



## SINOSI

**Studio randomizzato, open-label, multicentrico, di fase III a 2 bracci di confronto dell'efficacia e della tollerabilità della variante intensificata 'dose-dense/dose-intense ABVD' (ABVD DD-DI) e un programma terapeutico con ABVD a dosi standard per 2 cicli e successivamente orientato in base alla risposta PET, come trattamento di prima linea di pazienti con Linfoma di Hodgkin classico (HL) in stadio avanzato**

**Study ID: FIL-Rouge**

**EudraCT number: 2016-002509-21**

### INVESTIGATOR SPONSOR

Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (FIL)

<b>STUDY CHAIRMEN</b>	Antonio Pinto, Napoli, Italy Armando Santoro, Rozzano (MI), Italy
<b>WRITING COMMITTEE AND SCIENTIFIC SUPPORT</b>	Gaetano Corazzelli, Napoli, Italy Francesca Ricci, Rozzano (MI), Italy Alessandro Pulsoni, Roma, Italy Alessandro Re, Brescia, Italy Maurizio Bonfichi, Pavia, Italy Caterina Patti, Palermo, Italy Barbara Botto, Torino, Italy Pier Luigi Zinzani, Bologna, Italy Umberto Ricardi, Torino, Italy Mario Levis, Torino, Italy Luigi Rigacci, Firenze, Italy Giovannino Ciccone, Torino, Italy Alberto Biggi, Cuneo, Italy Stefano Oliva, Bari, Italy

<b>REGISTRATION</b>	<a href="http://www.filinf.it">www.filinf.it</a>
<b>SAE REPORTING</b>	<a href="http://www.drugvigilance.filinf.it">www.drugvigilance.filinf.it</a>

**Versione and data della Sinossi: 1, 05 dicembre 2016**

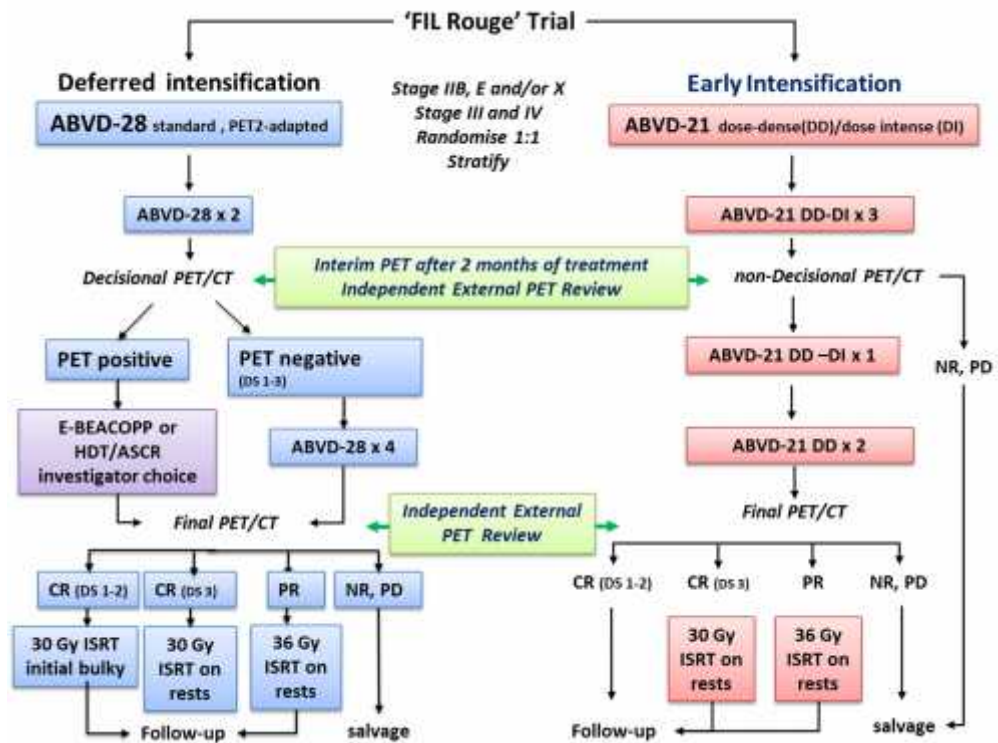
## 1. SINOSSI

<b>ID Studio</b>	FIL-Rouge
<b>N° Eudract</b>	2016-002509-21
<b>Titolo dello studio</b>	Studio randomizzato, open-label, multicentrico, di fase III a 2 bracci di confronto dell'efficacia e della tollerabilità della variante intensificata 'dose-dense/dose-intense ABVD' (ABVD DD-DI) e un programma terapeutico con ABVD a dosi standard per 2 cicli e successivamente orientato in base alla risposta PET, come trattamento di prima linea di pazienti con Linfoma di Hodgkin classico (HL) in stadio avanzato.
<b>Fase dello studio</b>	Randomizzato, open-label, multicentrico di fase III a 2 bracci
<b>Farmaci in sperimentazione</b>	Nessuno
<b>Versione del protocollo</b>	Versione 1, 05 dicembre 2016
<b>Razionale dello studio</b>	<p>Di recente alcuni studi di fase II hanno sperimentato la possibilità di utilizzare diverse varianti della terapia con ABVD, che prevedono un aumento di dosaggio della doxorubicina o una riduzione del periodo tra un ciclo e l'altro, oppure entrambi.</p> <p>Queste versioni intensificate hanno cercato di portare nel mondo dell'ABVD il concetto dell'intensificazione upfront diretta della terapia adottato dalla piattaforma del BEACOPP escalated, in accordo con il principio del "first-hit" e senza l'utilizzo di una strategia PET-oriented. Il BEACOPP ha permesso di ottenere una sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 anni superiore al 90%, ma il prezzo da pagare è quello di tossicità allarmanti e diffuse sia acute che a lungo termine. Il profilo di tossicità delle schedule intensificate di ABVD si è invece rivelato accettabile, mentre le risposte e la sopravvivenza sono migliori rispetto sia ai dati storici sull'ABVD che ai dati recentemente ottenuti dalle strategie di intensificazione con BEACOPP escalated o HDT-ASCR dopo 2 cicli di ABVD in pazienti PET2 positivi. Questi ultimi programmi di "intensificazione deferita" sono stati effettivamente in grado di salvare una grossa proporzione dei pazienti in cui veniva rilevata un'elevata attività metabolica dopo 2 cicli di terapia standard, migliorando la sopravvivenza totale e libera da progressione a 3 anni, malgrado la ricaduta di una proporzione notevole di pazienti, sia tra quelli PET2 positivi che tra i pazienti negativi alla PET dopo 2 ABVD.</p> <p>Se un confronto tra le piattaforme ABVD e BEACOPP può essere obsoleto nell'era dei farmaci innovativi, vale invece la pena di confrontare una intensificazione iniziale (diretta) o deferita (PET-guided) nello scenario del trattamento con ABVD. Da questo confronto ci si aspetta che in un futuro prossimo l'ABVD intensificato in prima linea migliori la performance della schedule standard e possa fornire una solida alternativa all'inclusione indiscriminata nei regimi terapeutici di costosi farmaci innovativi.</p>
<b>Obiettivi ed Endpoints dello studio</b>	<p><u>Obiettivi primari</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimostrare la superiorità della variante intensificata dell'ABVD (ABVD DD-DI, <i>braccio sperimentale</i>) su di un trattamento con ABVD standard response-adapted in base ad una PET precoce (<i>braccio di confronto</i>) in termini di malattia libera da progressione (PFS).</li> </ul> <p><u>Obiettivi secondari</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confrontare la schedula ABVD DD-DI (intensificazione upfront) e la strategia ABVD PET-adpated (intensificazione deferita) in termini di: attività anti-linfoma secondo la Lugano Classification; sopravvivenza globale; sicurezza (tossicità); qualità della vita; rapporto costi/benefici.</li> </ul> <p><u>Endpoint primario</u></p> <p>PFS, definita come l'intervallo di tempo dalla randomizzazione alla ripresa di malattia o alla morte per qualsiasi causa (valutata dopo almeno 3 anni di follow-up)</p> <p><u>Endpoint secondary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di remissioni complete (CR rate)</li> <li>• Tasso di risposta alla PET/CT dopo 2 mesi di trattamento</li> <li>• Sopravvivenza libera da eventi (EFS)</li> <li>• Sopravvivenza libera da malattia (DFS)</li> <li>• Sopravvivenza globale (OS)</li> <li>• Tossicità acuta seria</li> <li>• Tossicità polmonare e cardiaca acuta e a lungo termine</li> <li>• Tossicità a lungo termine di qualsiasi tipo, secondi tumori</li> <li>• Qualità di vita (QoL)</li> <li>• Rapporto costi/benefici</li> </ul>
<p><b>Disegno dello studio e flow chart</b></p>	<p>Lo studio è rivolto a pazienti affetti da linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (IIB-IV).</p> <p>Lo scopo dello studio è di confrontare l'efficacia di 2 diverse strategie di utilizzo dell'ABVD, la prima delle quali (<i>braccio di confronto</i>) basata su di un programma PET-oriented e la seconda invece (<i>braccio sperimentale</i>) basata su un'intensificazione della dose e su un accorciamento della durata del ciclo di somministrazione, indipendentemente dal risultato dell'interim PET.</p> <p>Nel <i>braccio di confronto</i> i pazienti ricevono 2 cicli di ABVD standard (ciclo di 28 giorni, ABVD-28) e vengono sottoposti a PET: quelli negativi alla PET-2 (score di Deauville 1-3) ricevono ulteriori 4 cicli di ABVD-28, per un totale di 6 cicli; i pazienti con PET-2 positiva (score di Deauville 4-5) vengono avviati ad una intensificazione posticipata con BEACOPP escalated o alte dosi + ASCT, secondo la pratica clinica del Centro.</p> <p>Nel <i>braccio sperimentale</i> i pazienti ricevono 3 cicli di dose-dense/dose-intense ABVD (ABVD DD-DI), vale a dire un ABVD modificato che prevede la somministrazione di 35 mg/m<sup>2</sup> (70 mg/m<sup>2</sup> per ciclo) di doxorubicina (inalterate le dosi degli altri farmaci della schedula) e un ciclo riaccurciato a 21 giorni per tutti e 4 i farmaci, con somministrazione della terapia nei giorni 1 e 11 di ogni ciclo. I pazienti in malattia stabile o progressione ad una rivalutazione intermedia PET/CT dopo il 3° ciclo vengono avviati a terapia di salvataggio a discrezione del curante; i pazienti che raggiungano almeno una risposta parziale vengono trattati con un ulteriore ciclo di ABVD DD-DI e 2 successivi cicli di dose-dense ABVD (ABVD DD), che prevede la somministrazione dei farmaci allo stesso dosaggio dell'ABVD standard (quindi anche doxorubicina a una dose di 25 mg/m<sup>2</sup>, pari a 50 mg/m<sup>2</sup> per ciclo, ma in cicli della durata di 21 giorni, con somministrazione dei farmaci i giorni 1 e 11).</p> <p>Nel <i>braccio di confronto</i> è prevista una radioterapia di consolidamento sulle sedi inizialmente bulky anche se negative alla PET (score di Deauville 1-2, 30 Gy), sulle sedi negative alla PET (score di Deauville 3, 30 Gy) e sulle sedi positive alla PET al termine della chemioterapia (score di Deauville 4-5, 36 Gy) anche se le lesioni residue non sono lesioni bulky. Nel <i>braccio sperimentale</i> la radioterapia di consolidamento verrà erogata solo sulle sedi positive alla PET al termine della chemioterapia, ma non è prevista sulle sedi inizialmente bulky; in particolare, 30 Gy nei pazienti con sedi negative alla PET (score di Deauville 3) e 36 Gy nei pazienti con sedi positive alla PET (score di Deauville 4-5) anche se le lesioni residue non</p>

sono lesioni bulky.

Le PET intermedie e le PET finali verranno riviste da un panel centrale di revisori.



La valutazione della risposta alla PET/CT dovrà essere eseguita utilizzando lo score di Deauville (DS) con scala a 5 punti, così come armonizzata con le definizioni IWG nella Classificazione di Lugano (Cheson et al. 2014)

<p><b>Durata dello studio</b></p>	<p>66 mesi in totale di cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 mesi per l'arruolamento dei pazienti (Gennaio 2017-Giugno 2019)</li> <li>- 6 mesi: durata del trattamento</li> <li>- 30 mesi: follow-up (Dicembre 2022)</li> </ul>
<p><b>Sample size</b></p>	<p>Dovranno essere arruolati un minimo di 500 pazienti (di cui 250 nel braccio di confronto e 250 nel braccio sperimentale)</p>
<p><b>Criteri di inclusione</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conferma istologica di HL classico</li> <li>• Pazienti vergini da precedenti trattamenti chemioterapici, di radioterapia o trattati con farmaci sperimentali per HL</li> <li>• Età 18-60 anni</li> <li>• Stadio IIB con coinvolgimento extranodale e/o bulky mediastinico, III e IV (Appendice A)</li> <li>• Presenza di almeno una lesione bidimensionale PET-avida</li> <li>• ECOG performance status <math>\leq 2</math> (Appendice B)</li> <li>• Adeguata funzionalità d'organo e midollo definita come segue: neutrofili <math>&gt;1,0 \times 10^9/L</math> e piastrine <math>&gt;75 \times 10^9/L</math></li> <li>• Adeguata funzionalità epatica (bilirubina totale <math>&lt;2</math> mg/dl in assenza di sindrome di Gilbert)</li> <li>• Aspartato amino-transferasi (AST/GOT) e alanina amino-transferasi (ALT/GPT) <math>&lt;3</math> volte il limite superiore normale</li> <li>• Adeguata funzionalità renale (creatinina nella norma o clearance della</li> </ul>

	<p>creatinina &gt;50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Appendice C)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di gravidanza per le donne in età fertile, anche se utilizzano adeguati metodi contraccettivi</li> <li>• Aspettativa di vita &gt;6 mesi.</li> <li>• Disponibilità del paziente ad essere seguito per tutte le fasi del trattamento chemioterapico e per il successivo follow-up</li> <li>• Consenso informato scritto</li> <li>• Accesso alla piattaforma PET-CT scans qualificata dalla FIL</li> </ul>
<b>Criteria di esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi di linfoma di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria (NLPHL)</li> <li>• Stadio clinico IIB senza coinvolgimento extranodale e/o bulky mediastinico</li> <li>• Precedente trattamento con chemioterapia o radioterapia</li> <li>• Donne incinta o in allattamento</li> <li>• Ipertensione, aritmia cardiaca, disordini di conduzione, ipertrofia ventricolare sinistra o frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) 50% in ecocardiogramma, cardiopatia ischemica.</li> <li>• Intervallo QTcF anormalmente prolungato (&gt; 450 msec negli uomini e &gt; 470 msec nelle donne)</li> <li>• Test sulla Capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e/o volume espiratorio forzato (FEV1) &lt;50% del previsto</li> <li>• Nota malattia cerebrale o delle meningi (LH o altra eziologia)</li> <li>• Anamnesi di neoplasia pregressa, ad eccezione di pazienti in remissione complete da almeno 5 anni. Le eccezioni riguardano il carcinoma delle cellule basali della cute, il carcinoma della cute a cellule squamose, il carcinoma in situ della cervice uterina, il carcinoma in situ della mammella, il carcinoma prostatico in TNM stadio T1a o T1b.</li> <li>• Malattia infettiva non controllata</li> <li>• Infezione da HIV nota o infezione attiva da virus dell'epatite di tipo A, B o C</li> <li>• Diabete mellito difficilmente controllabile con adeguata terapia insulinica</li> <li>• Rifiuto all'adozione di adeguate misure contraccettive</li> <li>• Qualsiasi condizione medica o psichiatrica che potrebbe, a giudizio dello sperimentatore, potenzialmente interferire con la corretta e complete somministrazione del trattamento</li> </ul>
<b>Trattamento in studio</b>	<p>Lo studio si prefigge di confrontare l'efficacia di 2 diverse strategie di utilizzo dell'ABVD, la prima delle quali (<i>braccio di confronto</i>) basata su di un programma PET-oriented e la seconda invece (<i>braccio sperimentale</i>) basata su un'intensificazione della dose e su un accorciamento della durata del ciclo di somministrazione, indipendentemente dal risultato della interim PET.</p> <p>La procedura di randomizzazione verrà sviluppata centralmente utilizzando sequenze di blocchi di dimensione variabile, con un rapporto di 1:1 tra i 2 bracci di trattamento. Il processo di allocazione del paziente nell'uno o nell'altro braccio realizzato via web in modo che la sequenza di allocazione sia completamente nascosta allo sperimentatore, sarà stratificato in base allo stadio della malattia (II vs III-IV), età del paziente (&lt;45 anni vs 45 anni), presenza di malattia bulky, Indice Prognostico Internazionale (IPS&lt;3 vs IPS 3), tipo di intensificazione deferita scelto dal centro (terapia convenzionale vs HDT/ASCT).</p> <p>La FDG-PET/TAC intermedia è prevista dopo 2 mesi di trattamento (cioè dopo 2 cicli di ABVD-28 nel <i>braccio di confronto</i> e dopo 3 cicli di ABVD-21 DD-DI nel <i>braccio sperimentale</i>) e avrà un valore decisionale per orientare il trattamento successivo solamente nel <i>braccio di confronto</i>.</p>

	<p>Più in dettaglio:</p> <p>Nel <i>braccio di confronto</i> i pazienti riceveranno inizialmente due cicli di ABVD standard (ABVD-28, gg 1, 15) e proseguiranno il trattamento sulla base del risultato della PET/TAC intermedia: quelli con PET-2 negativa (DS 1-3) riceveranno ulteriori 4 cicli di ABVD standard, mentre quelli con PET-2 positiva (DS 4-5) verranno avviati ad un trattamento intensificato con escalated BEACOPP o alle alte dosi+ASCT a seconda della preferenza del Centro. Al completamento del trattamento i pazienti verranno valutati per la risposta in base alla classificazione di Lugano (Cheson, et al 2014), confrontando la PET/TAC finale con quella eseguita al baseline, indipendentemente dal fatto di avere ricevuto 6 cicli di ABVD standard o 2 cicli di ABVD standard + intensificazione con BEACOPP escalated o HDT/ASCT. I pazienti con malattia stabile o progressione verranno avviati ad un programma di salvataggio. Quelli che abbiano ottenuto almeno una PR alla fine del trattamento verranno consolidati con 30 Gy ISRT sulle localizzazioni inizialmente bulky e con 30-36 Gy ISRT sulle zone focali positive alla PET con almeno un DS 3.</p> <p>Nel <i>braccio sperimentale</i> i pazienti riceveranno dal ciclo 1 al ciclo 4 dose-dense/dose-intense ABVD (ABVD DD-DI: interciclo 21 giorni, con somministrazione i giorni 1 e 11; doxorubicina 35 mg/m<sup>2</sup> i giorni 1 e 11) e per i cicli 5 e 6 dose-dense ABVD (ABVD DD: interciclo 21 giorni; con somministrazione i giorni 1 e 11; dose convenzionale di doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> i giorni 1 e 11).</p> <p>Il trattamento nel <i>braccio sperimentale</i> è indipendente dal risultato dell'interim PET: i pazienti però che, secondo i criteri della Classificazione di Lugano, risulteranno non avere risposto o in progressione di malattia all'interim PET (cioè quelli con DS 4-5, senza modifiche significative nell'uptake o con un aumentato uptake rispetto alla PET basale e/o nuove sedi di uptake compatibili con la presenza di malattia) verranno avviati a terapia di salvataggio.</p> <p>Quelli che abbiano ottenuto almeno una PR alla fine del trattamento verranno consolidati con 30-36 Gy ISRT sulle zone focali positive alla PET con almeno un DS 3.</p> <p>La durata prevista della terapia è di 18 settimane (cioè 4,5 mesi) nel <i>braccio sperimentale</i> (ABVD DD-DI) e di 24 settimane (circa 6 mesi) nel <i>braccio di confronto</i> (ABVD standard) ed è prevista per tutti i pazienti che completano il trattamento, senza modifiche nei pazienti PET-2 positivi.</p>
<p><b>Piano di radioterapia</b></p>	<p>La radioterapia di consolidamento è intesa come una ISRT con radiazione dei volumi definita secondo le linee guida ILROG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Braccio di confronto</i>: 30 Gy ISRT verrà erogata in frazioni giornaliere di 2.0 Gy, 5 volte a settimana, al termine della chemioterapia ai pazienti in RC con score finale DS=1-2 sulle sedi inizialmente bulky; 30 Gy ISRT verrà erogata ai pazienti in RC con score DS=3 sulle sedi di persistente uptake focale alla PET; 36 Gy ISRT verrà erogata ai pazienti con score DS=4-5 sulle sedi di persistente uptake focale alla PET (a seguito di una revisione centrale dopo chemioterapia)</li> <li>• <i>Braccio sperimentale</i>: 30 Gy ISRT verrà erogata in frazioni giornaliere di 2.0 Gy, 5 volte a settimana, al termine della chemioterapia ai pazienti in RC con score finale DS=3 sulle sedi di persistente uptake focale alla PET; 36 Gy ISRT verrà erogata ai pazienti con score DS=4-5 sulle sedi di persistente uptake focale alla PET (a seguito di una revisione centrale dopo chemioterapia).</li> </ul> <p>Per ottimizzare le pratiche relative alla conduzione della RT in termini di simulazione, pianificazione e distribuzione, verranno fornite indicazioni precise.</p> <p>La commissione RT della FIL implementerà delle procedure di Quality Assurance</p>

	per controllare eventuali violazioni (maggiori e minori) al protocollo.			
<b>Stadiazione, criteri di valutazione e revisione della PET e criteri di risposta</b>	<p>La stadiazione anatomica sarà condotta secondo le raccomandazioni per la valutazione iniziale e la rivalutazione del <i>Revised Staging System for Primary Nodal Lymphoma</i> dettagliato nella recente Classificazione di Lugano. L'esame PET/TAC sarà l'esame strumentale fondamentale su cui basarsi e l'uptake focale delle sedi nodali ed extranodali compatibili con sedi di linfoma in accordo alla loro distribuzione e/o alle caratteristiche in TAC verrà considerato localizzazione di linfoma; lo stesso vale per milza, fegato, osso (scheletro), tiroide e così via. La malattia bulky verrà definita in accordo alla recente Classificazione di Lugano, vale a dire una massa nodale singola di 10 cm o maggiore di 1/3 del diametro transtoracico in TAC in corrispondenza di qualsiasi vertebra toracica, diversamente da aggregazioni multiple di linfonodi.</p> <p>Lo studio prevede una revisione centralizzata sia della PET/TAC intermedia che di quella finale ad opera di un panel di medici nucleari all'oscuro del braccio di randomizzazione. La revisione intermedia è prevista dopo 2 cicli di ABVD-28 nel <i>braccio di confronto</i> e dopo 3 cicli di ABVD-21 DD-DI nel <i>braccio sperimentale</i>. La revisione finale è prevista al termine del trattamento per entrambi i bracci. La risposta verrà definita secondo i criteri della Classificazione di Lugano. La revisione finale è necessaria per avere la garanzia che il paziente venga avviato alla corretta terapia di consolidamento (follow-up, radioterapia o salvataggio).</p> <p>Gli studi PET/TAC, sia intermedio che finale, andranno caricati via Internet sulla piattaforma WIDEN (WEB-Based Imaging Diagnosis by Expert Network) in formato DICOM insieme allo studio PET/TAC di base. La piattaforma WIDEN è stata adottata per la revisione PET/TAC in precedenti studi della FIL e si è dimostrata strumento valido e utile per lo scambio di immagini PET e capace di fornire in tempi brevissimi il risultato della revisione, codificata tramite la scala a 5 punti di Deauville recentemente incorporata nei criteri di risposta definiti dalla Classificazione di Lugano.</p>			
	<b>Analisi centralizzate</b>	<b>ESAME</b>	<b>APPENDICE</b>	<b>RICHIESTA</b>
PET-scan		Appendice L	Mandatorio	Centralizzazione delle PET/CT intermedie e finali per entrambi i bracci per la valutazione della risposta secondo la Classificazione di Lugano 2014 e per l'allocatione dei pazienti ad una eventuale radioterapia di consolidamento.

<p><b>Considerazioni statistiche</b></p>	<p>L'obiettivo primario dello studio è quello di dimostrare la superiorità della variante intensificata dell'ABVD (ABVD DD-DI) su di un trattamento con ABVD standard response-adapted in base ad una PET precoce in termini di PFS.</p> <p>La procedura di randomizzazione avverrà con un rapporto di 1:1 tra i 2 bracci di trattamento.</p> <p>Per il braccio di confronto (intensificazione deferita PET-oriented) si è assunta una PFS a 3 anni del 75% sulla base dei risultati dello studio FIL HD0801 recentemente chiuso. Per il braccio sperimentale (intensificazione upfront) ci si aspetta un incremento di almeno il 10%, corrispondente ad una PFS a 3 anni di almeno 85%.</p> <p>Considerando i seguenti vincoli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) arruolamento uniforme di 30 mesi,</li> <li>b) follow-up minimo di 30 mesi,</li> <li>c) potenza dell'85% (errore beta 0.15),</li> <li>d) errore alfa 0.05 (a 2 code) ,</li> <li>e) drop-out non superiore al 5%,</li> </ul> <p>è richiesto un minimo di 250 pazienti per braccio (500 pazienti in totale, con un numero totale di eventi di 110), per confermare l'ipotizzato aumento del 10% della PFS a 3 anni del braccio sperimentale rispetto al riferimento, corrispondente ad un Hazard Ratio (HR) pari a 0.56.</p> <p>È prevista un'analisi ad interim di efficacia alla registrazione del 33% degli eventi totali attesi (n=37, passati circa 28 mesi dall'inizio dell'arruolamento).</p> <p>L'interim analisi sarà eseguita mediante l'analisi sequenziale proposta da Lan-DeMets secondo il metodo di O'Brien – Fleming, basata sul log-rank test. L'ipotesi nulla verrà rifiutata se all'interim analisi il log-rank test supererà il valore critico di 3.416 (p&lt;0.0001).</p> <p>Le analisi intermedie di valutazione della sicurezza dei trattamenti verranno eseguite da un Data Safety Monitoring Committee Indipendente (IDSMC) senza vincoli statistici prespecificati. La tossicità verrà rigorosamente monitorata sia durante i cicli di ABVD che durante il trattamento di salvataggio. La decisione di un'eventuale chiusura prematura dello studio si baserà sia sull'entità della frequenza che della severità degli eventi avversi.</p>
--	--