

ENGOT CX9-EMPOWER CERVICAL-1- SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	ENGOT CX9-EMPOWER Cervical-1. Trial aperto randomizzato di fase 3 di REGN2810 verso la scelta dei chemioterapici dell'investigatore in carcinoma cervice ricorrente o metastatico.
Coordinamento e responsabile dello studio	Coordinamento Internazionale: Gruppo cooperativo spagnolo GEICO Coordinamento nazionale: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS per conto del gruppo MITO Prof.ssa Domenica Lorusso
Sponsor	REGENERON Pharmaceuticals
Tipologia dello studio	Studio multicentrico, di Fase 3, in aperto, controllato, randomizzato, a 2 bracci.
Popolazione oggetto dello studio	Lo studio arruolerà donne di età ≥ 18 anni con carcinoma cervice ricorrente, persistente e / o metastatico che è progredito dopo la chemioterapia contenente platino somministrata per il trattamento del carcinoma cervicale ricorrente o metastatico. I pazienti che hanno ricevuto solo una precedente terapia a base di platino in concomitanza con radioterapia per malattie localizzate non sono ammissibili.
Razionale dello studio	Studio clinico di fase 3 sul carcinoma cervice. Viene proposta la monoterapia REGN2810 (cemiplimab) alla dose di 350 mg ogni 3 settimane (3 settimane), per consentire la compatibilità con molti regimi chemioterapici standard che vengono dosati secondo una migliore comodità del paziente (forse meglio "secondo le esigenze del paziente" oppure "a discrezione del curante"). Questa dose REGN2810 (cemiplimab) di 350 mg è stata scelta in base alla sicurezza e all'attività antitumorale preliminare osservata nello studio FIH in corso R2810-ONC-1423 (NCT02383212) ed è stata supportata dalla modellizzazione dell'esposizione REGN2810 (cemiplimab) nel siero sui dati raccolti nello studio FIH.
Disegno dello studio	Si tratta di uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico, di fase 3 che confronta REGN2810 (cemiplimab) con IC della chemioterapia in pazienti con carcinoma cervicale ricorrente o metastatico. Circa 436 pazienti saranno randomizzati al braccio

	<p>sperimentale REGN2810 (cemiplimab) o all'IC del braccio di trattamento di controllo chemioterapico. Nel gruppo sperimentale, REGN2810 (cemiplimab) verrà somministrato come dose piatta di 350 mg Q3W. Nel gruppo di controllo, le opzioni di chemioterapia IC sono suddivise in 4 classi: (1) antifolato - pemetrexed, (2) topoisomerasi 1 inibitore - topotecan o irinotecan, (3) analogo nucleosidico - gemcitabina e (4) alcaloide della vinca - vinorelbina. Gli unici trattamenti chemioterapici consentiti nel braccio di controllo sono uno dei 5 farmaci elencati come opzioni IC. Altri agenti in queste classi non sono ammessi in questo studio</p>
Centri implicati nello studio	5 centri Italiani

Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma cervice ricorrente, persistente e / o metastatico, per il quale non esiste un'opzione di tipo curativo (chirurgia o radioterapia con o senza chemioterapia). Istologie accettabili sono carcinoma squamoso, adenocarcinoma e carcinoma adenosquamoso. I sarcomi e i carcinomi neuro-endocrini non sono istologie ammissibili. • Progressione o recidiva tumorale dopo il trattamento con terapia con platino (deve essere stata utilizzata per il trattamento del carcinoma cervicale metastatico, persistente o ricorrente). • Devono avere almeno una lesione target. Ogni lesione deve essere ≥ 10 mm quando misurata mediante tomografia computerizzata (TC), imaging a risonanza magnetica (MRI) o misurazione del calibro mediante esame clinico o deve essere ≥ 20 mm quando misurata mediante radiografia del torace. • I linfonodi devono essere > 15 mm in asse corto quando misurati mediante TC o RM. • (ECOG) ≤ 1 • ≥ 18 years old • Bilirubina totale $\leq 1,5$ limite superiore della norma, le pazienti con malattia di Gilbert e bilirubina totale fino a 3
------------------------------	--

	<p>volte ULN possono essere idonei dopo la comunicazione con e l'approvazione del monitor medico.</p> <ul style="list-style-type: none">• Transaminasi $\leq 3x$ ULN• Fosfatasi alcalina $\leq 2,5x$ ULN• Emoglobina $\geq 9,0$ g / dL b. Conta assoluta dei neutrofilii (ANC) $\geq 1,5x 10^9 / L$ c. Conta piastrinica $\geq 75 x 10^9 / L$.• Aspettative di vita maggiore di 12 settimane. <p>Almeno una delle seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ha ricevuto una precedente terapia contenente bevacizumab, che è stata interrotta a causa della progressione della malattia;• Ha ricevuto una precedente terapia contenente bevacizumab, che è stata interrotta a causa della tossicità. È stato ritenuto inadatto per una precedente terapia con bevacizumab per uno dei seguenti motivi: (rischio inaccettabile di formazione di fistole, ipertensione scarsamente controllata, malattia "a basso rischio" secondo i criteri di Moore
--	--

Criteria di esclusione

- Prove continue o recenti (entro 5 anni) di significativa malattia autoimmune che hanno richiesto il trattamento con trattamenti immunosoppressivi sistemici, che possono suggerire un rischio più elevato di irAE gravi. Trattamento precedente con un agente che blocca la via PD-1 / PD-L1.
- Trattamento precedente con altri agenti immuno-modulanti sistemici che era (a) entro meno di 4 settimane (28 giorni) dalla data di iscrizione, oppure (b) associato a irAE di qualsiasi grado entro 90 giorni prima dell'iscrizione, oppure (c) associato a tossicità che ha comportato l'interruzione dell'agente immuno-modulante.
- Anamnesi nota di metastasi cerebrali che possono essere considerate attive.
- Infezione batterica, virale, fungina o micobatterica attiva che richiede terapia, inclusa infezione nota con virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o infezione attiva con virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV). Qualsiasi trattamento antitumorale (chemioterapia, terapia sistemica mirata, terapia fotodinamica), terapia sperimentale o standard di cura, entro 30 giorni dalla somministrazione iniziale del farmaco in studio (REGN2810 [cemiplimab] o chemio IC) o previsto durante il periodo di studio (i pazienti che ricevono bifosfonati o denosumab non sono esclusi).
- Storia di reazioni allergiche documentate o reazione acuta di ipersensibilità attribuita a trattamenti con anticorpi.
- Neoplasie concomitanti diverse dal carcinoma cervicale e / o anamnesi di neoplasie diverse dal carcinoma cervicale entro 3 anni dalla data della prima dose pianificata del farmaco in studio (REGN2810 [cemiplimab] o chemio IC), ad eccezione di tumori con rischio trascurabile di metastasi o morte, come carcinoma cutaneo a cellule squamose adeguatamente trattato o carcinoma a cellule basali della pelle o carcinoma duttale in situ della mammella. I pazienti con

	<p>neoplasie ematologiche (ad es. Leucemia linfatica cronica) sono esclusi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemi psichiatrici acuti o cronici che, secondo l'opinione dello sperimentatore, rendono il paziente non idoneo alla partecipazione.
Obiettivo primario	<ul style="list-style-type: none"> • Per confrontare l'OS per i pazienti con carcinoma cervice ricorrente o metastatico, refrattario al platino trattato con REGN2810 (cemiplimab) o chemioterapia a scelta dello sperimentatore.
Obiettivo secondario	<ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di REGN2810 (cemiplimab) rispetto alla chemioterapia IC • Confrontare il tasso di risposta globale (ORR) (risposta parziale [PR] + CR) di REGN2810 (cemiplimab) rispetto alla chemioterapia IC per i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) 1.1 • Confrontare la durata della risposta (DOR) di REGN2810 (cemiplimab) rispetto alla chemioterapia IC • Confrontare i profili di sicurezza di REGN2810 (cemiplimab) rispetto alla chemioterapia IC descrivendo gli eventi avversi (AE) • Confrontare la qualità della vita per i pazienti trattati con REGN2810 (cemiplimab) rispetto alla chemioterapia IC utilizzando l'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
Durata dello studio	<p>La durata del periodo di trattamento dello studio per un paziente è fino a 96 settimane (fino a 16 cicli di 6 settimane ciascuno), escluso il periodo di screening. Il periodo di follow-up continua fino alla morte o al completamento dello studio, per sponsor e GOG.</p>