

MITO - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	A Single arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer
Coordinamento e responsabile dello studio	Prof.ssa Domenica Lorusso Gruppo Mito Fondazione Policlinico Gemelli
Sponsor	Genmab A/S
Tipologia dello studio	Trial clinico internazionale a braccio singolo, multicentrico, di tisotumab vedotina nel carcinoma cervice precedentemente trattato, ricorrente o metastatico
Popolazione oggetto dello studio	Saranno circa 100 pazienti con carcinoma cervice, età pari o superiore ai 18 anni iscritto al processo.
Razionale dello studio	Lo scopo della sperimentazione è di valutare l'efficacia e la sicurezza / tollerabilità di tisotumab vedotin in pazienti con precedentemente carcinoma cervice trattato, ricorrente o metastatico. Tisotumab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) destinato al fattore tissutale (TF), a proteine espresse in modo aberrante in un ampio numero di tumori tra cui appunto il cancro cervice. Dati preliminari di sicurezza ed efficacia osservati in una coorte di pazienti con carcinoma cervice precedentemente trattati suggerisce un risultato positivo con un profilo di rischio beneficio per questa popolazione con bisogni insoddisfatti.
Disegno dello studio	Si tratta di uno studio multicentrico, a braccio singolo, internazionale di tisotumab vedotin in pazienti con recidiva o carcinoma cervice metastatico che ha ricevuto almeno una linea precedente di terapia sistemica. Le pazienti saranno trattati con IV tisotumab vedotin 2,0 mg / kg 1Q3W. L'imaging sarà ottenuto ogni 6 settimane per le prime 30 settimane e successivamente ogni 12 settimane, calcolate a partire dalla data del primo Dosaggio IMP. L'imaging deve continuare fino a quando la paziente non presenta una progressione della malattia verificata IRC, inizia una nuova terapia anticancro, si ritira dallo studio o muore, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Per le pazienti che

	<p>ottengono una risposta, una scansione ripetuta deve essere ottenuta non prima di 4 settimane (28 giorni) dopo la prima scansione per confermare la risposta. Lo stato di sopravvivenza sarà valutato ogni 60 giorni, a partire dall'inizio dal giorno dell'ultima dose IMP, o più frequentemente intorno al momento del blocco del database. Circa 100 pazienti saranno arruolati nello studio</p>
<p>Centri implicati nello studio</p>	<p>8 Centri</p>
<p>Criteri di inclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti che hanno carcinoma cervice metastatico extra-pelvico o ricorrente con cellule squamose, Adenocarcinoma o istologia adenosquamoso o Hanno avuto progressione della malattia durante o dopo trattamento con: <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel+cisplatin o carboplatin Paclitaxel+topotecan. in combinazione con bevacizumab a meno che le pazienti non siano idonee per il trattamento bevacizumab secondo gli standard locali. • Non hanno ricevuto più di 2 precedenti trattamenti sistemici regimi per carcinoma cervice ricorrente o metastatico. • Non sono candidati per la terapia curativa, incluso ma non limitato a, radioterapia o chirurgia exenterativa. • Malattia misurabile secondo RECIST v1.1 valutata da IRC. • Età \geq 18 anni. • Funzione renale accettabile: calcolata (Cockcroft-Gault) • Velocità di filtrazione glomerulare (GFR)$>$ 50 mL/mi • Funzionalità epatica accettabile: alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) \leq 3 volte il limite superiore di normale; • bilirubina \leq 1,5 • Stato ematologico accettabile: emoglobina \geq 5,6 mmol / L (9,0 g / dL), conta assoluta dei neutrofili (ANC) \geq 1500 / MI (1,5-109 / L); conta piastrinica \geq 100-109 / L valutata

	<p>almeno 2 settimane dopo trasfusione con emoderivati e / o fattore di crescita supporto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) \leq 1,25 ULN. • Rapporto internazionale normalizzato (INR) \leq 1,2 • Per le pazienti in terapia anti-coagulazione: <ul style="list-style-type: none"> - aPTT \leq 1,25 ULN. - INR: pazienti in trattamento con anticoagulanti che richiedono un valutazioni di laboratorio per la titolazione della dose (warfarin o altra vitamina K agenti anti-coagulanti dipendenti) devono assumere una dose costante (nessuna titolazione attiva) per \geq 4 settimane prima della prima prevista somministrazione di tisotumab vedotin e deve avere un INR \leq 2,5 per ammissibilità. • Pazienti in trattamento con anticoagulanti che non richiedono valutazioni di laboratorio per la titolazione della dose non devono necessariamente essere costanti dose per \geq 4 settimane prima della prima somministrazione prevista di tisotumab vedotin. • L'uso cronico concomitante dell'acetilsalicilico profilattico acido (ASA, ad es. Aspirina) è vietato per i pazienti su qualsiasi tipo di terapia anti-coagulazione. • ECOG 0-1 • Un test di gravidanza su siero negativo • Tutte le pazienti devono fornire una biopsia fresca o archivistica prima della prima amministrazione pianificata di IMP, a meno che non sia determinato impossibile dopo la revisione medica dello sponsor.
<p>Criteri di esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con istologia neuroendocrina o sarcomatoide primaria. • Ematologico: difetti noti della coagulazione passati o attuali ad un aumentato rischio di sanguinamento; emorragia alveolare diffusa da vasculite; diatesi emorragica nota; sanguinamento maggiore in corso; trauma con aumentato rischio di emorragie o anamnesi potenzialmente letali;

	<ul style="list-style-type: none"> • trauma cranico grave o chirurgia intracranica entro 8 settimane da iscrizione di prova. • Cardiovascolare: malattie cardiache clinicamente significative tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto 6 mesi prima selezione; qualsiasi anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia. • Sistema nervoso centrale: qualsiasi storia di intracerebrale malformazione artero-venosa, aneurisma cerebrale o ictus; • Oftalmologico: malattia della superficie oculare attiva al basale. • La sindrome di Steven Johnson non è ammissibile. • Altri tumori: malignità nota o passata nota diversa da diagnosi di inclusione, ad eccezione di: cellula basale non invasiva o carcinoma della pelle a cellule squamose; vescica superficiale non invasiva cancro; qualsiasi tumore curabile con una risposta completa (CR) di 5 anni di durata. • Le metastasi cerebrali sono consentite se sono soddisfatti i seguenti criteri: Terapia definitiva è stata completata > 8 settimane prima della prima dose di IMP con nessuna evidenza di progressione clinica o radiologica delle metastasi cerebrali; i pazienti hanno completato perioperatorio terapia con corticosteroidi o conicità steroidea.
Obiettivo primario	<ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'antitumorale efficace nelle pazienti con cancro cervice.
Obiettivo secondario	<ul style="list-style-type: none"> • Valuta la risposta del tumore, la durabilità; • Valuta la risposta clinica.
Durata dello studio	La durata massima della prova è di 5 anni (a partire da quando il primo paziente firma l'ICF)