

**Efficacia e sicurezza nel mondo reale del trattamento neoadiuvante con
dostarlimab di pazienti affetti da cancro del retto dMMR/MSI-H
localmente avanzato**

Acronimo/codice dello studio: RW-NEDOS

Promotore no-profit:	Istituto Nazionale Tumori, Napoli, Italia
Ricercatore Responsabile:	Maria Carmela Piccirillo, SC Sperimentazioni Cliniche
Coordinamento dello studio:	Piera Gargiulo, SC Sperimentazioni Cliniche
Statistica:	Laura Arenare, SC Sperimentazioni Cliniche
Steering Committee:	Francesco Perrone, Maria Carmela Piccirillo, Piera Gargiulo, Antonio Avallone, Antonella Petrillo Istituto Nazionale Tumori, Napoli, Italia

Comitato Etico Territoriale: CET Campania 1

SINOSI

Titolo dello studio	Efficacia e sicurezza nel mondo reale del trattamento neoadjuvante con dostarlimab di pazienti affetti da cancro del retto dMMR/MSI-H localmente avanzato
Background e Razionale	<p>Dostarlimab, un inibitore di PD-1, ha dimostrato una notevole efficacia nel trattamento del carcinoma rettale localmente avanzato con deficit di riparazione dei mismatch (dMMR). In uno studio clinico di fase II condotto presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center, tutti i pazienti hanno ottenuto una risposta clinica completa dopo il trattamento con dostarlimab, eliminando la necessità di chemioradioterapia e chirurgia. Questo risultato senza precedenti suggerisce che dostarlimab potrebbe rivoluzionare l'approccio terapeutico per questo sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma rettale.</p> <p>In Italia, dostarlimab, commercializzato come JEMPERLI, è stato approvato per la rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96 per il trattamento dell'adenocarcinoma rettale localmente avanzato (stadio II-III) con MSI-H, a partire da ottobre 2023. Questa decisione regolatoria ha consentito un più ampio accesso a dostarlimab per i pazienti con lo specifico profilo genetico indicato, con l'obiettivo di migliorare gli esiti terapeutici in questo difficile ambito oncologico. L'adozione diffusa di dostarlimab nella pratica clinica richiede dati di follow-up a lungo termine per valutare la durata della risposta, i potenziali meccanismi di resistenza e la strategia di sequenza ottimale con altre modalità terapeutiche.</p> <p>La raccolta e la descrizione degli esiti a breve e lungo termine di dostarlimab, nonché dei dati di follow-up dei pazienti trattati in Italia in un contesto di vita reale, sono preziose per confermare nella pratica clinica i risultati senza precedenti ottenuti negli studi clinici.</p>
Disegno dello studio	Osservazionale, retrospettivo-prospettico, multicentrico, no profit
Obiettivi dello studio e relativi endpoint	L' obiettivo primario dello studio è descrivere l'attività del dostarlimab neoadjuvante in termini di tasso di risposte obbiettive (RECIST 1.1) dei pazienti con carcinoma rettale dMMR/MSI-H localmente avanzato trattati nel contesto del mondo reale.

	<p>Obiettivi secondari sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descrivere l'attività del dostarlimab neoadiuvante in pazienti con carcinoma rettale dMMR/MSI-H localmente avanzato trattati in un contesto di vita reale, in termini di: <ul style="list-style-type: none"> ○ tasso di risposta clinica completa a 6 e 12 mesi ○ tempo alla risposta clinica completa ○ durata della risposta clinica completa ○ tasso di risposta clinica quasi completa a 6 e 12 mesi ○ durata della risposta clinica quasi completa ○ durata della risposta obiettiva ○ tasso di intervento chirurgico (escissione totale del mesoretto o escissione locale) ○ tasso di risposta patologica completa ○ tasso di risposta obiettiva (RECIST 1.1) valutato mediante revisione radiologica centralizzata. • Descrivere la sicurezza del dostarlimab neoadiuvante nei pazienti con carcinoma rettale dMMR/MSI-H localmente avanzato trattati in un contesto di vita reale, in termini di: <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidenza e grading degli eventi avversi secondo NCI-CTCAE versione 5.0 ○ Incidenza e grading delle reazioni avverse secondo NCI-CTCAE versione 5.0 ○ Incidenza ed esito di eventi avversi gravi ○ Tempo all'insorgenza di tossicità (di qualsiasi grado e grave, complessiva e per tossicità selezionate) ○ Durata della tossicità (di qualsiasi grado e grave, complessiva e per tossicità selezionate) ○ Percentuale di pazienti con interruzione della dose a causa di tossicità • Descrivere l'efficacia del dostarlimab neoadiuvante nei pazienti con carcinoma rettale dMMR/MSI-H localmente avanzato trattati in un contesto di vita reale, in termini di: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sopravvivenza libera da eventi ○ Tasso di conservazione dell'organo a 3 anni ○ Tempo alla recidiva a distanza ○ Sopravvivenza globale
<p>Popolazione in studio</p>	<p>Criteri di Inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Consenso informato firmato ○ Età > 18 anni ○ Cancro del retto in stadio II-III confermato istologicamente ○ Stato di dMMR/MSI-H valutato localmente mediante immunoistochimica, sequenziamento di nuova generazione o PCR

	<p>Per la parte retrospettiva dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Almeno una dose di dostarlimab neoadjuvante a partire da novembre 2023 (ovvero entro il periodo di attivazione del registro di monitoraggio dostarlimab AIFA per l'indicazione al carcinoma rettale, rimborsabile ai sensi della legge italiana 648/1996, GU n. 252, del 27/10/2023). ○ Saranno inclusi anche pazienti deceduti o non raggiungibili idonei, per evitare bias di selezione, nel rispetto dell'articolo 110 bis, comma 4, del Codice della Privacy (una Valutazione d'Impatto sulla Protezione dei Dati sarà redatta e pubblicata sul sito web dello Sponsor prima dell'inizio dello studio, e i pazienti che si siano dichiarati esplicitamente contrari prima del decesso non saranno inclusi). <p>Per la parte prospettica dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Inclusione nel registro di monitoraggio di dostarlimab AIFA per l'indicazione al carcinoma rettale, per ricevere dostarlimab ai sensi della legge italiana 648/1996, GU n. 252, del 27/10/2023. <p>Criteri di Esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metastasi a distanza ○ Disfunzione cognitiva maggiore o disturbi psichiatrici ○ Qualsiasi precedente trattamento sistemico o locale per il cancro del retto ○ Dostarlimab ricevuto nell'ambito di uno studio clinico interventistico
<p>Dimensione del campione</p>	<p>Data la natura retrospettiva-prospettica dello studio e l'obiettivo di descrivere gli esiti nella vita reale dell'intera popolazione di pazienti inclusi nel registro di monitoraggio AIFA di dostarlimab per l'indicazione nel carcinoma rettale, non è stata pianificata una dimensione campionaria predefinita.</p> <p>La stima dei pazienti inclusi nel registro entro il primo anno è di circa 50 soggetti. Tuttavia, possiamo stimare una dimensione campionaria minima per la descrizione dell'endpoint primario, ovvero la percentuale di pazienti che sviluppano una risposta completa RECIST 1.1 come miglior risposta. Secondo precedenti evidenze, questa percentuale potrebbe essere prossima al 100%. A questa soglia, se ipotizziamo che circa il 90% dei pazienti otterrà una risposta completa come miglior risposta, con una dimensione campionaria di almeno 62 pazienti, un intervallo di confidenza bilaterale del 95% utilizzando l'approssimazione normale per grandi campioni, lo studio avrà un margine di errore di 0,075 per una proporzione attesa di 0,90. Un numero maggiore di partecipanti allo studio consentirà stime più precise.</p>

Metodi statistici	<p>Le analisi dello studio saranno descrittive. Le analisi primarie e secondarie includeranno la popolazione <i>intention-to-treat (ITT)</i>. Le analisi di sensibilità per gli endpoint secondari saranno effettuate sui pazienti che hanno completato 6 mesi di terapia con dostarlimab e non hanno ricevuto ulteriori terapie al di fuori di dostarlimab (popolazione <i>per-protocol</i>) e sui pazienti che hanno completato 6 mesi di terapia con dostarlimab e hanno ricevuto ulteriore chemioterapia, radioterapia o chemioradioterapia (popolazione esplorativa). I dati raccolti e le caratteristiche della popolazione arruolata saranno descritti utilizzando frequenze e percentuali, insieme all'intervallo di confidenza al 95%, per le variabili categoriche. Per le variabili continue, la media con intervallo di confidenza al 95% e deviazione standard, oppure la mediana con intervallo di confidenza al 95% e intervallo interquartile (IQR), saranno riportate in base alla distribuzione dei dati. L'associazione tra covariate cliniche e risultati di risposta sarà analizzata nella popolazione ITT utilizzando un modello di regressione logistica. Verrà fornita una descrizione dei dati mancanti nell'intera popolazione per valutare il fenomeno dell'attrition bias. Questo bias potrebbe influenzare la stima degli esiti dello studio a causa della progressiva perdita di pazienti con una prognosi peggiore, che potrebbero essere a maggior rischio di esiti peggiori. Le variabili tempo-dipendenti saranno rappresentate graficamente utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e saranno calcolate le mediane e il relativo intervallo di confidenza al 95%. L'associazione tra covariate cliniche e esiti di sopravvivenza sarà analizzata nella popolazione ITT utilizzando un modello di Cox per rischi proporzionali.</p> <p>L'intensità/gravità degli eventi avversi sarà codificata utilizzando la versione corrente dei CTCAE e sarà descritta in forma aggregata per tutti i partecipanti trattati. L'incidenza degli eventi avversi verificatisi durante lo studio sarà descritta per classificazione sistemica d'organo e per termine preferito. Gli eventi avversi saranno inoltre riepilogati per causalità e grado. Gli eventi avversi gravi saranno elencati separatamente.</p> <p>Una prima analisi sarà effettuata dopo 12 mesi di follow-up mediano dei partecipanti inclusi nel registro AIFA entro i primi 12 mesi di funzionamento. Analisi successive saranno effettuate dopo ogni periodo di 12 mesi.</p>
Procedure dello studio	<p>Una volta ottenuto il consenso scritto firmato, saranno verificati i criteri di inclusione ed esclusione. Il paziente verrà quindi registrato nello studio (https://usc.istitutotumori.na.it) e gli verrà assegnato un numero univoco per la raccolta dati. Il partecipante allo studio verrà trattato secondo la pratica clinica e i dati idonei</p>

	<p>al raggiungimento degli obiettivi dello studio saranno raccolti nelle schede raccolta dati dello studio (<i>case report form</i>, CRF)</p> <p>Secondo quanto previsto nel registro di monitoraggio AIFA, Dostarlimab deve essere somministrato in monoterapia alla dose di 500 mg ogni 3 settimane per 9 cicli.</p> <p>Il follow-up dei partecipanti allo studio durerà almeno 12 mesi dall'inizio del trattamento con dostarlimab.</p>
Durata dello studio	<p>La durata totale prevista dello studio è di circa un anno dalla chiusura del registro AIFA di Dostarlimab per l'indicazione nel cancro del retto (corrispondente ad un follow-up di 12 mesi dell'ultimo paziente inserito nel registro che ha acconsentito a partecipare allo studio).</p>
Centri	<p>Lo studio verrà condotto in circa 70 centri in Italia, che abbiano registrato almeno un paziente nel registro di monitoraggio AIFA del dostarlimab per l'indicazione dello studio, coordinati dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.</p>
Raccolta dati	<p>I dati dei pazienti saranno trattati, gestiti e conservati nel rigoroso rispetto del Regolamento (UE) 2016/67 (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati, GDPR) e in conformità a tutta la normativa vigente. I pazienti hanno il diritto di accedere ai propri dati in qualsiasi momento, senza alcun costo, e possono richiederne la modifica o la cancellazione, oppure opporsi al loro utilizzo.</p> <p>La registrazione e la raccolta dei dati dei pazienti saranno centralizzate attraverso la piattaforma web del promotore (http://www.usc.istitutotumori.na.it).</p>
Informazioni amministrative dello studio	<p>Questo studio è una sperimentazione senza scopo di lucro sponsorizzata dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.</p> <p>Sarà stipulato un accordo tra lo Sponsor e ciascun centro partecipante.</p> <p>Il protocollo dello studio, le informazioni per i pazienti e il consenso informato saranno sottoposti al Comitato Etico Territoriale competente per l'approvazione. Trattandosi di uno studio farmacologico osservazionale, l'approvazione sarà valida per tutti i centri partecipanti. In ciascun centro, lo studio avrà inizio dopo la firma dell'accordo con il promotore.</p>