

## ASL BIELLA

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Titolo:                           | Domenica<br>Studio randomizzato di fase III che confronta chemioterapia vs dostarlimab in prima linea, in pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato/metastatico con deficit del sistema MMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Patologia:                        | Endometrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tipo di Studio:                   | Sperimentale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fase:                             | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Principali criteri di inclusione: | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pazienti di sesso femminile di almeno 18 anni di età;</li> <li>2. pazienti che abbiano firmato il Consenso Informato (ICF) e siano in grado di aderire alle procedure previste dal protocollo;</li> <li>3. pazienti con adenocarcinoma endometriale ricorrente o avanzato, istologicamente confermato;</li> <li>4. pazienti con un performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a 0 o 1;</li> <li>5. pazienti con malattia primaria di Stadio da IIIA a C2 o IV (vedi Appendice 18.1 del protocollo: International Federation of Gynecology and Obstetrics staging, Stadiazione FIGO) o prima recidiva di carcinoma dell'endometrio, che non siano state sottoposte a trattamento curativo mediante radioterapia o chirurgia, da sole o in combinazione, e che soddisfino almeno una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) malattia primaria di Stadio IIIA-IIIC1 non sottoposta ad intervento chirurgico con un intento curativo o a radiazioni</li> <li>b) malattia primaria di stadio IIIC2 (con coinvolgimento dei linfonodi sin dal principio, che non ha consentito una radioterapia curativa, o con restanti linfonodi lombo-aortici dopo dissezione lombo-aortica, non trattabili con radioterapia curativa) o Stadio IV</li> <li>c) malattia ricorrente naïve alla chemioterapia per la recidiva o stadio avanzato/metastatico</li> <li>d) le pazienti possono aver ricevuto precedente radioterapia per tumore endometriale avanzato, con o senza chemioterapia radiosensibilizzante se effettuata &gt;3 settimane prima dell'inizio dello studio. pazienti con malattia valutabile (misurabile e non misurabile), secondo i criteri RECIST 1.16. le pazienti possono aver ricevuto in precedenza una chemioterapia sistemica neo-adiuvante/adiuvante per il tumore primario e avere avuto una</li> </ol> </li> </ol> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>ricidiva <math>\geq 6</math> mesi dopo aver completato il trattamento (solo per la prima recidiva);</p> <p>6. tutti i sottotipi istologici di adenocarcinoma endometriale possono essere inclusi, purchè MMRd/MSI-H;</p> <p>7. tumore MMRd/MSI-H (prima diagnosi attraverso test IHC locale routinario, effettuato sia a partire da un campione di tessuto tumorale primario sia a partire da un campione di tessuto del tumore metastatico/recidivante). La conferma centralizzata del risultato dovrà avvenire prima della randomizzazione. In caso di risultato ambiguo del test centralizzato (assenza di controllo positivo, perdita di eterozigoti per l'espressione della proteina MMR), lo stato MSI-H sarà valutato mediante PCR/NGS;</p> <p>8. disponibilità di un campione di tessuto FFPE, per la conferma centralizzata dello stato MMR/MSI per IHC o PCR/NGS, e di campioni aggiuntivi per studi traslazionali;</p> <p>9. le pazienti possono essere state precedentemente trattate con terapia ormonale per la malattia metastatica/avanzata;</p> <p>10. le pazienti possono aver ricevuto radioterapia esterna pelvica e lombo-aortica +/- brachiterapia vaginale;</p> <p>11. adeguata funzionalità d'organo, definita come segue:</p> <p>a) Conta assoluta dei neutrofili <math>\geq 1500</math> cells/<math>\mu</math>L</p> <p>b) Piastrine <math>\geq 100.000</math> cells/<math>\mu</math>L</p> <p>c) Emoglobina <math>\geq 9</math> g/dL or <math>\geq 5.6</math> mmol/L</p> <p>d) Creatinina serica <math>\leq 1.5 \times</math> ULN o creatinine clearance <math>\geq 50</math> mL/min, calcolata utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault, in pazienti con livelli di creatinina <math>\geq 1.5 \times</math> ULN</p> <p>e) Bilirubina totale <math>\leq 1.5 \times</math> ULN (<math>\leq 2.0 \times</math> ULN in pazienti con sindrome di Gilbert nota) o bilirubina diretta <math>\leq 1 \times</math> ULN</p> <p>f) Aspartato amminotrasferasi (AST) e alanine amminotrasferasi <math>\leq 2.5 \times</math> ULN a meno che non siano presenti metastasi epatiche; in questo caso devono essere <math>\leq 5 \times</math> ULN</p> <p>g) Rapporto internazionale normalizzato (INR) o Tempo di protrombina (PT) <math>\leq 1.5 \times</math> ULN e tempo di tromboplastina parziale attivata <math>\leq 1.5 \times</math> ULN. Pazienti che ricevono una terapia anticoagulante devono avere valori di PT o tromboplastina parziale all'interno del range terapeutico indicato per l'uso di anticoagulanti;</p> <p>12. se potenzialmente fertili, pazienti con test di gravidanza su siero negativo entro 72 ore dalla prima dose del farmaco in studio. La potenziale non fertilità è definita come segue:</p> <p>a) pazienti di età <math>\geq 45</math> anni e che non abbiano mestruazioni da <math>&gt; 1</math> anno</p> <p>b) valore dell'ormone follicolo-stimolante nel range postmenopausale al momento della valutazione di screening se amenorroiche da <math>&lt; 2</math> anni senza avere subito isterectomia e ovariectomia</p> <p>c) post-isterectomia, post-ovariectomia bilaterale o post-legatura tubolare:</p> <p>- isterectomia o ovariectomia devono essere documentate in</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>cartella clinica o confermate attraverso ecografia, risonanza magnetica o TC - La legatura delle tube deve essere documentata in cartella clinica. In caso contrario, le paziente dovranno soddisfare il criterio 14. - Le informazioni devono essere accuratamente inserite nei source documents del centro.</p> <p>13. pazienti in età fertile devono accettare di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (sezione 18.8 del protocollo insieme ai loro partner, dal momento del rilascio del consenso alla partecipazione allo studio e fino a 180 giorni dopo l'ultima dose dei farmaci in studio. Nota: l'astinenza è accettabile se questo è il metodo contraccettivo preferito e stabilito per le pazienti (le informazioni devono essere accuratamente inserite nei source documents del centro).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Principali criteri di esclusione: | <p>1. pazienti che abbiano ricevuto chemioterapia sistemica neoadiuvante/adiuvante per malattia primaria di stadio III o IV e abbiano avuto una recidiva o PD entro 6 mesi dal completamento di questo trattamento chemioterapico prima di entrare nello studio. Nota: cisplatino a basso dosaggio somministrato come sensibilizzante alle radiazioni o le terapie ormonali non escludono le pazienti dalla partecipazione allo studio;</p> <p>2. pazienti che abbiano avuto &gt; 1 recidiva di tumore dell'endometrio trattata con chemioterapia. È consentito l'intervento chirurgico della recidiva;</p> <p>3. pazienti precedentemente trattate con chemioterapia sistemica per una malattia avanzata o metastatica non curabile;</p> <p>4. pazienti che abbiano ricevuto una precedente terapia con un anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2;</p> <p>5. pazienti che abbiano ricevuto una precedente terapia antitumorale per la malattia avanzata/metastatica (targeted-therapy, terapia ormonale, radioterapia) entro 21 giorni prima del giorno 1 dello studio o abbiano ricevuto farmaci con un'emivita inferiore a 5 volte l'emivita della terapia più recente, a seconda di quale sia il tempo più breve. Nota: è consentita la radioterapia palliativa in un campo ristretto effettuata ≥ 1 settimana dal giorno 1 dello studio;</p> <p>6. pazienti con controindicazioni alla chemioterapia o trattamenti basati su inibitori dei checkpoints;</p> <p>7. pazienti con altro tumore maligno concomitante o che abbiano avuto un precedente tumore maligno invasivo non endometriale e che siano liberi da malattia da meno di 3 anni o che abbiano ricevuto un trattamento attivo negli ultimi 3 anni per la cura di questo tumore. Pazienti con cancro della pelle non melanoma possono essere incluse;</p> <p>8. pazienti con metastasi incontrollate del sistema nervoso centrale, meningite da carcinomatosi o entrambe.</p> |

Nota: pazienti con metastasi cerebrali precedentemente trattate possono partecipare a condizione che siano stabili (senza evidenza di progressione della malattia mediante imaging [usando una modalità di imaging identica per ciascuna valutazione: risonanza magnetica o TC] per almeno 4 settimane prima della prima dose del trattamento in studio e senza evidenza di sintomi neurologici al baseline), che non ci sia evidenza di metastasi cerebrali nuove o in espansione e che non abbiano utilizzato steroidi per almeno 7 giorni prima del trattamento in studio. La meningite cancerosa preclude la partecipazione allo studio indipendentemente dalla stabilità clinica;

9. pazienti con storia nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV; anticorpi HIV 1 o 2 );

10. pazienti con nota infezione virale attiva da epatite B (es., antigene di superficie dell'epatite B reattivo) o epatite C (es., rilevazione dell'acido ribonucleico del virus dell'epatite C [qualitativa]);

11. pazienti con malattia autoimmune attiva che abbia richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni. La terapia sostitutiva non è considerata una forma di terapia sistemica (es., ormone tiroideo o insulina);

12. pazienti con diagnosi di immunodeficienza o che stiano ricevendo una terapia steroidea sistemica o qualsiasi altra forma di immunosoppressore sistemico entro 7 giorni prima della prima dose del trattamento in studio;

13. pazienti che non abbiano recuperato (al Grado  $\leq 1$  o ai livelli del baseline) dagli eventi avversi indotti da terapie citotossiche. Nota: pazienti con neuropatia di grado  $\leq 2$ , alopecia di grado  $\leq 2$  o astenia di grado  $\leq 2$  rappresentano un'eccezione a questo criterio e possono essere inclusi nello studio);

14. pazienti che non si siano ripresi adeguatamente da eventi avversi o da complicazioni di qualsiasi intervento chirurgico importante prima di iniziare la terapia;

15. pazienti con nota ipersensibilità al carboplatino, al paclitaxel o a componenti o eccipienti di dostarlimab;

16. pazienti che stiano partecipando ad uno studio clinico e stiano ricevendo o abbiano ricevuto un trattamento sperimentale o utilizzato un dispositivo sperimentale entro 4 settimane dalla prima dose di trattamento;

17. pazienti considerate a rischio a causa di un grave, incontrollato disturbo medico, malattia sistemica non maligna o infezione attiva, che richiedano una terapia sistemica. Esempi specifici includono, ma non sono limitati a: polmonite attiva non infettiva; aritmia ventricolare incontrollata; infarto miocardico recente (entro 90 giorni prima); disturbo convulsivo maggiore incontrollato; compressione instabile del midollo spinale; sindrome della vena cava superiore o qualsiasi disturbo psichiatrico o abuso di sostanze che interferirebbero con l'adesione ai requisiti dello studio (compreso l'ottenimento

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>del consenso informato); 18. Uso di uno qualsiasi dei seguenti agenti immunomodulatori entro 30 giorni prima della prima dose del farmaco in studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticosteroidi sistemici (a dosi superiori a 10 mg/die prednisone equivalenti); se si utilizza un corticoide sistemico a dosi più elevate, il corticoide deve essere interrotto almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio</li> <li>- Interferoni</li> <li>- Interleuchine</li> <li>- Vaccino vivo</li> </ul> <p>Nota: esempi di vaccini vivi includono, ma non sono limitati a morbillo, parotite, rosolia, varicella/zoster, febbre gialla, rabbia, BCG e vaccino contro il tifo. I vaccini contro l'influenza stagionale per iniezione non sono generalmente vaccini virali vivi e sono ammessi come altri vaccini non vivi, se eseguiti almeno 2 settimane prima della prima dose del farmaco in studio. I vaccini intranasali antinfluenzali (ad es. FluMist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono permessi;</p> <p>19. pazienti incinte, in allattamento o in attesa di concepire entro la durata prevista dello studio, a partire dalla visita di screening e per 180 giorni dopo l'ultima dose del trattamento in studio;</p> <p>20. Pazienti sottoposte a trapianto allogenico di organo/tessuto solido.</p> |
| Sede e contatti | <p>ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510<br/>ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |