



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

Clinical Protocol

**CONFRONTO TRA RADIOIMMUNOTERAPIA CON IBRITUMOMAB TIUXETAN
MARCATO CON ITTRIO-90 (ZEVALIN®) E TRAPIANTO
AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI NEI PAZIENTI GIOVANI (18-65 ANNI) CON
LINFOMA FOLLICOLARE IN RECIDIVA.
UNO STUDIO MULTICENTRICO DI FASE III**

**STUDY ID: FIL_FLAZ-12
DATE: 12/03/2012 V.1.1
EUDRACT NUMBER 2012-000251-14**

SINOSI

TITOLO	Confronto tra radioimmunoterapia (RIT) con Ibritumomab Tiuxetan marcato con Ittrio-90 (Zevalin®) e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) nei pazienti giovani (18-65 anni) con Linfoma Follicolare (LF) in recidiva: uno studio multicentrico di fase III.
VERSIONE PROTOCOLLO	n=1 23 gennaio 2012
SPONSOR	Fondazione Italiana Linfomi (FIL)
FASE PROTOCOLLO	Trial Randomizzato multicentrico <i>Open Label</i> di fase III
INDICAZIONI	Pazienti di età compresa tra 18-65 anni con LF in prima o seconda recidiva
OBIETTIVI	<p>Primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Confrontare la RIT con Ittrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) e ASCT in termini di <i>Progression Free Survival</i> (PFS) dalla randomizzazione; <p>Secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Confrontare la sopravvivenza globale (OS); 2. Confrontare la sopravvivenza libera da eventi (EFS) dall'arruolamento e dalla randomizzazione e la <i>Progression Free Survival</i> (PFS) dall'arruolamento e la sopravvivenza libera da trattamenti (TFS); 3. Confrontare le Remissioni Complete (CR) e i tassi di risposta globale (ORR); 4. Confrontare la tossicità dei trattamenti durante la fase di induzione, consolidamento e mantenimento; 5. Confrontare la qualità della vita nei due bracci durante il trattamento e il <i>follow up</i>; 6. Confrontare la costo-efficacia della RIT rispetto all'ASCT; 7. Confrontare l'attività della RIT rispetto all'ASCT sulla malattia minima residua (MRD) valutando la traslocazione Bcl-2/IgH mediante <i>nested-PCR</i> (<i>Polymerase Chain Reaction</i>) e <i>real time-PCR</i> nel midollo (AM) e nel sangue periferico (SP); 8. Valutare il valore prognostico della MRD su PFS e OS; 9. Valutare la fattibilità, la tossicità e l'efficacia (in termini di ORR, di PFS e di OS) dell'ASCT dopo fallimento della RIT.
DIMENSIONI DEL CAMPIONE	265 pazienti saranno arruolati affinché 210 pazienti (80%) possano essere randomizzati alla fine della fase di induzione
NUMERO DI CENTRI	60 Centri
POPOLAZIONE IN STUDIO	<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Età 18-65 anni 2. Diagnosi istologica di LF grado I-IIIa secondo la classificazione WHO (<i>World Health Organization</i>) del 2008 (richiesto nuovo esame istologico) 3. Disponibilità SP e AM per analisi MRD 4. Malattia in recidiva o refrattaria dopo ≤ 2 linee di chemioterapia, almeno una contenente Rituximab (il mantenimento con Rituximab non sarà considerato una linea di trattamento) 5. Indicazione clinica al trattamento sistemico ovvero stadio II-IV e presenza dei criteri di trattamento SIE (Società Italiana di Ematologia) o GELF (<i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>) 6. ECOG performance status ≤ 2 (eccetto se a causa del linfoma)

	<p>7. Disponibilità del materiale istologico per la revisione centralizzata</p> <p>8. Esami di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutrofili $\geq 1.500/\text{mmc}$ e/o piastrine $\geq 100.000/\text{mmc}$ (eccetto se a causa di infiltrazione midollare di linfoma) • creatinina sierica ≤ 1.5 volte i limiti superiori (eccetto se a causa del linfoma) • bilirubina ≤ 1.5 volte i limiti superiori (oppure ≤ 3.0 volte, se pazienti portatori di sindrome di Gilbert), AST/SGOT e/o ALT/SGPT ≤ 2.5 volte i limiti superiori se non correlato al linfoma o ≤ 5.0 volte in caso di coinvolgimento epatico da parte del linfoma. <p>9. Funzionalità cardiaca adeguata: frazione di eiezione $> 50\%$ misurata con ecografia cardiaca o angioscintigrafia miocardica</p> <p>10. Assenza di gravidanza o allattamento in corso</p> <p>11. <i>Compliance</i> all'uso di metodi contraccettivi efficaci durante lo studio fino a tre mesi dal termine del trattamento</p> <p>12. Anamnesi negativa per altra neoplasia nell'arco degli ultimi 5 anni ad eccezione di: neoplasie cutanee differenti dal melanoma, carcinoma in situ della cervice e della mammella, carcinoma prostatico (TNM in fase di T1a o T1b) adeguatamente trattati</p> <p>13. Firma del consenso informato</p> <p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Istologia diversa da quella descritta precedentemente (compreso il LF di Grado IIIb o LF trasformato) 2. Precedente trattamento con più di due linee di chemioterapia \pm Rituximab (il mantenimento con Rituximab non sarà considerato una linea di trattamento) 3. Precedente trattamento con ASCT o RIT 4. Coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) 5. Sierologia positiva per HBV (eccetto se anti-HBc positivi e negativi per HBsAg e HBV-DNA che dovranno fare profilassi con lamivudina) 6. Sierologia positiva per HCV con replicazione virale o con segni di epatite attiva o riduzione della funzionalità epatica 7. Sierologia positiva per HIV 8. Condizioni mediche che richiedano l'uso prolungato di steroidi per un periodo $>$ un mese 9. Infezioni batteriche, virali o fungine attive che richiedano un trattamento sistemico 10. Concomitanti malattie mediche o psichiatriche con possano compromettere la somministrazione della terapia o l'adesione allo studio 11. Trattamenti con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti l'arruolamento allo studio 12. Chemioterapie o altri farmaci biologici entro tre settimane precedenti l'arruolamento allo studio (uso del Rituximab come mantenimento non è un criterio di esclusione) 13. Interventi di chirurgia maggiore, diversi da quelli diagnostici nelle quattro settimane precedenti l'arruolamento allo studio 14. Precedenti trattamenti con anticorpi monoclonali murini o farmaci proteici di origine animale
TRATTAMENTO E	In seguito al controllo dei criteri di inclusione e di esclusione e alla firma

FARMACI IN STUDIO	<p>del consenso informato, il paziente sarà arruolato nello studio e gli verrà assegnato un codice identificativo univoco.</p> <p>FASE I: Induzione Tre cicli di chemioimmunoterapia standard, tipo R-CHOP, R-DHAP, R-FM, R-ICE, R-IEV oppure R-Bendamustina.</p> <p>FASE II: Randomizzazione I pazienti che raggiungono almeno una risposta parziale (PR) (<i>in accordo con Cheson et al 2007</i>) saranno stratificati in base alla risposta (remissione parziale o completa) ed in base alle caratteristiche del Centro di appartenenza e randomizzati in due bracci (rapporto 1:1) RIT (braccio A) o ASCT (braccio B). La procedura di randomizzazione sarà effettuabile <i>online</i> e accessibile 24ore/24 e 7giorni/7 (www.epiclin.it). Il braccio di randomizzazione verrà comunicato al Centro solo al completamento della Fase III.</p> <p>FASE III: Raccolta delle cellule staminali Tutti i pazienti riceveranno Ara-C 2g/mq ogni 12 ore i giorni 1-2 e Rituximab il giorno 3 e il giorno del recupero ematologico, a cui seguirà la raccolta di cellule staminali (obiettivo di raccolta $\geq 6 \times 10^6$ CD34⁺/kg). Per i pazienti che non raccoglieranno una quantità di cellule staminali sufficiente dopo Ara-C, sarà consentita una seconda mobilitazione con Plerixafor + G-CSF. Terminata la mobilitazione, il braccio di consolidamento assegnato verrà reso noto al Centro. I pazienti randomizzati nel braccio B che raccoglieranno meno 2×10^6 CD34⁺/kg, non effettueranno il trapianto autologo, ma proseguiranno con Rituximab di mantenimento.</p> <p>FASE IV: Consolidamento <u>BRACCIO A RIT</u>: somministrazione di 90Y Ibritumomab Tiuxetan se il paziente ha un infiltrato midollare inferiore al 25% alla biopsia ossea di ristadiatione pre consolidamento (0.4 mCi/kg se piastrine ≥ 150.000/mmc, 0.3 mCi/kg se piastrine tra 100.000 e 150.000/mmc) (Zevalin® deve essere somministrato secondo scheda tecnica e la fornitura del farmaco deve seguire le normali vie di approvvigionamento regionali e nazionali). Pazienti con piastrine <100.000/mmc o con una infiltrazione superiore al 25% alla biopsia osteomidollare di ristadiatione pre-consolidamento proseguiranno con il Rituximab di mantenimento.</p> <p><u>BRACCIO B ASCT</u>: regime di condizionamento BEAM (o in alternativa FEAM utilizzando la Fotemustina al posto del BCNU) e reinfusione al giorno 0 di $\geq 2 \times 10^6$/Kg CD34⁺ (dose ottimale da reinfondere: 4×10^6 CD34⁺/kg). G-CSF 5 mcg /Kg dal giorno 2 fino al raggiungimento di neutrofilo >1.500/mmc. I pazienti che raccoglieranno meno 2×10^6 CD34⁺/kg, non effettueranno il trapianto autologo, ma proseguiranno con Rituximab di mantenimento.</p> <p>FASE V: Mantenimento Rituximab 375 mg/mq ogni tre mesi per otto somministrazioni totali per tutti i pazienti (dal terzo mese dopo il consolidamento).</p>
--------------------------	---

	<p>FASE VI: Follow-up Il <i>follow-up</i> continuerà fino al mese 36 dalla Randomizzazione o fino alla fine dello studio.</p>
<p>PRINCIPALI PARAMETRI DI SICUREZZA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi clinici • Parametri di laboratorio • Parametri strumentali <p>Sarà istituito un <i>Data Safety and Monitoring Board</i> (DSMB) indipendente</p>
<p>PROCEDURE DELLO STUDIO</p>	<p>I. Procedure basali (entro un mese prima del trattamento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato scritto; • Biopsia del tumore con immunofenotipo CD20+; • Anamnesi, visita medica, ECOG performance status, ECG, Radiografia toracica; • Test di gravidanza (se applicabile); • Emocromo e biochimica del sangue (transaminasi, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina totale, creatinina, acido urico, proteine totali, albumina, beta 2-microglobulina) (entro due settimane prima del trattamento); • <i>Clearance</i> della creatinina; • Coagulazione (PTT, PT, AT III, D-dimero, Fibrinogeno); • Dosaggio delle Immunoglobuline; • Sierologia HBV, HCV, HIV; • Ecocardiogramma o angiocardioscintigrafia; • TC total body (deve essere effettuato durante la fase di screening/baseline dello studio e non più di un mese prima dalla firma del consenso informato); • AM e SP per la ricerca centralizzata della MRD; • Biopsia osteomidollare; • Questionario EORTC QLQ-C30; • Questionario Euro-Qol (EQ-5D); • Questionario per la valutazione dei costi a carico del paziente Q1. <p>II. Durante il trattamento (induzione e consolidamento) ogni due settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi clinici; • Visita medica, ECOG <i>performance status</i>, peso del paziente; • Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I); <p>III. Ristadiazione alla randomizzazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita medica, ECOG <i>performance status</i>; • Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I); • <i>Clearance</i> della creatinina; • Coagulazione (PTT, PT, AT III, D-dimero, Fibrinogeno); • Dosaggio delle immunoglobuline; • TC <i>total body</i>; • Biopsia osteomidollare se positiva alla stadiazione basale; • AM e SP per la MRD (se marker disponibile); <p>IV. Durante la raccolta delle cellule staminali:</p>

- Eventi avversi;
- Visita medica, ECOG *performance status*, peso corporeo;
- Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I);
- Campione della staminoafèresi per MRD;

V. Ristadiazione prima del consolidamento:

- Visita medica, ECOG *performance status*;
- Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I);
- *Clearance* della creatinina;
- Coagulazione (PTT, PT, AT III, D-dimero, Fibrinogeno);
- Dosaggio delle immunoglobuline;
- Sierologia HBV,HCV (se positiva alla diagnosi);
- Ecocardiogramma o angiocardioscintigrafia;
- TC *total body* (solo se non in CR al punto III);
- Biopsia osteomidollare se positiva alla stadiazione basale;
- AM e SP per la MRD (se marker disponibile).
- Ortopantomografia (solo per braccio B);
- Prove di funzionalità respiratoria(solo per braccio B)
- Questionario EORTC QLQ-C30;
- Questionario Euro-Qol (EQ-5D);
- Questionario per la valutazione dei costi a carico del paziente Q2.

VI. Ristadiazione dopo il consolidamento:

- Visita medica, ECOG *performance status*;
- Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I);
- Coagulazione (PTT, PT, ATIII, D-dimero, Fibrinogeno);
- Dosaggio delle immunoglobuline;
- TC *total body*;
- BOM se positiva alla stadiazione basale;
- AM e SP per la MRD (se marker disponibile);
- Eventi avversi;
- Questionario EORTC QLQ-C30;
- Questionario Euro-Qol (EQ-5D);
- Questionario per la valutazione dei costi a carico del paziente Q3.

VII. Durante il mantenimento (ogni tre mesi):

- Eventi avversi clinici;
- Visita medica, ECOG *performance status*;
- Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I);
- Dosaggio delle immunoglobuline;

VIII. Durante il mantenimento e successivo *follow-up* (ogni sei mesi e fino al mese 36 dalla randomizzazione):

- Visita medica, ECOG *performance status*;
- Emocromo e biochimica del sangue (vedi punto I);
- Dosaggio delle immunoglobuline;
- TC *total body*;
- BOM se positiva alla stadiazione basale;
- AM e SP per la MRD (se marker disponibile);

	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi; • Questionario EORTC QLQ-C30; • Questionario Euro-Qol (EQ-5D); • Questionario per la valutazione dei costi a carico del paziente Q4.
CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p><i>End points dello studio</i></p> <p><u><i>Endpoint primario:</i></u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PFS dalla randomizzazione definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di recidiva/progressione o la data di morte per qualsiasi causa; <p><u><i>Endpoints secondari:</i></u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OS definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione (e di arruolamento) e la data di morte per qualsiasi causa; 2. PFS dall'arruolamento definita come l'intervallo di tempo tra la data di arruolamento e la data di recidiva/progressione o la data di morte per qualsiasi causa; 3. EFS definita come l'intervallo tra la data di arruolamento e la data di randomizzazione fino alla data di fallimento della terapia, includendo come eventi la morte, la recidiva/progressione di malattia o la sospensione per qualunque ragione del trattamento (tossicità grave, scelta del paziente, inizio di una nuova terapia senza segni di progressione); 4. Sopravvivenza libera da trattamenti (TFS) definita come intervallo tra il termine del trattamento primario e l'inizio della successiva terapia; 5. Tasso di CR definito come la proporzione di CR al termine della fase di consolidamento; 6. ORR definito come proporzione di risposte (CR + PR) dopo la fase di consolidamento; 7. La tossicità, registrata secondo i criteri Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.03 (CTCAE) sarà calcolata come incidenza di eventi avversi di grado 3, 4 e 5; 8. La Qualità di vita (QoL) sarà misurata durante tutto il periodo del trial attraverso i questionari EORTC QLQ-C30C e Euro-Qol (EQ-5D); 9. Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) sarà calcolato dividendo il differenziale dei costi medi tra i due bracci per il differenziale di efficacia media. Questa sarà misurata sia in riferimento all'endpoint principale dello studio (PFS) sia in termini di Quality Adjusted Life Years (QALYs). I QALYs saranno ottenuti ponderando la sopravvivenza dei pazienti in ciascun specifico stato di salute per le utilità relative, stimate attraverso il questionario EQ-5D; 10. Tasso di MR definito come la proporzione di soggetti con PCR negativa per traslocazione Bcl-2/IgH dopo il consolidamento e durante il follow up; 11. Tasso di conversione molecolare definito come la proporzione di soggetti con PCR positiva per traslocazione Bcl-2/IgH al baseline che si negativizzano durante il trattamento; 12. Tasso di recidive molecolari definito come proporzione di soggetti

PCR negativi per traslocazione Bcl-2/IgH che si positivizzano nei 2 anni successivi alla fine del trattamento.

Randomizzazione

La procedura di randomizzazione 1:1, a blocchi di lunghezza variabile, sarà sviluppata centralmente dal Servizio di Epidemiologia Clinica (CPO Piemonte) e implementata via web. I pazienti saranno stratificati in base alla risposta clinica e alle caratteristiche del Centro di appartenenza. Il braccio di randomizzazione sarà disponibile agli sperimentatori solo al completamento della Fase III, al fine di garantire la maggior confrontabilità tra i trattamenti. La procedura sarà effettuata online e implementata con le CRF elettroniche sul sito web (www.epiclin.it).

Calcolo della dimensione del campione

La PFS dalla data di randomizzazione (*endpoint* primario) è stata utilizzata per determinare la dimensione dello studio.

Sulla base dei dati dalla letteratura, la PFS attesa a tre anni nel braccio trattato con RIT è di circa il 40%. Secondo il disegno sequenziale di O'Brien e Fleming con un massimo di due stadi, dovrebbero essere randomizzati un totale di 210 pazienti (105 per gruppo), includendo nella dimensione del campione un aumento cautelativo del 5%, per ottenere un incremento a 3 anni della PFS dal 40% al 60%, con errore alfa a due code pari al 5% e potenza dell'85%. In accordo con i dati della letteratura, circa l'80% dei pazienti arruolati sarà in risposta clinica (CR o PR) dopo la fase di induzione. Pertanto dovranno essere arruolati 265 pazienti. Un'analisi *ad interim* è stata prevista al 2° anno, quando si saranno verificati circa 1/3 dei 105 eventi previsti. Al fine di mantenere l'errore di I tipo al livello fissato, i valori di alpha considerati critici per valutare un'eventuale interruzione prematura dello studio sono $p=0,0006$, per la prima analisi *ad interim* e $p=0,0498$ per l'analisi finale.

Piano di analisi

L'analisi sull'*endpoint* principale sarà effettuata secondo il principio dell'*intention to treat* (ITT). Le variabili tempo dipendenti saranno valutate con il metodo Kaplan-Meier e i gruppi confrontati con il *logrank test*. Il modello di Cox verrà usato per stimare gli *Hazard Ratios* (HR) e gli intervalli di confidenza (al 95%), aggiustati per le variabili di stratificazione e per i principali fattori prognostici.

L'incidenza di *endpoints* binari (risposte cliniche e molecolari, tossicità) sarà comparata utilizzando il test del chi quadrato o il test esatto di Fischer, quando appropriato. Per confrontare l'incidenza cumulativa di tossicità nel medio periodo si terrà conto dei rischi competitivi (dovuti a decesso) usando il metodo descritto da Gooley e coll. e il confronto fra i due bracci verrà effettuato con il *test* di Gray.

La decisione sull'opportunità di sospendere prematuramente lo studio verrà effettuata dal DSMB, valutando tutti i risultati e le evidenze esterne e non solo le *stopping rules* statistiche.

Analisi sulla qualità di vita

Le misure della QoL raccolte durante lo studio saranno analizzate per valutare il *pattern* dei dati mancanti. Modelli lineari generalizzati saranno utilizzati per confrontare i due gruppi. La proporzione di dati mancanti in entrambi i bracci sarà analizzata e in presenza di una quota consistente di

	<p>dati mancanti saranno impiegate tecniche di imputazione multipla per ridurre il potenziale bias da dati mancanti selezionati prima di effettuare i confronti. Saranno condotte analisi di sensibilità sui metodi di imputazione e di stima degli effetti.</p> <p>Analisi di costo efficacia</p> <p>La valutazione economica sarà effettuata attraverso i dati per paziente raccolti durante il <i>follow up</i> dello studio. L'orizzonte temporale sarà pertanto quello previsto dal protocollo dello studio.</p> <p>I costi medi sanitari saranno stimati per ciascun paziente in riferimento alle seguenti fasi di cura: la chemioterapia, i trattamenti RIT e ASCT, il monitoraggio del paziente, il trattamento degli effetti collaterali e le recidive. Saranno anche indagati i costi a carico del paziente (spese dirette, costi di trasposto, perdita di attività lavorativa), attraverso uno specifico questionario compilato dal paziente o da un <i>caregiver</i>.</p> <p>Il confronto appaiato delle differenze medie nei due bracci sarà effettuato attraverso le tecniche di <i>bootstrapping</i>. La stima dell'incertezza intorno al valore puntuale dell'ICER sarà effettuata attraverso metodi <i>bootstrap</i>. Le coppie di valori costo-efficacia ottenute con il <i>bootstrap</i> saranno usate per descrivere la curva di accettabilità.</p> <p>Per queste analisi saranno condotte anche analisi di sensibilità.</p> <p>Popolazione in studio</p> <p>Le seguenti popolazioni per le analisi sono previste nello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • popolazione arruolata (tutti i soggetti che hanno firmato il consenso informato); • popolazione nella fase di induzione (tutti i pazienti arruolati che hanno iniziato la fase di induzione); • popolazione <i>intention to treat</i> (tutti i soggetti randomizzati a RIT o ASCT); • popolazione eleggibile a ASCT (tutti i soggetti che al termine della fase di raccolta delle cellule staminali ha ottenuto una raccolta di cellule CD34⁺ sufficiente a procedere al consolidamento).
<p>DURATA DELLO STUDIO</p>	<p>La durata attesa dello studio per raggiungere l'obiettivo primario è di 5 anni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 anni di arruolamento • 2 anni di follow-up minimo dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente. <p>L'analisi intermedia (sul <i>primary endpoint</i>) sarà eseguita dopo circa due anni dall'inizio dell'arruolamento (n=150), quando ci si aspetta di osservare il fallimento di un terzo dei 105.</p>

Figura 1 DISEGNO DELLO STUDIO

Confronto tra radioimmunoterapia con Ibritumomab Tiuxetan marcato con Ittrio-90 (Zevalin®) e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) nei pazienti giovani (18-65 anni) con Linfoma Follicolare (LF) in recidiva: uno studio multicentrico di fase III.

