

SIENDO - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Studio randomizzato di fase III Investigator Sponsored di mantenimento con Selinexor/Placebo dopo chemioterapia di combinazione per pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o recidivato
Coordinamento e responsabile dello studio	Prof. Giorgio Valabrega, Istituto di Candiolo, fondazione del piemonte per l'oncologia.
Sponsor	BGOG/ENGOT
Tipologia dello studio	Investigator Sponsored, Randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, Multicentrico
Popolazione oggetto dello studio	pazienti con tumore dell'endometrio in stadio avanzato o recidivato
Razionale dello studio	<p>Il cancro dell'endometrio è la neoplasia ginecologica più comune e rappresenta il 6 % di tutti i tumori femminili. La maggior parte dei casi si verifica nelle donne in postmenopausa, con il maggior numero di donne che sviluppano i loro tumori durante il sesto decennio.</p> <p>La forma istologica più comune di cancro endometriale (circa l'80% di tutti i tumori) è l'adenocarcinoma endometriale [Platanotis G, Castiglione M; Linee guida Gruppo di lavoro ESMO. Cancer dell'endometrio: ESMO Guidelines Clinical Practice per la diagnosi, trattamento e follow-up. Ann Oncol. 2010 Maggio; 21 Suppl 5: v41-5]. Raramente si incontrano tumori sierosi, a cellule chiare, mucinosi, squamosi e indifferenziati. Mentre in molti casi la terapia primaria del cancro endometriale è guaritiva, in circa il 25% dei pazienti si verificano recidive, comunemente entro 3 anni dalla diagnosi. Tumori ricorrenti localmente limitati alla vagina possono essere curati in alcuni casi con un intervento chirurgico e radioterapia; le recidive sistemiche sono di solito considerate incurabili e sono tipicamente trattate con terapia sistemica.</p> <p>I pazienti con tumori avanzati o ricorrenti che sono recettori del progesterone negativi o non rispondono alla terapia ormonale sono considerati per la chemioterapia. Agenti attivi comprendono composti del platino, taxani e antracicline. I tassi di risposta dell'agente singolo osservati variano tra il 20 e il 35%. Le percentuali di risposte sono aumentate quando sono state impiegate varie terapie di combinazione, anche se non è chiaro se ciò conferisca un vantaggio di sopravvivenza [Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi35-9]. Per i pazienti con malattia avanzata, la terapia standard di prima linea è costituita da carboplatino e paclitaxel, o combinazioni di cisplatino e doxorubicina ± paclitaxel. La stima della sopravvivenza libera da progressione dopo la risposta alla chemioterapia è stimata in questo contesto come in 4,5 mesi. [Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in</p>

endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14(3):441–8.; Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3902–8; Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*

2004;22(11):2159–66.] Recenti dati del gruppo di Oncologia Ginecologica (GOG) di uno studio di fase III di prima linea per il carcinoma endometriale metastatico o ricorrente dimostrano che la combinazione di carboplatino e paclitaxel ha un'efficacia equivalente e sostanzialmente minore tossicità rispetto alla combinazione dei tre farmaci cisplatino, paclitaxel e doxorubicina [Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Late-breaking abstract 1: randomized phase III non-inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3): 771.].

Tuttavia, per le pazienti in progressione dopo la chemioterapia iniziale vi sono limitate opzioni di trattamento e la prognosi rimane severa.

Exportina 1 XPO1 è il principale esportatore endo-nucleare di proteine regolatorie della crescita e geni onco-soppressori, tra cui p53, p73, p21, p27, NPM1, FOXO e I- κ B. Selinexor (KPT-330) è un inibitore selettivo dell'exportina 1 (XPO1). In uno studio aperto di fase 2 (SIGN study: NCT02025985), Selinexor è stato somministrato mono o bi-settimanalmente alla dose di 50 mg/mq come singolo agente a pazienti con neoplasie ginecologiche in stadio avanzato. Effetti collaterali di grado 3 come fatigue (15%), trombocitopenia (23%) e anemia (11%) sono stati osservati con la somministrazione bi-settimanale, mentre sono risultati significativamente ridotti con la singola somministrazione settimanale (fatigue 5%, trombocitopenia 0% e anemia 5%). Trend simili sono stati osservati per le tossicità di grado 2, con tassi di risposta comparabili tra i due dosaggi.

Sulla base dei dati sopracitati, in questa popolazione di pazienti la monosomministrazione settimanale del Selinexor come singolo agente è la scheda preferita. Nello studio SIGN 23 pazienti con carcinoma recidivato dell'endometrio senza ulteriori opzioni terapeutiche dopo almeno 1 linea di chemioterapia sono state trattate con Selinexor alla dose di 50mg/mq due volte alla settimana. Le pazienti avevano ricevuto una media di 2 precedenti linee di chemioterapia (range 1-5). Nove delle venti pazienti valutabili (45%) hanno ottenuto un controllo di malattia di almeno 12 settimane, con 5 pazienti (25%) trattate per più di 20 settimane. Tre pazienti (15%) hanno mostrato una risposta confermata secondo i criteri RECIST 1.1. Nella coorte di pazienti con tumore ovarico

	<p>lo studio SIGN ha mostrato come la dose di 50mg/mq una volta alla settimana fosse in grado di ottenere risultati paragonabili alla somministrazione bi-settimanale con un miglior profilo di tossicità [Vergote I. et al Results of a Phase II Trial of Selinexor, in Patients with Gynaecological Cancers, Proceedings ESMO, Copenhagen 2016].</p> <p>Nel presente studio pazienti con tumore dell'endometrio in stadio avanzato o recidivato che hanno ottenuto una risposta dopo una prima o una seconda linea di chemioterapia saranno randomizzate a ricevere come terapia di mantenimento Selinexor alla dose di 80mg 1 volta alla settimana o placebo fino a progressione.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco, placebo-controlled, randomizzato di fase III che valuta il mantenimento con Selinexor o placebo dopo chemioterapia di associazione in pazienti con tumore dell'endometrio in stadio IV d'esordio, oppure dopo chemioterapia alla prima o alla seconda recidiva.</p> <p>Le pazienti saranno randomizzate in uno dei due bracci di trattamento (randomizzazione 2:1 Selinexor:placebo) dopo almeno 12 settimane di chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Braccio A: Selinexor (braccio sperimentale) • Braccio B: Placebo (doppio-cieco) (braccio di controllo)
<p>Centri implicati nello studio</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fondazione Piemonte Oncologia, Istituto di Candiolo IRCCS 2. Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma 3. Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano 4. ULSS 3 Serenissima, Presidio Mirano 5. Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale IRCCS, Napoli 6. AOU Policlinico Umberto I, Roma. 7. Ospedale San Raffaele, Milano 8. Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola.
<p>Criteri di inclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Risulteranno eleggibili per l'arruolamento solo le pazienti che rispetteranno tutti i seguenti criteri di inclusione: - 1. Consenso informato scritto in accordo con le Linee Guida Statali, locali e dell'Istituto. Le firma del consenso dovrà precedere qualsiasi procedura di screening. - 2. Conferma istologica di carcinoma dell'endometrio tipo endometrioides, sieroso o indifferenziato. Sono inoltre permessi i carcinosarcomi dell'utero. - Precedenti terapie: - Le pazienti dovranno aver ricevuto almeno una linea di trattamento con l'associazione carboplatino-paclitaxel. Sono permessi una precedente seconda linea a base di antracine o un re challenge con

carboplatino-paclitaxel. E' inoltre permesso un precedente trattamento ormonale.

- 3. Le seguenti pazienti potranno essere arruolate nello studio:
 - a) pazienti con stadio IV di malattia (FIGO 2009) che abbiano effettuato una prima linea di trattamento con l'associazione carboplatino-paclitaxel per almeno 12 settimane e che siano in risposta parziale o completa secondo i criteri RECIST 1.1, oppure
 - b) pazienti recidivate dopo una I linea di trattamento che abbiano effettuato l'associazione carboplatino-paclitaxel per almeno 12 settimane per la recidiva (4 cicli q21 o q28 oppure 12 cicli settimanali) e che siano in risposta parziale o completa secondo i criteri RECIST 1.1, oppure
 - c) pazienti recidivate dopo una I linea di trattamento con l'associazione carboplatino-paclitaxel e che abbiano effettuato una seconda linea per almeno 12 settimane per la recidiva e che siano in risposta parziale o completa secondo i criteri RECIST 1.1 alla seconda linea di chemioterapia.
- Una precedente terapia adiuvante per gli stadi I-III non viene conteggiata come linea di chemioterapia a meno che la recidiva non sia avvenuta entro i 6 mesi dall'ultimo ciclo di chemioterapia adiuvante.
- 4. Le pazienti dovranno iniziare il trattamento all'interno dello studio tra le 3 e le 8 settimane dopo il termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia.
- 5. Le pazienti possono essere state sottoposte a chirurgia primaria. Pazienti sottoposte ad intervento di citoriduzione ottimale (assenza di malattia residua visibile) prima dell'ultima chemioterapia non saranno includibili.
- 6. Le pazienti possono aver ricevuto brachiterapia vaginale.
- 7. Le pazienti possono aver ricevuto radioterapia a fasci esterni.
- 8. Le pazienti possono aver ricevuto terapia ormonale.
- Altri criteri di inclusione:
 - 9. Performance status secondo ECOG 0-1.
 - 10. Adeguate funzionalità d'organo, definite come di seguito:
 - Epatica: bilirubina totale nei limiti di norma; AST e ALT $\leq 2.5 \times$ ULN (upper limit normal) nelle pazienti senza metastasi epatiche. Per pazienti con metastasi epatiche: bilirubina totale nei limiti di norma; AST e ALT $\leq 2.5 \times$ ULN
 - Coagulazione: INR < 2 , tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale (PTT) $< 50\%$ del limite normale
 - Neutrofili in valore assoluto (ANC) $\geq 1000 \times 10^9/L$; Piastrine $\geq 100,000 \times 10^9/L$; Emoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$. Non sono permesse trasfusioni di emazie o piastrine nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione.
 - Proteinuria $>$ grado 2
 - Creatinina sierica $< 2.5 \text{ ULN}$ oppure GFR $> 30 \text{ ml/min}$ (calcolato

	<p>con Cockcroft & Gault, Jellife o misurato con EDTA clearance)</p> <ul style="list-style-type: none"> - • Albumina > 25 g/L. Somministrazioni endovenose di albumina non sono permesse nelle due settimane prima dell'arruolamento. - 11. Aspettativa di vita di almeno 12 settimane. - 12. Pazienti fit per ricevere la terapia nel braccio sperimentale. - 13. Pazienti con età \geq 18 anni. - 14. Pazienti con conservata capacit� riproduttiva devono avere un test di gravidanza negativo (test βHCG su urine o siero) prima di iniziare il trattamento nello studio. Pazienti con potenziale capacit� riproduttiva devono acconsentire ad utilizzare due metodi contraccettivi (incluso uno altamente efficace ed uno efficace. Metodi di contraccezione efficaci dovranno essere utilizzati durante tutta la durata dello studio e per ulteriori tre mesi dopo l'ultima dose di farmaco ricevuta. - 15. Le pazienti devono acconsentire al prelievo di un campione tumorale durante il periodo di screening dello studio. Se la biopsia non � tecnicamente fattibile la paziente rimane eleggibile per lo studio a patto che ci sia disponibilit� di materiale tumorale in archivio. <ul style="list-style-type: none"> 16. Le pazienti devono acconsentire a prelievi per ctDNA e per campioni plasmatici cos� come schedulato dal protocollo.
<p>Criteri di esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Criteri di esclusione - Risulteranno non eleggibili per l'arruolamento le pazienti che avranno anche solo uno dei seguenti criteri di esclusione: <ul style="list-style-type: none"> 1. Sarcomi, carcinomi a piccole cellule con differenziazione neuroendocrina, carcinomi a cellule chiare. - Trattamenti e/o terapie proibite <ul style="list-style-type: none"> 2. Concomitante terapia antitumorale. 3. Precedente trattamento con inibitore di XPO1. 4. Trattamenti concomitanti con qualsiasi agente sperimentale o partecipazione ad altro trial clinico. 5. Pazienti che abbiano ricevuto qualsiasi terapia sistemica inclusa terapia sperimentale o radioterapia entro un periodo \leq 3 settimane (o \leq 5 emivite del farmaco [quale delle due sia la pi� breve]) prima del C1D1. Radioterapia palliativa � permessa per il controllo sintomatico del dolore da lesioni ossee non responsive ad altri trattamenti, a patto che la radioterapia non coinvolga le lesioni target e che la ragione del trattamento non sia dovuta a progressione di malattia. 6. Ferite maggiori o chirurgia nei 14 giorni prima dell'avvio del trattamento e/o chirurgia programmata durante il periodo di trattamento dello studio. - Altri criteri di esclusione <ul style="list-style-type: none"> 7. Storia di precedente tumore (ad eccezione del carcinoma in situ della cervice o carcinoma basocellulare della pelle adeguatamente trattato) se non in remissione da almeno 3 o pi� anni.

- 8. Infezioni non controllate (clinicamente instabili) che richiedano antibiotici per via parenterale, anti-virali o anti-fungini nella settimana precedente la prima dose; tuttavia l'utilizzo di tali farmaci, anche per via parenterale, è consentito a scopo profilattico.
- 9. Qualsiasi condizione medica o disfunzione sistemica d'organo potenzialmente fatale e che, a giudizio dell'investigatore, possa compromettere la sicurezza del paziente o la compliance al protocollo.
- 10. Controindicazioni note al Selinexor.
- 11. Ipersensibilità non controllata certa alla terapia sperimentale o ai suoi eccipienti.
- 12. Storia di evento vascolare cerebrale acuto, ischemia transitoria o emorragia sub aracnoidea, nei 3 mesi precedenti.
- 13. Storia di emorragia clinicamente significativa nei 3 mesi precedenti.
- 14. Radioterapia di una lesione target nei 3 mesi precedenti l'imaging basale.
- 15. Tossicità persistente di grado 3 o 4 residua a precedente chemioterapia e/o radioterapia, con l'esclusione dell'alopecia.
- 16. Presenza di metastasi al SNC attive (stabilità < 8 settimane, non adeguato trattamento precedente con radioterapia e/o chirurgia, sintomatiche, che richiedano trattamento con anticonvulsivanti. La terapia steroidea è permessa se somministrata a dose costante per almeno un mese prima della randomizzazione).
- 17. Malattia leptomeningea.
- 18. Funzionalità cardiovascolare instabile:
 - • Ischemia sintomatica, oppure
 - • Anormalità della conduzione clinicamente significative e non controllate (tachicardia ventricolare in trattamento con anti-aritmici esclusa; blocco AV di 1° grado o LAFB/RBBB asintomatico non saranno esclusi), oppure
 - • Scompenso cardiaco congestizio classe NYHA 3, oppure
 - • Infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti.
-
- 19. Gravidanza o allattamento. Pazienti con conservata capacità riproduttiva che non vogliono utilizzare due metodi di contraccezione medicalmente accettabili per la durata dello studio e per i 3 mesi successivi ad esso.
- 20. Epatite C cronica o attiva e/o infezione da HBV.
- 21. Pazienti incapaci a deglutire le pastiglie, con sindrome da malassorbimento o con altre malattie o disfunzioni gastroenteriche che possano interferire con l'assorbimento della terapia. Storia clinica di ostruzione intestinale che abbia richiesto il posizionamento di sondino naso-gastrico o infusione endovenose nei 2 mesi precedenti non è ammessa (eccetto il caso in cui l'ostruzione sia causata da una chirurgia o altre cause non-neoplastiche).

	22. Pazienti incapaci di seguire le procedure del protocollo.
Obiettivo primario	<p>L'obiettivo generale è di ottenere evidenze conclusive sull'efficacia del mantenimento con selinexor in pazienti con carcinomi endometri ali avanzati o recidivati</p> <p>Obiettivo Primario: Confrontare l'intervallo libero da progressione (PFS) dei due bracci di trattamento. Il PFS è definito come tempo dalla randomizzazione fino a progressione di malattia o morte per qualsiasi causa. Gli eventi di progressione sono definiti con l'utilizzo dei criteri RECIST 1.1.</p>
Obiettivo secondario	<p>Confrontare il tempo alla prima terapia successiva (TFST) nei due bracci di trattamento</p> <p>Confrontare il PFS dopo il trattamento successivo (PFS2) nei due bracci di trattamento. Il PFS2 è definito secondo gli stessi criteri temporali del PFS ma si riferisce al tempo dalla randomizzazione alla progressione o morte per qualsiasi causa nel corso di qualsiasi linea successiva di trattamento antineoplastico.</p> <p>Confrontare il tempo alla seconda terapia successiva (TFST) nei due bracci di trattamento.</p> <p>Confrontare la sopravvivenza malattia specifica (DSS) nei due bracci di trattamento. La sopravvivenza malattia specifica (DSS) è definita come tempo dalla randomizzazione alla data di morte per carcinoma dell'endometrio.</p> <p>Confrontare la sopravvivenza globale (OS) nei due bracci di trattamento. La sopravvivenza globale di un paziente è definita come il tempo dalla randomizzazione alla data di morte per qualsiasi causa.</p> <p>Confrontare il tasso di controllo di malattia (DCR = risposta completa (CR), Risposta Parziale (PR) o stabilità di malattia (SD) per almeno 12 settimane) nei due bracci di trattamento.</p> <p>Confrontare i risultati degli Health Related Quality of Life (HR-QoL) (EORTC QLQ30 & EORTC-QLQ-EN24) nei due bracci di trattamento.</p> <p>Definire la sicurezza e tolleranza dei due bracci di trattamento.</p>
Durata dello studio	Approssimativamente 36 mesi per lo studio in fase attiva e 14 mesi di follow-up (totale 50 mesi).