



SINOSI

Study ID	FIL_ReRi
Eudract N°	2015-003371-29
Titolo dello studio	Studio di fase II della Fondazione Italiana Linfomi (FIL) per valutare la combinazione di Lenalidomide e Rituximab in prima linea nei pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B classificati fragili secondo la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (CGA)
Popolazione in studio	Pazienti anziani (≥ 70 anni) con nuova diagnosi di Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) FRAIL secondo la CGA
Farmaco in sperimentazione	LENALIDOMIDE
Versione protocollo	Versione 2.0
Centri	31 centri italiani afferenti alla Fondazione Italiana Linfomi
Obiettivi ed dello studio	<p><u>Obiettivo primario</u> Valutare l'efficacia in termini di risposta globale (ORR) della combinazione Lenalidomide e Rituximab (R2) in prima linea in pazienti con DLBCL non candidabili al trattamento standard con R-CHOP (o R-CHOP like) perchè pazienti fragili. L'efficacia sarà misurata come tasso di risposta globale (ORR, definito come tasso di risposte complete e parziali). La tossicità sarà misurata come incidenza di eventi avversi extra-ematologici di grado 3-4 (NCI CTCAE 4.03).</p> <p><u>Obiettivi secondari</u> Definire efficacia e tossicità di R2 in termini di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tasso di risposte complete (CRR), ▪ Progression-Free Survival (PFS), ▪ Overall Survival (OS), ▪ Event-Free Survival (EFS), ▪ Tasso di Drop-out, ▪ Tasso di interruzioni del trattamento dovute ad eventi avversi o intolleranza al trattamento, ▪ Valutazione sulla qualità della vita all'esordio, dopo 4, 6, 12 mesi con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-Lym, ▪ Incidenza di eventi avversi ematologici di qualsiasi grado (NCI CTCAE 4.03)
Disegno dello studio	Studio a 2 stadi di fase II, non-randomizzato, prospettico, multicentrico
Durata dello studio	<p>Stadio 1: i pazienti saranno arruolati in 12 mesi e seguiti per 6 mesi per l'analisi dei dati (in attesa della valutazione della risposta di tutti i pazienti arruolati).</p> <p>Se i dati saranno soddisfacenti, saranno arruolati ulteriori pazienti nello stadio 2 in 24 mesi (per raggiungere 61 pazienti eleggibili) e seguiti per 12 mesi dopo la fine del trattamento. La durata dello studio sarà approssimativamente di 60 mesi.</p>



<p>Numero di pazienti</p>	<p>23 pazienti nello stadio 1 dello studio. Si proseguirà con lo stadio 2 dello studio solo se durante lo stadio 1 si saranno ottenuti dati soddisfacenti. Stadio 1 + Stadio 2 = 61 pazienti eleggibili</p> <p>Considerando un tasso di drop-out del 10%, saranno arruolati 68 pazienti (per avere almeno 61 pazienti eleggibili).</p>
<p>Criteri di inclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conferma istologica di linfoma a grandi cellule B CD20 positivo, secondo la classificazione WHO 2008 (diagnosi del patologo locale) 2. Età \geq 70 anni 3. Pazienti non precedentemente trattati 4. Valutazione CGA eseguita prima dell'inizio del trattamento 5. Pazienti FRAIL definiti come segue (Appendice A): Età \geq 80 anni (con profilo UNFIT): ADL \geq 5 funzioni residue e/o IADL \geq 6 funzioni residue e/o CIRS: 5-8 comorbidità di grado 2, nessuna di grado 3-4 Età $<$ 80 (SOLO uno dei seguenti criteri): ADL \leq 4 funzioni residue IADL \leq 5 funzioni residue CIRS: 1 comorbidità di grado 3-4 o $>$ 8 comorbidità di grado 2 6. Malattia di stadio I - IV secondo Ann Arbor (Appendice F) 7. Almeno una lesione misurabile in 2 dimensioni perpendicolari con diametro maggiore $>$ 1.5 cm in TAC 8. ECOG performance status 0- 3 (Appendice E) 9. Assenza di infezione attiva da HCV. In caso di HCV positività, è richiesto test HCV-RNA. Solo pazienti con HCV-RNA negativi sono eleggibili. 10. Normale funzionalità ematologica (se non alterata per infiltrazione midollare) definita come segue: - Emoglobina $>$ 10 g/dL - Globuli bianchi $>$ 2500/mmc con neutrofili $>$ 1000/ mmc - Piastrine \geq 75000/mmc - Clearance della creatinina \geq 10 mL/min (Appendice G) 11. Capacità e volontà di rispettare le procedure del protocollo 12. Aspettativa di vita $>$ 6 mesi 13. Consenso informato scritto del paziente 14. I pazienti di sesso maschile, anche se resi chirurgicamente sterili (stato di post vasectomia) devono astenersi completamente dai rapporti o utilizzare un efficace contraccettivo di barriera (preservativo) durante rapporti con donne in gravidanza o donne potenzialmente fertili per tutta la durata dello studio, durante le interruzioni di dose e per almeno 28 giorni dalla fine del trattamento.
<p>Criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosi istologica diversa da linfoma a grandi cellule B CD20 positivo 2. Precedente trattamento con agenti citotossici

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Sospetto o evidenza clinica di coinvolgimento del SNC da parte del linfoma 4. Controindicazione all'uso di Rituximab o di Lenalidomide 5. Pazienti HBsAg positivi; pazienti HBcAb positivi possono essere inclusi solo se l'HBV-DNA è negativo e vengono trattati con Lamivudina o Tenofovir 6. Pazienti HIV positivi 7. Pazienti con herpes zoster attivo; possono essere inclusi pazienti che hanno precedentemente avuto l'herpes zoster solo se trattati con Valacyclovir 8. Pregresse neoplasie solide negli ultimi 5 anni, fatta eccezione per carcinoma basale o squamoso della cute attualmente in remissione o carcinoma in situ della cervice uterina 9. AST /ALT > 2 x UNL; bilirubina > 2 x UNL; creatinina sierica > 2.5 mg /dL 10. Clearance della creatinina < 10 mL/min 11. Evidenza di infezioni gravi acute o croniche 12. Insufficienza cardiaca severa (NYHA grado III-IV) 13. Qualsiasi altra condizione medica o psicologica coesistente che precluda la partecipazione allo studio o comprometta la capacità di dare il consenso informato. 14. Pazienti non autonomi senza una figura che li assista
<p>Trattamento e criteri di risposta</p>	<p>I pazienti riceveranno (ogni 28 giorni):</p> <p>1° ciclo: Rituximab 375 mg/m² i.v. nei giorni 1, 8, 15 Desametasone 5 mg p.o. nei giorni 1, 8, 15, 22 Lenalidomide 15 mg / giorno p.o. dal giorno 2 al giorno 22</p> <p>2° - 4° ciclo: Rituximab 375 mg/m² i.v. al giorno 1 Lenalidomide 20 mg / giorno p.o. dal giorno 2 al giorno 22 (dose da modulare a seconda della tossicità ematologica)</p> <p>Rivalutazione della malattia dopo il 4° ciclo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se risposta completa o parziale il paziente continua con il 5° e il 6° ciclo <p>5° - 6° ciclo: Rituximab 375 mg/m² i.v. al giorno 1 Lenalidomide 20 mg / giorno p.o. dal giorno 2 al giorno 22 (dose da modulare a seconda della tossicità ematologica)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se risposta è stabile o progressione il paziente interrompe il trattamento sperimentale ed entra nella fase di follow up. <p>Rivalutazione della malattia dopo il 6° ciclo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se risposta completa o parziale il paziente continua fino al 12° ciclo con Lenalidomide 10 mg dd1-21q28 ▪ Se risposta stabile o progressione il paziente interrompe il trattamento sperimentale ed entra nella fase di follow up.

	<p>Durante il primo ciclo di terapia, l'obiettivo principale è la riduzione della malattia, per questo motivo la somministrazione iniziale di desametasone assieme a R2 è considerata appropriata.</p> <p>Nei cicli successivi sia le dosi del Rituximab che del Desametasone vengono immediatamente ridotte.</p> <p>La dose di Lenalidomide dal ciclo 2 al ciclo 6 viene aumentata fino a 20 mg (dd2-22q28). Successivamente, in base alla risposta dopo il 6° ciclo (\geq risposta parziale) il paziente continuerà con Lenalidomide ad una dose di 10 mg (dd1-21q28) fino al 12° ciclo o fino a evento di tossicità ritenuto inaccettabile.</p> <p>Al termine di ogni ciclo di R2 o di Lenalidomide in monoterapia, saranno valutate le eventuali tossicità registrate durante i cicli di trattamento.</p> <p>Le tossicità saranno valutate secondo i criteri NCI CTCAE Versione 4.03.</p> <p>La risposta di R2 sarà calcolata nella Efficacy Population in accordo ai criteri di risposta per i linfomi non Hodgkin (Lugano 2014). I pazienti saranno classificati in risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD), progressione di malattia (PD), paziente non responsivo (NR).</p> <p>Un paziente viene considerato responsivo se raggiunge una risposta completa o parziale. I pazienti senza valutazione della risposta (per qualsiasi ragione) saranno considerati non responsivi.</p> <p>La risposta sarà riportata come tasso di CR, PR, SD, NR ai vari timepoint (dopo 4 cicli di R2, dopo 6 cicli di R2, alla fine del trattamento), e in termini di migliore risposta raggiunta.</p>
<p>Scheda di valutazione</p>	<p>Periodo di screening: (entro 30 giorni prima del ciclo 1 giorno 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesi clinica e terapie concomitanti; ▪ Esame obiettivo completo, inclusa valutazione dell'altezza; ▪ Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea); ▪ Sintomi B; ▪ ECOG Performance Status; ▪ Stadiazione; ▪ Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES; ▪ Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH); ▪ Coagulazione (PT, D-dimero); ▪ HBsAg, HBcAb, HIV e HCV per tutti i pazienti. HCV RNA richiesto per pazienti che sono HCV positivi; HBV DNA richiesto per pazienti che sono HBcAb positivi.

- Valutazione herpes zoster virus;
- Diagnosi istologica su biopsia linfonodale;
- ECG;
- Indagini strumentali: allo screening, TAC (con contrasto) di torace, addome, pelvi (e collo, se clinicamente indicato), eseguita entro 30 giorni prima dell'inizio del trattamento. In pazienti in cui è controindicata una TAC con contrasto verranno stadiati con una risonanza magnetica del torace con TAC senza contrasto. Se la risonanza viene utilizzata allo screening, deve essere usata per tutte le ristadiazioni successive previste dallo studio.
- Una FDG-PET/TAC in combinazione può essere usata solo se eseguita con contrasto e con risoluzione sufficiente ad assicurare un accurato e conforme confronto delle misure delle lesioni target con gli esami TAC successivi. La misura delle lesioni con ecografia non è un'opzione da preferire per l'innata variabilità tra un esaminatore e l'altro (la PET non è mandatoria);
- Valutazione ADL, IADL, e CIRS (CGA);
- Valutazione della qualità della vita con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-LYM;

I seguenti esami sono opzionali:

¹⁸FDG PET total body

Biopsia midollare (raccomandata)

Periodo di trattamento:

Prima di ogni ciclo di chemioterapia

- Esame obiettivo completo, incluso peso e BSA;
- Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea);
- ECOG Performance Status;
- Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES;
- Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH);
- Coagulazione (PT, D-dimero);
- Qualsiasi ulteriore test o valutazione strumentale che siano considerati rilevanti a giudizio del medico in caso di sospetta progressione o tossicità;
- Raccolta degli eventi avversi secondo CTCAE v.4.03;

Rivalutazione dopo il 4° ciclo:

Una valutazione della risposta sarà eseguita dopo il completamento di 4 cicli di R2 al fine di identificare i pazienti non responsivi:

- Esame obiettivo completo;
- Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea);
- ECOG Performance Status;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES; ▪ Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH); ▪ Coagulazione (PT, D-dimero); ▪ Valutazione clinica o radiologica delle lesioni target per valutare la risposta. Se si sospetta una progressione, va eseguita una ristadiatione completa con TAC (la PET non è mandatoria); ▪ Raccolta degli eventi avversi secondo CTCAE v.4.03; ▪ Valutazione della qualità della vita con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-LYM; <p>Rivalutazione dopo il 6° ciclo: <u>Una valutazione della risposta sarà eseguita dopo il completamento di 6 cicli di R2 al fine di identificare i pazienti non responsivi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame obiettivo completo; ▪ Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea); ▪ ECOG Performance Status; ▪ Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES; ▪ Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH); ▪ Coagulazione (PT, D-dimero); ▪ Rivalutazione completa con TAC e PET (Cheson, 2014) [o con la risonanza magnetica/TAC senza contrasto se utilizzata per la stadiazione]; ▪ Valutazione ADL, IADL, e CIRS (CGA); ▪ Raccolta degli eventi avversi secondo CTCAE v.4.03; ▪ Valutazione della qualità della vita con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-LYM; <p>Rivalutazione alla fine del trattamento (28 giorni dopo il 12° ciclo o dopo l'ultima somministrazione):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame obiettivo completo; ▪ Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea); ▪ ECOG Performance Status; ▪ Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES; ▪ Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH); ▪ Coagulazione (PT, D-dimero); ▪ Valutazione radiologica delle lesioni target per definire la risposta (la valutazione della risposta verrà eseguita dallo sperimentatore sulla base dell'esame obiettivo, TAC o RM/TAC senza mezzo di contrasto, parametri ematologici e di laboratorio) (Cheson, 2014)
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECG; ▪ Valutazione ADL, IADL, e CIRS (CGA); ▪ Valutazione della qualità della vita con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-LYM; ▪ Biopsia midollare raccomandata se positiva all'esordio; ▪ Raccolta degli eventi avversi secondo CTCAE v.4.03; <p>Follow up (ogni 3 mesi):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame obiettivo completo; ▪ Segni vitali (pressione arteriosa, battito cardiaco e temperatura corporea); ▪ ECOG Performance Status; ▪ Emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi e formula leucocitaria) e VES; ▪ Biochimica (creatinina sierica, clearance della creatinina, bilirubina totale, glucosio, ALT e AST, LDH); ▪ Coagulazione (PT, D-dimero); ▪ Valutazione radiologica delle lesioni target per valutare la risposta ogni 6 mesi (La valutazione della risposta sarà eseguita sulla base dell'esame clinico, TAC/RM, risultati di laboratorio in accordo con i criteri di risposta per il linfoma non-Hodgkin (Cheson, 2014). ▪ Raccolta degli eventi avversi secondo CTCAE v.4.03; ▪ ECG (se clinicamente indicato); ▪ Valutazione ADL, IADL, e CIRS (CGA); ▪ Valutazione della qualità della vita con i questionari EORTC-QLQ-C30 e FACT-LYM; 																								
<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>Efficacia: ORR, con $p_0=0.45$, $p_1=0.65$, $\alpha=0.05$ e $\beta=0.10$. Secondo il disegno a due stadi di Simon:</p> <table border="1" data-bbox="486 1444 1412 1512"> <thead> <tr> <th>N1</th> <th>R1</th> <th>N2</th> <th>R2</th> <th>Pstop1.H0</th> <th>E.tot.n.H0</th> <th>ProbRej.H0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23</td> <td>11</td> <td>61</td> <td>33</td> <td>0.686</td> <td>35</td> <td>0.049</td> </tr> </tbody> </table> <p>Considerando un tasso di drop-out del 10%, saranno arruolati ulteriori pazienti per raggiungere il numero totale finale di 68 (per avere almeno 61 pazienti eleggibili).</p> <p>Tossicità (tossicità extra-ematologica di grado > 2): Massimo tasso di tossicità tollerata del 35%, con errore alfa dello 0.05, procedendo come segue:</p> <table border="1" data-bbox="486 1814 949 1881"> <thead> <tr> <th>N1</th> <th>T1</th> <th>N2</th> <th>T2</th> <th>Pstop</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23</td> <td>15</td> <td>61</td> <td>28</td> <td>0.047</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se il numero di tossicità (T1) è maggiore o uguale a 15 nei primi 23 pazienti eleggibili, lo studio dovrebbe essere chiuso. Se il numero di tossicità (T2) è maggiore o uguale a 28 su 61 pazienti eleggibili, il trattamento dovrebbe essere considerato troppo tossico.</p>	N1	R1	N2	R2	Pstop1.H0	E.tot.n.H0	ProbRej.H0	23	11	61	33	0.686	35	0.049	N1	T1	N2	T2	Pstop	23	15	61	28	0.047
N1	R1	N2	R2	Pstop1.H0	E.tot.n.H0	ProbRej.H0																			
23	11	61	33	0.686	35	0.049																			
N1	T1	N2	T2	Pstop																					
23	15	61	28	0.047																					

