

MITO - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Studio clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, volto a confrontare la chemioradioterapia più Pembrolizumab (MK-3475) versus la chemioradioterapia in soggetti con tumore alla cervice uterina localmente avanzato ad alto rischio (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11)
Coordinamento e responsabile dello studio	Fondazione Policlinico Gemelli Gruppo Mito PI Prof.ssa Lorusso
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp
Tipologia dello studio	Interventistico In parallelo Si tratta di uno studio multicentrico. Doppio cieco con mascheramento al centro. Tipo di controllo Placebo
Popolazione oggetto dello studio	Donne con tumore della cervice di stadio IB2-IIB secondo la classificazione della Federazione internazionale di ginecologia e ostetricia 2014 (con malattia linfonodopositiva) e di stadio III-IVA (con malattia linfonodopositiva o linfonodo-negativa)
Razionale dello studio	<p>L'immunoterapia sta emergendo come una potenziale strategia per migliorare il cancro cervicale tradizionale trattamenti. Si ritiene che pembrolizumab e CCRT saranno più vantaggiosi per il paziente attraverso il potenziamento dell'attività immunostimolante di pembrolizumab come uso singolo agente. Il cancro cervicale è in larga parte un tumore guidato dall'HPV, con il DNA dell'HPV rilevato nel 90% di tumori. L'infezione da papillomavirus umano, in particolare i tipi 16 e 18, è significativamente associato al successivo sviluppo del cancro cervicale. Ricerche recenti sulla biologia dei tumori correlati all'HPV supporta la strategia di targeting per PD-L1 con pembrolizumab dimostrando risposte durature in tali tumori. L'espressione di alti livelli di PD-L1 era riportato nel cancro cervicale, ripristinando così l'immunità antitumorale dell'ospite potrebbe fornire un nuovo strategia terapeutica.</p> <p>L'attuale SOC in questa popolazione di pazienti è la chemioradioterapia seguita da regolare sorveglianza di imaging per progressione / recidiva di malattia. In questo studio, SOC</p>

	<p>la chemioradioterapia verrà somministrata con pembrolizumab (200 mg Q3W per 5 infusioni seguito da 400 mg Q6W per 15 infusioni) o placebo. È necessario un controllo placebo minimizzare i fattori di confondimento, come le visite più frequenti in ufficio e gli esami fisici necessario per la somministrazione di pembrolizumab e per il controllo della conoscenza del trattamento effetti sui dati dei risultati riportati dai partecipanti.</p>
Disegno dello studio	<p>Popolazione Donne con tumore della cervice di stadio IB2-IIB secondo la classificazione della Federazione internazionale di ginecologia e ostetricia 2014 (con malattia linfonodopositiva) e di stadio III-IVA (con malattia linfonodopositiva o linfonodonegativa) .</p> <p>Fase dello studio Fase III Obiettivo principale Trattamento</p> <p>Indicazione Tumore della cervice uterina localmente avanzato ad alto rischio Tipo di studio Interventistico Modello di trattamento In parallelo Si tratta di uno studio multicentrico. Tipo di controllo Placebo Tipo di mascheramento Doppio cieco con mascheramento al centro Personale in cieco Partecipanti o soggetti Sperimentatore Sponsor.</p>
Centri implicati nello studio	10 centri
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stadio FIG2 2014 IB2-IIB (con malattia nodo-positiva) - deve soddisfare i seguenti criteri per linfonodo pelvico positivo O coinvolgimento del linfonodo para-aortico. Coinvolgimento dei linfonodi pelvici valutato secondo uno dei seguenti criteri: o Coinvolgimento istopatologico, con comprovata biopsia del nodo pelvico, o 2 o più nodi pelvici positivi per RM o TC ($\geq 1,5$ cm più corto dimensione), oppure o 2 o più nodi pelvici positivi mediante PET / CT con $SUV \geq 2,5$. 2. Coinvolgimento dei linfonodi para-aortici valutato secondo uno dei seguenti criteri: o Coinvolgimento del nodo para-aortico istopatologico, comprovato da biopsia, o 1 o più nodi para-aortici positivi mediante risonanza magnetica o TC (dimensione minima 1,5 cm), oppure o 1 o più nodi para-aortici positivi mediante PET / CT con $SUV \geq 2,5$ b.

	<p>FIGO 2014 Stages III-IVA (malattia sia positiva che negativa);</p> <ol style="list-style-type: none">3. Ha carcinoma a cellule squamose istologicamente confermato, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso della cervice.4. Non ha mai ricevuto in precedenza alcuna terapia chirurgica, radiologica o sistemica definitiva per carcinoma cervice ed è immunitario-ingenuo.5. Ha uno stato di prestazione ECOG di 0 o 1 entro 7 giorni prima della prima dose di studio;6. Intervento;7. Una donna partecipante ha diritto a partecipare se non è incinta o sta allattando, applica metodi contraccettivi.8. Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1500 / \mu\text{L}$9. Piastrine $\geq 100000 / \mu\text{L}$10. Emoglobina $\geq 9,0 \text{ g} / \text{dL}$ o $\geq 5,6 \text{ mmol} / \text{L}$11. Renale Creatinina OR Misurato o calcolato b clearance della creatinina (Il GFR può anche essere usato al posto della creatinina o CrCl) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ OR $\geq 50 \text{ mL} / \text{min}$ per i partecipanti con livelli di creatinina $> 1,5 \times \text{ULN}$ istituzionale12. Epatico Bilirubina totale $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ O bilirubina diretta $\leq \text{ULN}$ per partecipanti con livelli di bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$ AST (SGOT) e ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$13. Coagulazione: Rapporto internazionale normalizzato (INR) OR tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ a meno che la partecipante non stia ricevendo terapia anticoagulante finché PT o PTT sono all'interno gamma terapeutica dell'uso previsto di anticoagulante.
--	---

Criteria di esclusione	<ol style="list-style-type: none">1. Sarcoma, carcinoma a piccole cellule con differenziazione neuroendocrina, carcinoma non epiteliale;2. Ha la malattia della fase IVB della FIGO 20143. Ha subito una precedente isterectomia definita come rimozione dell'intero utero o volontà hanno un'isterectomia come parte della loro terapia iniziale per il cancro cervice;4. Ha idronefrosi bilaterale, a meno che almeno una parte non sia stata stentata o risolta da posizionamento della nefrostomia.5. Ha anatomia o geometria del tumore o qualsiasi altra ragione o controindicazione che non può essere trattato con brachiterapia intracavitaria o una combinazione di intracavitaria e interstiziale brachiterapia.6. Ha ricevuto un vaccino vivo entro 30 giorni prima della prima dose dell'intervento di studio;7. Ha ricevuto un trattamento con agenti immunostimolatori sistemici come batteri o virali vaccini, fattori di stimolazione delle colonie, interferoni, interleuchine e combinazioni di vaccini entro 6 settimane o 5 emivite del farmaco, a seconda di quale è la più breve, prima del Ciclo 1, Giorno1;8. Ha controindicazioni all'uso del cisplatino.9. Ha una diagnosi di immunodeficienza o sta ricevendo una terapia cronica con steroidi sistemici (in dosaggio superiore a 10 mg al giorno di prednisone equivalente) o qualsiasi altra forma di terapia immunosoppressiva entro 7 giorni prima della prima dose del farmaco in studio. Ha un tumore aggiuntivo noto che sta progredendo o ha richiesto un trattamento attivo negli ultimi 3 anni;10. Ha una grave ipersensibilità ($\geq 3^\circ$ grado) a pembrolizumab e / o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti.11. Ha una malattia autoimmune attiva che ha richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (vale a dire, con l'uso di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressori). Terapia sostitutiva (ad es. Tiroxina, insulina o corticosteroidi fisiologici)
-------------------------------	---

	<p>12. terapia per insufficienza surrenalica o ipofisaria) non è considerata una forma di sistemica trattamento ed è permesso.</p> <p>13. Ha una storia di polmonite (non infettiva) che ha richiesto steroidi o ha corrente polmonite.</p> <p>14. Ha un'infezione attiva che richiede una terapia sistemica.</p> <p>15. Ha una storia nota di infezione da HIV.</p>
<p>Obiettivo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza libera da progressione secondo i criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco o tramite conferma istopatologica di sospetta progressione della malattia locale (in assenza di progressione della malattia radiografica secondo RECIST 1.1) – • Ipotesi (H1): la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab è superiore alla chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza libera da progressione in base ai criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco o tramite biopsia come indicate; • Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza globale • Ipotesi (H2): la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab è superiore alla chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza globale
<p>Obiettivo secondario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza libera da progressione a 2 anni secondo i criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco o tramite conferma istopatologica di sospetta progressione della malattia locale. • Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante

	<p>più il placebo in relazione alla sopravvivenza globale a 3 anni.</p> <ul style="list-style-type: none">• Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione al tasso di risposta completa a 12 settimane dopo la chemioradioterapia concomitante secondo i criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco in tutti i partecipanti assegnati tramite randomizzazione con malattia misurabile all'ingresso nello studio.• Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione al tasso di risposta completa secondo i criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco in tutti i partecipanti assegnati tramite randomizzazione con malattia misurabile all'ingresso nello studio.• Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione secondo i criteri RECIST 1.1 valutati da un comitato di revisione centrale indipendente e in cieco o tramite conferma istopatologica di sospetta progressione della malattia locale (in assenza di progressione della malattia radiografica secondo i criteri RECIST 1.1), per stato PDL1 (combined positivity score).• Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in relazione alla sopravvivenza libera da progressione dopo il trattamento di prima linea (sopravvivenza libera da progressione 2) dopo l'interruzione del trattamento sperimentale come stabilito dallo sperimentatore in base agli standard di prassi cliniche locali.• Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo in merito alla variazione dal basale del
--	---

	<p>punteggio di qualità della vita e funzionalità fisica dello European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), scala stato di salute globale/qualità di vita e sottoscala funzionalità fisica;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la chemioradioterapia concomitante più pembrolizumab con la chemioradioterapia concomitante più il placebo relativamente alla variazione dal basale del punteggio relativo alla sperimentazione dei sintomi tramite lo European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (punteggio relativo ai sintomi per il carcinoma cervicale), scala specifica per i sintomi EORTC CX24 (11 item). • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di pembrolizumab in associazione alla chemioradioterapia concomitante
<p>Durata dello studio</p>	<p>Secondo le stime dello Sponsor, lo studio richiederà circa 63 mesi dal momento della firma del modulo di consenso informato da parte del primo partecipante fino all'ultima visita o chiamata telefonica correlata allo studio dell'ultimo partecipante. Fase di estensione dello studio in Cina: lo studio potrebbe rimanere aperto per più di 63 mesi per permettere il completamento della fase di estensione dello studio in Cina</p>