

Sinossi

Terapia di prima linea di associazione di 2 inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) (Imatinib e Nilotinib) nel trattamento delle Leucemie Acute Linfoblastiche (LAL) Ph positive/BCR-ABL positive. Studio multicentrico, esplorativo di fase II in pazienti anziani e/o in pazienti unfit per chemioterapia intensiva e trapianto di midollo osseo. GIMEMA Protocollo LAL1408. EudraCT 2009013271-22

Studio: fase II, prospettico, multicentrico, ad un braccio, non randomizzato, open label

Obiettivi:

L'**obiettivo primario** dello studio è valutare la Disease-Free Survival (DFS) alla ventiquattresima settimana (dopo 4 cicli di terapia)

Gli obiettivi secondari comprendono:

1. Percentuale delle Risposte Ematologiche Complete (CHR) dopo 6, 12 e 24 settimane
2. Percentuale delle Risposte Citogenetiche Complete (CCgR) dopo 6, 12 e 24 settimane e durata della CCgR
3. Percentuale delle Risposte Molecolari Complete (CMoR) dopo 12 e 24 settimane e durata della CMoR
4. Tipologia e numero di mutazioni nel dominio chinasi di BCR-ABL che si sviluppano durante e dopo il trattamento in studio
5. Relazione fra risposta, biomarkers e profilo di espressione genica (gene expression profile – GEP)
6. Sopravvivenza libera da eventi (EFS) e Sopravvivenza globale (OS)
7. Effetti collaterali, eventi avversi (AE) e eventi avversi seri (SAE)

Disegno dello studio:

Questo è uno studio di fase II, open-label, multicentrico, esplorativo, a singolo braccio disegnato per pazienti adulti con età superiore a 60 anni, oppure con età superiore a 18 anni e unfit per un programma intensivo di chemioterapia o per allotrapianto. I pazienti vengono trattati con NILOTINIB (NIL), somministrato per via orale due volte al giorno, per 6 settimane (Ciclo A) seguito da IMATINIB (IM), somministrato per via orale due volte al giorno, per ulteriori 6 settimane (Ciclo B). Entrambi i cicli vengono ripetuti (in rotazione) per un totale di 4 volte, o fino alla ricaduta oppure fintanto che è nell'interesse del paziente. E' previsto un pretrattamento steroideo con Prednisone (P) per 7-14 giorni, prima dell'inizio del NIL, nell'attesa dei risultati delle analisi citogenetiche e molecolari, al termine del quale si valuterà la risposta allo steroide che verrà mantenuto per 21 giorni successivi. E' prevista terapia intratecale (IT) con MTX/AraC/DEX a cadenza mensile nei pazienti senza evidenza clinica di coinvolgimento meningeo, mentre la IT sarà a cadenza bi-settimanale fino alla clearance delle cellule blastiche e successivamente settimanale per i pazienti con interessamento del sistema nervoso centrale (SNC). IM verrà somministrato alla dose di 600 mg al giorno (300 mg due volte al dì) e NIL alla dose di 800 mg al giorno (400 mg due volte al dì) in tutti i cicli previsti.

Tutti i pazienti riceveranno 4 cicli per ciascun farmaco, per un totale di 24 settimane (4 x 6 = 24 settimane).

Al termine delle 24 settimane, i pazienti, se è nel loro interesse, potranno continuare il trattamento fino alla ricaduta o alla progressione, oppure discontinuare il trattamento e ricevere altre terapie.

Popolazione

Criteri di inclusione:

- Firma del consenso informato in accordo con IGH/EU/GCP e le leggi nazionali.
- LAL Ph+ precedentemente non trattate:
 - o Con età superiore a 60 anni oppure
 - o Con età superiore a 18 anni e unfit per un programma intensivo di terapia e trapianto allogenico.

Trattamento:

I farmaci in studio sono Nilotinib (NIL) e Imatinib (IM).

NIL (Tasigna, Novartis Farma) è registrato e disponibile in Italia per il trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) resistente alla terapia con IM oppure in pazienti con LMC in fase cronica e accelerata intolleranti all'IM. L'impiego del NIL è stato sperimentato in pazienti con LMC in crisi blastica e LAL Ph+, ma non vi è ancora la registrazione per queste indicazioni. Per questo protocollo, NIL verrà fornito gratuitamente da Novartis per tutti i pazienti in capsule da 200 mg in accordo con la Fondazione GIMEMA. La dose di NIL è 800 mg al giorno (400 mg due volte al dì). In caso di AE, questa dose deve essere aggiustata secondo le linee guida specificate nel protocollo. Non è previsto l'incremento della dose

IM è registrato e disponibile in Italia per il trattamento in prima linea delle LMC al dosaggio di 400 al giorno e per il trattamento di LAL Ph+ al dosaggio di 600 mg al giorno. Per le 24 settimane dello "study core" di questo protocollo, IM verrà fornito gratuitamente da Novartis per tutti i pazienti in capsule da 100 mg in accordo con la Fondazione GIMEMA. La dose di IM è 600 mg al giorno (300 mg due volte al dì). In caso di AE, questa dose deve essere aggiustata in accordo alle linee guida specificate nel protocollo. Non è previsto l'incremento della dose.

Farmaci Concomitanti:

E' controindicata la somministrazione continuativa dei derivati del coumadin e l'assunzione di farmaci che possono determinare un prolungamento del QT. I farmaci che interagiscono con il citocromo P450 devono essere impiegati con cautela.

Schema del protocollo:

Sono previsti una visita con emocromo e conta leucocitaria prima della terapia, poi con cadenza bi-settimanale nelle prime 12 settimane di trattamento e quindi con cadenza settimanale fino alla 24^a settimana. Sono previste analisi biochimiche prima della terapia, poi con cadenza settimanale per le prime 12 settimane e successivamente con cadenza quindicinale fino alla 24^a settimana.

E' prevista l'esecuzione di un aspirato midollare per:

- analisi di citogenetica e per la quantificazione del trascritto BCR-ABL (RT-Q-PCR) prima della terapia, alle settimane 6, 12, 18, 24 e successivamente ogni 3 mesi;
- analisi mutazionale prima della terapia, alle settimane 12, 24 e successivamente ogni 3 mesi.

E' previsto un prelievo di sangue periferico per l'esecuzione di analisi citogenetica, quantificazione del trascritto BCR-ABL (RT-Q-PCR) e analisi mutazionale con le stesse tempistiche sopra riportate.

E' previsto un prelievo di sangue periferico per valutare i livelli citoplasmatici di entrambi i farmaci al termine di ogni ciclo di terapia (giorno 39, 81, 123 e 165)

E' prevista un ECG prima della terapia e quindi mensilmente per i successive 6 mesi (24 settimane).

E' previsto un ecocardio prima della terapia e 6 mesi dopo (24° settimana).

E' prevista la raccolta delle informazioni inerenti farmaci concomitanti, dosi dei farmaci in studio e AE.

Biomarker / studi correlativi

Le cellule da midollo o da sangue periferico verranno conservate presso i laboratori del GIMEMA a Roma. Queste cellule verranno impiegate per le analisi riportate nel protocollo, ad eccezione dei test che possono portare all'identificazione del genotipo del paziente. I laboratori di Roma, Bologna e Orbassano-Torino analizzeranno i campioni; in particolare verrà valutata la presenza e la quantità di trascritto BCR-ABL e lo stato mutazionale. Tutti gli studi molecolari verranno eseguiti su cellule leucemiche così da identificare le caratteristiche della malattia e non quelle del paziente. I campioni verranno conservati per 10 anni e potranno essere distrutti su richiesta del paziente. I pazienti dovranno firmare uno specifico consenso informato per acconsentire al prelievo, alla conservazione e allo studio delle cellule.

Statistica

L'analisi statistica sarà descrittiva. I dati di efficacia e sicurezza verranno valutati in base al principio dell'*intention to treat*. La numerosità del campione è calcolata usando le tabelle per il disegno di studi di fase II (A'Hern RP, *Statistics in Medicine* 2001;20:859-866). Supponendo che la Disease-Free Survival (DFS) di pazienti trattati con IM in monoterapia dopo 6 mesi sia del 55% (P0), il numero di pazienti richiesti per valutare un aumento della DFS da 55% (P0) a 75% (P1), con $\alpha = 0.05$ e $\beta - 1 = 0.80$ si attesta fra 26 e 37. Quindi il numero di pazienti da arruolare è di 37, aggiustato a 40 considerando lo screening failure e la discontinuazione per i pazienti con interessamento del sistema nervoso centrale.

Durata dello Studio

12 mesi di arruolamento più un minimo di 6 mesi (24 settimane) per il trattamento per un totale di 18 mesi (study core). Quindi i pazienti potranno continuare il trattamento, se è nel loro interesse (study extension).

Tutti i pazienti verranno seguiti per ulteriori 60 mesi per valutare l'outcome e la sicurezza (follow-up).

Numero di centri partecipanti: All'incirca 25 centri della Fondazione GIMEMA.