzato, parallelo, non comparativo, di fase II su Nivolumab più Ipilimumab versus chemioterapia a base di Platino più Nivolumab in pazienti affetti da carcinoma polmonare a cellule squamose metastatico o recidivante (SqLC) non pretrattati con chemioterapia
Sponsor	Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)
IMP	Nivolumab ed Ipilimumab Il farmaco sperimentale verrà fornito da BMS
Contesto e Razionale	<p>Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è la principale causa di morte nei Paesi Occidentali. Circa l'85% dei tumori polmonari sono del tipo non a piccole cellule (NSCLC), con il 25-30% dei casi di NSCLC di tipo istologico squamoso. A differenza del NSCLC non squamoso, l'NSCLC squamoso raramente espone il recettore del fattore di crescita dell'epidermide e presenta mutazioni della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) per cui sono disponibili terapie dirette, e fino alla recente approvazione delle immunoterapie per NSCLC squamoso pretrattato, un numero limitato di farmaci chemioterapici tradizionali ad azione citotossica risultava avere approvazione FDA per il trattamento del NCLSC squamoso avanzato e metastatico. Un regime chemioterapico di combinazione a base di Platino è stato il trattamento standard di prima linea per tutti i casi di NSCLC. Il carboplatino è spesso sostituito dal cisplatino in pazienti che presentano ridotta funzionalità renale o che manifestano episodi di tossicità da cisplatino (in particolare, nausea e vomito). I taxani, in particolare il paclitaxel, o vinorelbina o gemcitabina, solitamente completano le due colonne portanti dei due farmaci standard della chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea del NCLSC, con gemcitabina-platino quale regime più comunemente adoperato in Europa in pazienti con istologia squamosa.</p> <p>Recentemente, una maggiore comprensione del ruolo del sistema immunitario nel controllo del tumore ha permesso di attuare differenti strategie volte a migliorare la risposta immunitaria contro le cellule tumorali. E' noto che le cellule tumorali eludano la risposta immunitaria attraverso diversi meccanismi. Lo sviluppo di anticorpi monoclonali contro la proteina 1 (PD-1) di morte cellulare programmata inibitrice del checkpoint 1 (PD-1), e il suo ligando (PD-L1), sulle cellule T, ha condotto ad un'alta attività nei pazienti affetti da tumore con risposte di lunga durata. Nel KEYNOTE 024 l'inibitore anti-PD-1 Pembrolizumb ha prolungato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti con NSCLC avanzato ed alto livello di PD-L1 (> 50% delle cellule tumorali) rispetto alla chemioterapia a base di platino, diventando così un nuovo standard di cura in prima linea. Tuttavia, lo studio non era ristretto alla popolazione squamosa, con circa il 18% per braccio con questa istologia. Nivolumab, un altro inibitore PD-1, è stato recentemente approvato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare a cellule squamose, considerato il miglioramento in termini di sopravvivenza che ha dimostrato in uno studio di fase III che confrontava il farmaco con il docetaxel in un setting di seconda linea. Risulta importante sottolineare che il beneficio prodotto dal farmaco si è osservato a prescindere dall'espressione di PD-L1, suggerendo in tal modo che l'alto carico mutazionale del carcinoma polmonare a cellule squamose sia più rilevante rispetto all'espressione di un singolo biomarcatore, almeno in individui pretrattati. Inoltre, studi recenti condotti su pazienti non pretrattati con chemioterapia con istologia non squamosa hanno dimostrato che la combinazione di chemioterapia ed immunoterapia è superiore alla sola chemioterapia in termini di OS, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (Keynote 189 and IMPOWER 150).</p>

	<p>Inoltre, lo studio CheckMate 227 ha recentemente dimostrato che, nel NSCLC chemionave, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab è risultata superiore alla chemioterapia da sola nei pazienti con elevato carico mutazionale tumorale (TMB), indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Un recente comunicato stampa ha annunciato che il pembrolizumab più la chemioterapia ha prodotto un più alto tasso di risposta rispetto alla chemioterapia da sola nei pazienti con carcinoma polmonare a cellule squamose (Keynote 407). Tuttavia, non sono disponibili dati su PFS e OS. Pertanto, considerando la mancanza di dati in pazienti con istologia squamosa e la carenza di informazioni sull'efficacia della combinazione degli inibitori del checkpoint immunitario versus l'inibitore del checkpoint immunitario più la chemioterapia, c'è una forte motivazione a condurre uno studio per valutare l'efficacia di tali strategie in pazienti con carcinoma polmonare a cellule squamose avanzato, metastatico.</p>
<p>Obiettivo</p>	<p>Valutare l'efficacia in termini di RR, PFS e OS in soggetti con Stadio IIIB non suscettibili al trattamento radicale o con Stadio IV o con carcinoma polmonare a cellule squamose ricorrente trattato con la combinazione di nivolumab più ipilimumab (braccio A) o di chemioterapia a base di platino più nivolumab (Braccio B).</p>
<p>End-Points dello studio</p>	<p>Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasso di OS a 12 mesi nel Braccio A e nel Braccio B <p>Secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasso di risposta (RR), durata della risposta (DoR), mediana PFS e mediana OS nel braccio A e braccio B • RR, DoR, mediana PFS e mediana OS in pazienti con o senza metastasi ossee nel braccio A e B • Correlazione dell'espressione PD-L1 e / o TMB con outcome nel braccio A e B in termini di RR, DoR, mediana PFS e mediana OS; • Sicurezza nel braccio A e B; • Tossicità nel braccio A e B.

Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti di sesso maschile e femminile disposti ed in grado di fornire un consenso informato scritto;• Diagnosi di carcinoma polmonare a cellule squamose allo stadio IIIB non suscettibile di terapia locale con finalità radicale o stadio IV confermata istologicamente;• Tumore positivo a p63 (or p40) e negativo aTTF1;• Disponibilità di tessuto tumorale per l'analisi dell'espressione di PD-L1. E' accettabile un blocco di tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina o un minimo di 16 sezioni di tessuto tumorale non colorate. Il campione di tessuto tumorale può essere fresco o di archivio se prelevato entro i 6 mesi precedenti l'arruolamento, e non ci può essere stata nessuna terapia sistemica (ad esempio, adiuvante o neoadiuvante) dopo che il campione è stato ottenuto. Il tessuto deve essere un core needle biopsy, biopsia escissionale o incisionale. Per l'analisi dei biomarcatori non sono considerate adeguate le fine needle biopsies o il drenaggio del versamento pleurico con cytospin. Inoltre, non sono accettabili le biopsie di lesioni ossee che non hanno una componente di tessuto molle o i campioni di tumore osseo decalcificati;• Disponibilità dello status di PD-L1• Pazienti non pretrattati con chemioterapia. E' consentita la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante qualora la terapia sia stata completata almeno 6 mesi prima della partecipazione allo studio;• Performance status 0-1 (ECOG);• Possibilità per il paziente di rispettare le procedure dello studio;• Età \geq 18 anni;• Consenso informato scritto;• Adeguata funzionalità del midollo osseo ($ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$, Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$, HgB $> 9g/dl$);• Adeguata funzionalità epatica (bilirubina $< G2$, transaminasi non superiori a $3 \times ULN / < 5 \times ULN$ in presenza di metastasi al fegato);• Valori normali di fosfatasi alcalina e creatinina;• Donne potenzialmente fertili sia rese non fertili da un intervento chirurgico, radiazioni, o in menopausa o donne che utilizzino metodi di contraccezione approvati [dispositivo contraccettivo intrauterino (IUD), pillola anticoncezionale, o metodo di contraccezione a barriera] durante e per le 23 settimane successive la fine del trattamento;• Se uomini sessualmente attivi con donne potenzialmente fertili devono utilizzare qualsiasi metodo contraccettivo che abbia un tasso di fallimento inferiore all'1% per anno. Agli uomini che ricevono nivolumab e che sono sessualmente attivi con donne potenzialmente fertili sarà richiesto di utilizzare metodi contraccettivi per un periodo di 31 settimane dopo l'ultima dose del prodotto sperimentale;• La radioterapia palliativa primaria per le lesioni non a carico del SNC deve essere stata completata almeno 2 settimane prima del trattamento. I pazienti con lesioni tumorali sintomatiche che potrebbero richiedere radioterapia palliativa entro 4 settimane dal primo trattamento, devono essere fortemente incoraggiati a ricevere la radioterapia palliativa prima del trattamento. I pazienti vengono considerati eleggibili se le metastasi del SNC sono adeguatamente trattate e i pazienti sono neurologicamente ritornati al basale (ad eccezione di segni residuali o sintomi correlati al trattamento del SNC) per almeno 2 settimane prima della randomizzazione;• I pazienti non devono essere trattati con corticosteroidi, o devono essere trattati con corticosteroidi ad una dose stabile o decrescente di ≥ 10 mg di prednisone al giorno (o equivalente) per almeno 2 settimane prima della randomizzazione.
-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Criteria di esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tessuto tumorale non disponibile;• Tumore negativo per p63 (o p40) o positivo per TTF1;• Precedente chemioterapia per la malattia al IV stadio;• Chemioterapia adiuvante o neoadiuvante completata meno di 6 mesi prima della partecipazione allo studio; L'immunoterapia adiuvante o neoadiuvante non è consentita;• Radioterapia o chemioterapia concomitante;• Metastasi cerebrali non trattate;• Diagnosi di qualsiasi altra neoplasia durante gli ultimi 2 anni ad eccezione del carcinoma in situ alla cervice uterina e del carcinoma cutaneo a cellule squamose;• Gravidanza o allattamento;• Altra malattia seria o condizione medica che potrebbe potenzialmente interferire con lo studio.
<p>Criteria di esclusione specifici da Nivolumab ed Ipilimumab</p>	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti con nota o sospetta malattia autoimmune attiva. Possono essere arruolati pazienti con diabete mellito di tipo I; ipotiroidismo trattato con la sola terapia ormonale sostitutiva, malattie della cute (come vitiligine, psoriasi, alopecia) che richiedano un trattamento sistemico o condizioni che non dovrebbero ripresentarsi in assenza di un trigger esterno;• Pazienti con una condizione che richieda un trattamento sistemico sia con corticosteroidi (> 10 mg al giorno di equivalenti del prednisone) sia con altri farmaci immunosoppressivi entro 14 giorni dalla randomizzazione. Sono consentiti, in assenza di una malattia autoimmune attiva, gli steroidi per inalazione o uso topico e la terapia steroidea surrenale sostitutiva > 10 mg al giorno equivalenti del prednisone;• Pazienti positivi al test per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBV sAg) o per l'acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV) che sono indicativi di un'infezione acuta o cronica devono essere esclusi;• Pazienti con nota storia di positività al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o nota sindrome da immunodeficienza acquisita devono essere esclusi.

Disegno dello studio e terapia

Questo è uno studio di fase II, randomizzato, non comparativo, che valuta l'efficacia di due diverse strategie di immunoterapia in pazienti con carcinoma polmonare a cellule squamose in stadio avanzato e metastatico. Dopo la firma del modulo di consenso, tutti i pazienti eleggibili saranno randomizzati a una terapia con nivolumab più ipilimumab (braccio A) o a chemioterapia a base di platino a scelta dello sperimentatore e nivolumab (braccio B). In ambedue bracci l'immunoterapia sarà somministrata fino alla progressione della malattia, alla tossicità o al rifiuto del paziente e in ogni caso fino a 24 mesi. La chemioterapia a base di platino verrà somministrata fino a 6 cicli.

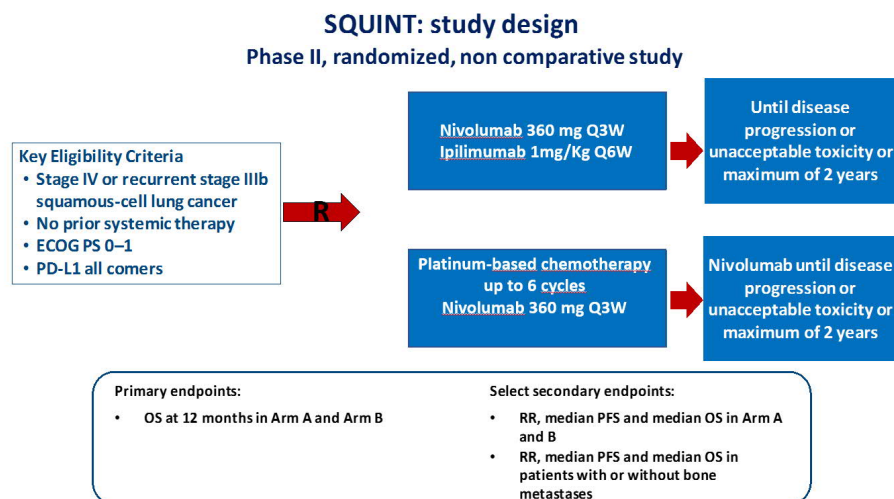
Nivolumab sarà somministrato alla dose standard di 360 mg ogni 3 settimane.

Ipilimumab sarà somministrato alla dose di 1 mg / kg ogni 6 settimane.

La chemioterapia a base di platino sarà scelta dallo sperimentatore tra i seguenti regimi:

- Cisplatino 80 mg / mq iv al giorno 1 e Gemcitabina 1250 mg / mq iv giorni 1 e 8 ogni 21 giorni;
- Carboplatin AUC 5 iv day 1 e Gemcitabine 1000 mg / mq iv giorni 1 e 8 iv ogni 21 giorni;
- Carboplatino AUC 6 iv al giorno 1 e paclitaxel 200 mg / mq iv al giorno 1 ogni 21 giorni.

La valutazione del tumore verrà eseguita ogni 8 settimane.



<p>Ipotesi statistiche</p>	<p>Questo è uno studio in aperto, multicentrico, a due bracci, randomizzato, non comparativo, di fase II dimensionato secondo il disegno a singolo stadio proposto da A'Hern. L'endpoint primario sarà un OS di 1 anno e verrà calcolato dalla data di randomizzazione. Il calcolo della dimensione del campione si basa sui seguenti parametri statistici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tasso minimo accettabile di pazienti vivi ad 1 anno (p0) = 40% • tasso auspicato di pazienti vivi ad 1 anno (p1) = 60% • livello di significatività (unilaterale) = 5% • potenza = 90% <p>In base a questi parametri, dovrebbero essere arruolati 56 pazienti per braccio e lo studio sarà considerato positivo se almeno 29 pazienti saranno vivi a 1 anno.</p> <p>La randomizzazione sarà stratificata per 3 fattori: Espressione PD-L1 (<1% contro ≥1%) Metastasi ossee (si contro no) Metastasi epatiche (si contro no)</p>
<p>Biomarcatori</p>	<p>Le analisi sui biomarcatori verranno condotte sul tessuto tumorale prima del trattamento in studio nei pazienti arruolati. Saranno raccolti ed analizzati per gli stessi biomarcatori 20 core needle biopsies addizionali (fino al 20% dei casi) da pazienti alla progressione di malattia (consigliato ma non obbligatorio). PD-L1 sarà valutato mediante immunisto chimica (IHC). Sarà accettato il risultato di un test locale. Il TMB sarà valutato in campioni di pretrattamento e in campioni post-trattamento</p>
<p>Valutazione della tossicità e della risposta</p>	<p>La tossicità sarà valutata secondo i criteri NCI CTCAE versione 4.0 La risposta sarà valutata secondo i criteri RECIST versione 1.1</p>
<p>Durata dello studio</p>	<p>Periodo di screening: fino a 28 giorni Periodo di trattamento: approssimativamente 24 mesi. Nel braccio A Nivolumab più ipilimumab sarà somministrato fino alla progressione della malattia, alla tossicità inaccettabile o al rifiuto del paziente e in ogni caso fino a 24 mesi. Nel braccio B alla fine della chemioterapia nivolumab può essere continuato fino alla progressione della malattia, alla tossicità o al rifiuto e in ogni caso fino a 24 mesi. Periodo di follow-up post trattamento: fino a 1 anno dopo la LPLV (ultima visita dell'ultimo paziente) Durata totale dello studio: approssimativamente 5 anni (l'arruolamento sarà completato in circa 36 mesi). Il periodo temporale per l'analisi finale (FA) dal primo trattamento dell'ultimo paziente potrebbe essere di 24 mesi. Lo studio si concluderà quando l'analisi di sopravvivenza sarà completata</p>
<p>Centri partecipanti</p>	<p>Lo studio sarà condotto in circa 30 centri in Italia.</p>

Registrazione dei pazienti	Per ogni soggetto arruolato sarà compilata una CRF elettronica. Dopo la firma del consenso informato, ogni paziente sarà arruolato nello studio grazie all'utilizzo di un software dedicato web-based (eClinical), che sarà disponibile presso tutti i centri partecipanti 24 ore al giorno, sette giorni a settimana. Un numero sequenziale unico sarà assegnato automaticamente ad ogni paziente. Questo numero sarà usato per l'identificazione del paziente durante lo studio e non sarà usato per nessun altro soggetto.
Gestione dei dati	La gestione dei dati sarà condotta dalla società Clinical Research Technology s.r.l.