

EUDRACT number: 2012-004076-19

**BGOG CX-1/ENGOT CX-1: Studio randomizzato in doppio cieco di fase II con carboplatino (AUC5) e paclitaxel (175 mg/mq) ogni 3 settimane con o senza Nintedanib (BIBF 1120) concomitante e in mantenimento nel carcinoma della cervice avanzato o recidivato.**

**Sponsor no-profit:** Belgian Gynaecological Oncology Group (BGOG)

**Coordinamento dello studio:** Unità Sperimentazioni Cliniche  
Istituto Nazionale Tumori – Fondazione G. Pascale, Napoli

**Comitato Etico Coordinatore:** Comitato Etico Indipendente dell'Istituto Nazionale Tumori  
– Fondazione G. Pascale, Napoli

**Sinossi del protocollo**

Studio randomizzato in doppio cieco di fase II con carboplatino (AUC5) e paclitaxel (175 mg/mq) ogni 3 settimane con o senza Nintedanib (BIBF 1120) concomitante e in mantenimento nel carcinoma della cervice avanzato o recidivato.

**Studio di Fase II**

Setting: trattamento di pazienti con carcinoma della cervice uterina avanzato (stadio FIGO IVB) o recidivato: precedente radio-chemioterapia o chemioterapia neo-adiuvante sono consentite.

## Obiettivo primario

Scopo dello studio è verificare se l'aggiunta di Nintedanib alla chemioterapia (carboplatino-taxolo) migliora la progression free survival rispetto alla stessa chemioterapia più placebo in pazienti con malattia avanzata o recidivata.

## Obiettivi secondari

1. Valutare la sicurezza e la tossicità della combinazione.
2. Valutare il tasso di risposta secondo i criteri RECIST 1.1 e la sopravvivenza globale.
3. Valutare l'effetto del trattamento sulla qualità di vita misurata con i questionari EORTC-QOL-Cx24 e QLQ-C30.

## Disegno dello studio

Si tratta di uno studio di Fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo che valuta l'efficacia di Nintedanib/placebo in combinazione con la chemioterapia standard (sei cicli di carboplatino e taxolo ogni 3 settimane), seguita da terapia di mantenimento con Nintedanib/placebo, in pazienti con carcinoma della cervice uterina avanzato o recidivato.

Complessivamente 120 pazienti saranno randomizzate 1:1. La randomizzazione sarà stratificata per: 1) Precedente radio-chemioterapia, chemioterapia neoadiuvante: nessuna precedente terapia vs >6 mesi dall'ultima somministrazione di platino; 2) stadio di malattia: avanzato (stadio FIGO IVB) vs recidivato.

Braccio sperimentale: Le pazienti riceveranno 6 cicli di carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq e Nintedanib 200 mg BID seguito da mantenimento con Nintedanib fino a progressione o al massimo 120 settimane.

Braccio di controllo: Le pazienti riceveranno 6 cicli di carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq e placebo 200 mg BID seguito da mantenimento con placebo fino a progressione o al massimo 120 settimane.

Le pazienti senza evidenza di progressione dopo il completamento o interruzione del trattamento saranno seguite fino a progressione radiologica, ritiro del consenso, o decesso.

## **Criteri di inclusione**

1. Età maggiore di 18 anni.
2. Carcinoma della cervice uterina avanzato (stadio FIGO IVB) o recidivato, squamoso, adenocarcinoma, o adenosquamoso.
3. Nessuna precedente chemioterapia per recidiva di malattia.

Una precedente chemioterapia concomitante alla radioterapia è consentita se la recidiva si è verificata oltre sei mesi dall'ultima somministrazione.

Le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante sono eleggibili se la recidiva si è verificata oltre i sei mesi dall'ultima somministrazione.

Le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia seguita da radio-chemioterapia concomitante sono eleggibili se la recidiva si è verificata oltre i sei mesi dall'ultima somministrazione di chemioterapia.

Le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia e successivamente trattate con radioterapia adiuvante sono eleggibili se la recidiva si è verificata oltre i sei mesi dall'ultima somministrazione di chemioterapia.

4. Aspettativa di vita superiore a 3 mesi.
5. PS secondo ECOG 0 o 1.
6. Almeno una lesione misurabile secondo i criteri Recist 1.1.
7. Consenso informato firmato e datato prima dell'inclusione nello studio.

## **Criteri di esclusione**

1. Precedente chemioterapia per malattia recidivata.
2. Precedente terapia con Nintedanib o altri inibitori di VEGFR.
3. Ipersensibilità ai farmaci o i loro ingredienti (soia, arachidi).
4. Metastasi cerebrali o meningei.
5. Recidive centrali con evidenza TC o RMN di infiltrazione dei grossi vasi.
6. Neoplasia infiltrante la mucosa della vescica o dell'intestino o con fistole entero-urinarie o entero-enteriche.
7. Trattamento con altri farmaci sperimentali nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione.

8. Evidenza radiografica dei tumori cavitari o necrotici.
9. Trattamento anticoagulante terapeutico con farmaci che richiedono monitoraggio dell'INR (ad eccezione eparina a basse dosi e/o soluzione eparinata per il mantenimento di un catetere endovenosa permanente) o anti-aggregante (ad eccezione di terapia a basse dosi con acido acetilsalicilico < 325 mg al giorno).
10. Ferite nelle 4 settimane precedenti all'inizio del trattamento, non completamente guarite.
11. Storia di eventi emorragici o tromboembolici clinicamente significativi nei precedenti sei mesi.
12. Difetti ereditari della coagulazione o dell'emostasi.
13. Malattie cardiovascolari significative (ad es. ipertensione non controllata, angina instabile, infarto del miocardio negli ultimi 12 mesi prima dell'inizio del trattamento in studio, scompenso cardiaco > NYHA II, aritmia cardiaca grave, versamento pericardiaco).
14. Accidenti vascolari cerebrali, TIA, o emorragie sub-aracnoidee negli ultimi sei mesi.
15. Alterazioni significative della funzione renale, epatica o midollare.
16. Altri tumori maligni negli ultimi 3 anni.
17. Malattie infettive significative che richiedono terapia antimicrobica.
18. Epatite B o C attiva o cronica, documentata infezione HIV (in Italia è obbligatorio un test di screening per l'HIV per tutte le pazienti che non hanno fatto il test negli ultimi 3 mesi prima dell'inizio del trattamento in studio).
19. Disordini gastrointestinali che possono interferire con l'assunzione orale del farmaco.
20. Malattie gravi o concomitanti quali neurologiche, psichiatriche, infettive o ulcere attive (gastrointestinale o cutanea) o esami di laboratorio che, nel giudizio dello sperimentatore, possano aumentare il rischio alla partecipazione allo studio.
21. Donne in età fertile che sono sessualmente attive e non disposte a utilizzare un metodo di contraccezione accettabile (ad es. impianti iniettabili, contraccettivi orali, dispositivi intrauterini, partner vasectomizzato, astinenza sessuale) durante lo studio e per almeno 3 mesi dopo la fine della terapia dello studio.
22. Gravidanza o allattamento. Se applicabile, le pazienti devono avere un test di gravidanza negativo (test  $\beta$  HCG di urina o siero) prima di iniziare il trattamento in studio.
23. Fattori quali psicologici, familiari, sociologici, o geografici che possano interferire con la compliance della paziente al protocollo e al follow-up.
24. Abuso attivo di alcool o droghe.

## **Procedure di valutazione**

1. Valutazione radiologica con TC/MRI della neoplasia, addome e pelvi, RX/TC/RMN del torace. Gli esami vanno eseguiti al basale e al giorno 1 delle settimane 9, 18, 25, 49, 61, 121 (+/- 7 giorni). Gli esami possono essere effettuati alle settimane 73, 85, 97 e 109 solo se clinicamente indicati.
2. Esame obiettivo, segni vitali, temperatura, e PS.
3. Esami di laboratorio incluso TSH.
4. Questionari PRO/qualità di vita.
5. Eventi avversi e terapie concomitanti.

Le visite sono previste ogni 3 settimane durante la terapia di combinazione e ogni 12 settimane durante il mantenimento fino a progressione, perdita al follow-up o decesso, per un massimo di 265 settimane.