

<b>Titolo</b>	Trapianto autologo dopo terapia di induzione con Rituximab/Ibrutinib/Ara-c nel linfoma mantellare generalizzato – uno studio randomizzato dell'European MCL Network
<b>Titolo breve</b>	<b>TRIANGLE</b>
<b>Eudract N°</b>	<b>2014-001363-12</b>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>Studio internazionale di fase III, randomizzato in tre bracci a gruppi paralleli, in aperto, che confronta sei cicli alternati di R-CHOP/R-DHAP (un ciclo ogni 21 giorni) seguiti da trapianto autologo (ASCT) versus la combinazione con ibrutinib in induzione e mantenimento (2 anni) o il braccio sperimentale senza trapianto.</p> <p><b>Diagramma dello Studio (Figure 1 e 2)</b></p>
<b>Numero di pazienti</b>	Fino a 870 pazienti
<b>Numero di centri</b>	Fino a 250 centri a livello internazionale
<b>Popolazione in studio</b>	Pazienti naïve al trattamento, affetti da linfoma mantellare (MCL)
<b>Durata dello studio</b>	La massima durata dello studio sarà di 10 anni con al massimo 5 anni per l'arruolamento. Lo studio può terminare prima in base al risultato delle analisi ad interim pianificate.
<b>Durata della partecipazione allo studio per ciascun paziente</b>	La massima durata della partecipazione allo studio per ciascun paziente sarà di 10 anni (18 settimane di terapia di induzione, 6 settimane per il trapianto, 2 anni di mantenimento con ibrutinib, osservazione fino alla progressione e follow up fino alla fine dello studio)
<b>Medicinale in fase di sperimentazione</b>	<p>Nome commerciale: Imbruvica</p> <p>Sostanza: Ibrutinib</p> <p>Ditta produttrice: Janssen Research &amp; Development, LLC (JRD) and Pharnacyclics LLC.</p>
<b>Criteri di inclusione</b>	<p>Tutti i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi istologicamente confermata di MCL secondo il sistema di classificazione WHO</li> <li>• Idoneità per la terapia ad alte dosi contenente alte dosi di Ara-C</li> <li>• Stadio II-IV (Ann Arbor)</li> <li>• Età <math>\geq 18</math> anni e <math>\leq 65</math></li> <li>• MCL non precedentemente trattato</li> <li>• Almeno 1 lesione misurabile; in caso di sola infiltrazione midollare, la biopsia e l'aspirato del midollo saranno obbligatorie ad ogni fase di stadiazione</li> <li>• Performance status secondo ECOG/WHO <math>\leq 2</math></li> <li>• I seguenti valori di laboratorio alla fase di screening (a meno che correlate al MCL):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conta assoluta dei neutrofili (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Piastrine <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Transaminasi (AST and ALT) <math>\leq 3</math> x limite superiore della norma (ULN)</li> <li>- Bilirubina totale <math>\leq 2</math> x ULN (a meno che dovuta a Malattia di Meulengracht [Sindrome di Gilbert-Meulengracht])</li> <li>- Creatinina <math>\leq 2</math> mg/dL o clearance della creatinina <math>\geq 50</math> mL/min</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso informato scritto ottenuto secondo GCP ICH/EU e normative nazionali</li> <li>• Uomini sessualmente attivi e donne in età fertile devono acconsentire a utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci (contraccettivi orali combinati che utilizzano due ormoni, impianti contraccettivi, iniettabili, dispositivi intrauterini, partner sterilizzato) insieme a un metodo di barriera (preservativo, diaframma, cappuccio cervicale) nel corso dello studio e fino a 90 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio.</li> </ul>
<p><b>Criteri di esclusione</b></p>	<p>Tutti i pazienti che rispondono ad uno dei seguenti criteri saranno esclusi dallo studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgia maggiore nei 28 giorni precedenti la randomizzazione</li> <li>• Trattamento anticoagulante con warfarin o antagonista competitivo della vitamina K (es. fenprocumone).</li> <li>• Storia di ictus o emorragia cerebrale nei 6 mesi precedenti la randomizzazione</li> <li>• Trattamento con potenti inibitori di CYP3A4/5</li> <li>• Qualsiasi malattia pericolosa per la vita, condizione medica o disfunzione d'organo che, a parere dello sperimentatore, potrebbe rappresentare un rischio per il paziente, interferire con l'assorbimento o il metabolismo dell'ibrutinib, o compromettere i risultati dello studio</li> <li>• Pazienti vaccinati con vaccini vivi attenuati nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione</li> <li>• Coinvolgimento noto del sistema nervoso centrale (SNC)</li> <li>• Ipersensibilità clinicamente significativa (es. reazioni anafilattiche o anafilattoide all'ibrutinib o agli eccipienti presenti nella sua formulazione)</li> <li>• Nota ipersensibilità all'anticorpo umano antimurino (HAMA) e agli anticorpi murini</li> <li>• Precedentemente trattamento per il linfoma con radioterapia, farmaci citostatici, anticorpo anti-CD20 o interferone eccetto la terapia di prefase indicata dal protocollo</li> <li>• Malattia seria concomitante che può interferire con una regolare terapia così come previsto dal protocollo di studio:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiaca (Malattia cardiovascolare clinicamente significativa quale aritmia incontrollata o sintomatica, insufficienza cardiaca congestizia o infarto miocardico entro 6 mesi dallo screening, o qualsiasi malattia cardiaca di Classe 3 (moderata) o 4 (severa) secondo la classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) o la frazione di eiezione (LVEF) più bassa del limite inferiore del range di normalità (LLN)</li> <li>- Polmonare (es. malattia polmonare cronica con ipossia)</li> <li>- Endocrinologica (es. diabete mellito severo, non sufficientemente controllato)</li> <li>- Insufficienza renale (a meno che causata dal linfoma): creatinina &gt; 2 volte il limite superiore normale o clearance della creatinina &lt; 50 mL/min</li> <li>- Alterazione della funzionalità epatica (a meno che causata dal linfoma): transaminasi &gt; 3 volte il limite superiore normale o bilirubina &gt; 2,0 mg/dl (tranne se dovuta a Morbo di Meulengracht [Sindrome di Gilbert-Meulengracht])</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con infezione attiva da epatite B o C o nota sierologia positiva per virus dell'immunodeficienza umana (HIV)</li> <li>• Precedente trapianto d'organo, midollo o cellule staminali da sangue periferico</li> <li>• Altri tumori maligni in atto o in anamnesi nei 3 anni precedenti ad eccezione di carcinoma cutaneo basocellulare o carcinoma in situ della cervice</li> <li>• Gravidanza o allattamento</li> <li>• Qualsiasi condizione psicologica, familiare, sociale o geografica potenzialmente in grado di ostacolare il rispetto del protocollo di studio e del programma di follow up</li> <li>• Soggetti incapaci di fornire il consenso informato</li> <li>• Soggetti privi di capacità legale che non sono in grado di comprendere la natura, lo scopo, il significato e le conseguenze di questo studio clinico</li> <li>• Partecipazione ad altri protocolli clinici nei 30 giorni precedenti la randomizzazione in questo studio</li> </ul>
<p><b>Razionale scientifico</b></p>	<p>Secondo le attuali linee guida europee (Dreyling, Ann Oncol 2014), la terapia standard nei pazienti giovani con linfoma mantellare è un trattamento intensificato con immunochemioterapia di induzione contenente citarabina seguita da trapianto autologo (Hermine, ICML 2013). L'Ibrutinib ha recentemente dimostrato impressionanti dati di efficacia nell'MCL recidivato insieme ad una tollerabilità piuttosto favorevole (Wang, NEJM 2013).</p> <p>Sulla base di queste premesse, il nostro studio sfida l'attuale trattamento standard e si propone di rispondere alla domanda se l'aggiunta di ibrutinib (braccio A+I) alla terapia convenzionale (braccio di controllo A) determina un risultato clinico superiore. Inoltre, indaghiamo se l'ASCT, che a volte è intralciato da tossicità a breve e lungo termine, è ancora superiore al (speriamo molto meglio tollerato) trattamento convenzionale senza ASCT e con l'aggiunta di ibrutinib in induzione e mantenimento (per due anni, braccio I).</p> <p>Poiché finora i soli dati in combinazione disponibili sono quelli con R-CHOP, l'ibrutinib viene utilizzato solo con tale associazione.</p> <p>E' prevista una iniziale fase di safety run-in di 50 pazienti che saranno strettamente monitorati per le tossicità osservate durante l'induzione. L'analisi della malattia minima residua (MRD) giocherà un ruolo decisivo nell'identificare specifiche sottopopolazioni di pazienti particolarmente responsivi ad una delle tre strategie terapeutiche.</p> <p>In base allo studio LyMa che ha recentemente completato la sua fase di arruolamento, il mantenimento con rituximab può essere aggiunto a tutti e tre i bracci secondo le linee guida nazionali.</p>
<p><b>Obiettivi ed Endpoint</b></p>	<p><b><u>Obiettivo primario:</u></b>          Stabilire quale dei tre bracci di trattamento, R-CHOP/R-DHAP seguito da ASCT (braccio di controllo A), R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP seguito da ASCT e mantenimento con ibrutinib (braccio sperimentale A+I) e R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP seguito da mantenimento con ibrutinib (braccio sperimentale I) sarà il futuro trattamento standard, sulla base della sopravvivenza libera da fallimento (FFS) valutata dallo sperimentatore.</p> <p><b><u>Endpoint Primario:</u></b>          FFS definita come il tempo trascorso dall'inizio del trattamento fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: malattia stabile alla fine</p>

	<p>dell'immunochemioterapia, progressione, o decesso per qualsiasi causa.</p> <p><b><u>Obiettivi Secondari:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Confrontare l'efficacia dei tre bracci di trattamento in termini di endpoint secondari di efficacia.</li><li>• Determinare la sicurezza e la tollerabilità dell'ibrutinib durante l'immunochemioterapia ed il mantenimento e confrontare il profilo di sicurezza dei tre bracci di trattamento in termini di endpoint secondari di tossicità.</li></ul> <p><b><u>Endpoint Secondari di Efficacia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sopravvivenza globale (OS).</li><li>• Sopravvivenza libera da progressione (PFS) dalla randomizzazione, dalla fine della immunochemioterapia di induzione nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa (CR) o parziale (PR), e dalla sesta settimana dopo la valutazione di fine induzione (al mese 6).</li><li>• Risposta globale e tasso di CR alla valutazione intermedia, alla fine dell'induzione e 3 mesi dopo la fine dell'immunochemioterapia di induzione (al mese 6).</li><li>• Tasso di conversione da PR a CR durante il follow-up dopo la fine dell'induzione.</li></ul> <p><b><u>Endpoint Secondari di Tossicità:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tasso di eventi avversi (AEs), eventi avversi seri (SAEs) e sospette inaspettate reazioni avverse serie (SUSARs) classificati secondo i National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE), versione 4.03, durante l'induzione e il follow up.</li><li>• Tasso di incidenza cumulativa di secondi tumori primari (SPMs).</li></ul> <p><b><u>Obiettivi Esploratori:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Confrontare la fattibilità dell'ASCT nel braccio A+I con quella del braccio A.</li><li>• Confrontare la MRD dei tre gruppi di trattamento.</li><li>• Determinare l'impatto dell'ibrutinib sulla MRD durante la terapia di induzione e di mantenimento.</li><li>• Determinare il valore prognostico della MRD.</li><li>• Determinare il valore prognostico della tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossi-glucosio (18F-FDG-PET).</li><li>• Determinare i fattori predittivi e prognostici sia clinici che biologici.</li><li>• Determinare il ruolo della irradiazione corporea totale (TBI) come regime di condizionamento nell'ASCT.</li></ul> <p><b><u>Endpoint Esploratori:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tasso di successo della mobilizzazione delle cellule staminali definito come la separazione di almeno <math>2 \times 10^6</math> cellule CD34- positive, incluso il back-up.</li><li>• Tasso di remissione molecolare (pazienti MRD-negativi) alla rivalutazione intermedia, alla fine dell'induzione e alle rivalutazioni durante il follow up nei pazienti in remissione dopo la fine della terapia di induzione.</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo alla remissione molecolare dall'inizio della terapia.</li> <li>• Tempo alla recidiva molecolare per i pazienti in remissione clinica e molecolare dopo la fine dell'induzione.</li> <li>• Malattia residua (RD) nei pazienti FDG-PET negativi o positivi dopo induzione e ASCT.</li> </ul> <p><b><i>Gli obiettivi esploratori potranno essere valutati solo in un subset di pazienti in base agli standard locali e alle risorse.</i></b></p>
<p><b>Piano Terapeutico, Frequenza, Dosaggio e Via di Somministrazione</b></p>	
<p><b>BRACCIO A: Trattamento Standard</b>  <b>Terapia di induzione con 3 cicli di R-CHOP alternati a 3 cicli di R-DHAP seguiti da ASCT (THAM or BEAM)</b></p>	
<p><b>Induzione:</b> 3 cicli di R-CHOP alternati a 3 cicli di R-DHAP</p>	
<p><u>R-CHOP (cicli 1, 3, 5):</u></p> <p>Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> D0 o 1 IV  Ciclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup> D1 IV  Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1 IV  Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup>(max 2 mg) D1 IV  Predniso(lo)ne 100 mg D1-5 PO</p>	<p><u>R-DHAP (cicli 2, 4, 6):</u></p> <p>Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> D0 or 1 IV  Desametasone 40 mg D1-4 PO o IV  Ara-C 2x 2 g/m<sup>2</sup> q12h D2 IV 3h  Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> D1 IV 24h  (in alternativa Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup>) D1 IV  G-CSF 5 µg/kg D6 SC*</p>
<p>*Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di una conta dei leucociti &gt; 2.5 x 10<sup>9</sup>/L.  In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.</p>	
<p><b>Aferesi delle cellule staminali dopo l'ultimo ciclo di R-DHAP.</b></p>	
<p><b>Condizionamento pre-trapianto (entro due settimane dalla visita di fine induzione)</b>  THAM o BEAM, stratificati per sito prima dell'attivazione dello studio al sito stesso.</p>	
<p><u>THAM:</u></p> <p>TBI 10 Gy da D -7 a -5  Ara-C 2x 1,5 g/m<sup>2</sup> q12h D -4, -3 IV 30 min  Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> D -2 IV 1h</p>	
<p>o</p>	
<p><u>BEAM:</u></p> <p>BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> D -7 IV 1h  Etoposide 2x 100 mg/m<sup>2</sup> q12h da D -6 a -3 IV 1h  Citarabina 2x 200 mg/m<sup>2</sup> q12h da D -6 a -3 IV 30 min  Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> D -2 IV 1h</p>	
<p>In alcuni centri la BCNU può essere difficile da reperire. Al contrario, TEAM (Tiotepa 5 mg/kg due volte al giorno al D -7) può essere considerato come alternativa sulla base del confronto retrospettivo condotto dall'EBMT.</p>	

Il mantenimento con Rituximab può essere aggiunto a tutti e tre i bracci dello studio a seconda delle linee guida nazionali.

### Braccio Sperimentale A + I

**Terapia di induzione con 3 cicli di R-CHOP + Ibrutinib alternati a 3 cicli di R-DHAP seguiti da ASCT (THAM or BEAM) e da 2 anni di mantenimento con Ibrutinib**

**Induzione:** 3 cicli di R-CHOP alternati a 3 cicli di R-DHAP ogni 21 giorni, più Ibrutinib orale ai cicli 1, 3, 5 nei giorni 1-19

Dal momento che non ci sono dati circa la combinazione di Ibrutinib con R-DHAP, l'Ibrutinib verrà somministrato solo nei cicli 1, 3, 5 in combinazione con R-CHOP.

#### R-CHOP (cicli 1,3,5):

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	D0 o 1 IV
Ciclofosfamide 750 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV
Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV
Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	D1 IV
Predniso(lo)ne 100 mg	D1-5 PO
Ibrutinib 560 mg	D1-19 PO

#### R-DHAP (cicli 2,4,6):

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	D0 or 1 IV
Desametasone 40 mg	D1-4 PO o IV
Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> q12h	D2 IV 3h
Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV 24h
(in alternativa Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> )	D1 IV
G-CSF 5 µg/kg	D6 SC*

\*Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di una conta dei leucociti > 2.5 x 10<sup>9</sup>/L.

In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.

#### **Aferesi delle cellule staminali dopo l'ultimo ciclo di R-DHAP.**

#### **Condizionamento pre-trapianto (entro due settimane dalla visita di fine induzione)**

THAM o BEAM, stratificati per sito prima dell'attivazione dello studio al sito stesso.

#### THAM:

TBI 10 Gy	da D -7 a -5
Ara-C 2x 1,5 g/m <sup>2</sup> q12h	D -4, -3 IV 30 min
Melfalan 140 mg/m <sup>2</sup>	D -2 IV 1h

o

#### BEAM:

BCNU 300 mg/m <sup>2</sup>	D -7 IV 1h
Etoposide 2x 100 mg/m <sup>2</sup> q12h	da D -6 a -3 IV 1h
Citarabina 2x 200 mg/m <sup>2</sup> q12h	da D -6 a -3 IV 30 min
Melfalan 140 mg/m <sup>2</sup>	D -2 IV 1h

In alcuni centri la BCNU può essere difficile da reperire. Al contrario, TEAM (Tiotepa 5 mg/kg due volte al giorno al D -7) può essere considerato come alternativa sulla base del confronto retrospettivo condotto dall'EBMT.

**Mantenimento con Ibrutinib:** Ibrutinib 560 mg (al giorno, per via orale), per 2 anni (vedi sopra)

Il mantenimento con Rituximab può essere aggiunto a tutti e tre i bracci dello studio a seconda delle linee guida nazionali.

### **Braccio Sperimentale I**

**Terapia di induzione con 3 cicli di R-CHOP + Ibrutinib alternati a 3 cicli di R-DHAP seguiti da 2 anni di mantenimento con Ibrutinib**

**Induzione:** 3 cicli di R-CHOP alternati a 3 cicli di R-DHAP ogni 21 giorni, più Ibrutinib orale ai cicli 1, 3, 5 nei giorni 1-19

Dal momento che non ci sono dati circa la combinazione di Ibrutinib con R-DHAP, l'Ibrutinib verrà somministrato solo nei cicli 1, 3, 5 in combinazione con R-CHOP.

#### R-CHOP (cicli 1,3,5):

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	D0 o 1 IV
Ciclofosfamide 750 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV
Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV
Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	D1 IV
Predniso(lo)ne 100 mg	D1-5 PO
Ibrutinib 560 mg	D1-19 PO

#### R-DHAP (cicli 2,4,6):

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	D0 or 1 IV
Desametasone 40 mg	D1-4 PO o IV
Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> q12h	D2 IV 3h
Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup>	D1 IV 24h
(in alternativa Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> )	D1 IV
G-CSF 5 µg/kg	D6 SC*

\*Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di una conta dei leucociti > 2.5 x 10<sup>9</sup>/L.

In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.

**Dal momento che in questo braccio non viene effettuato l'ASCT, l'aferesi delle cellule staminali non è prevista, ma può essere eseguita in accordo alla pratica locale.**

**Mantenimento con Ibrutinib:** Ibrutinib 560 mg (al giorno, per via orale), per 2 anni, vedi sopra

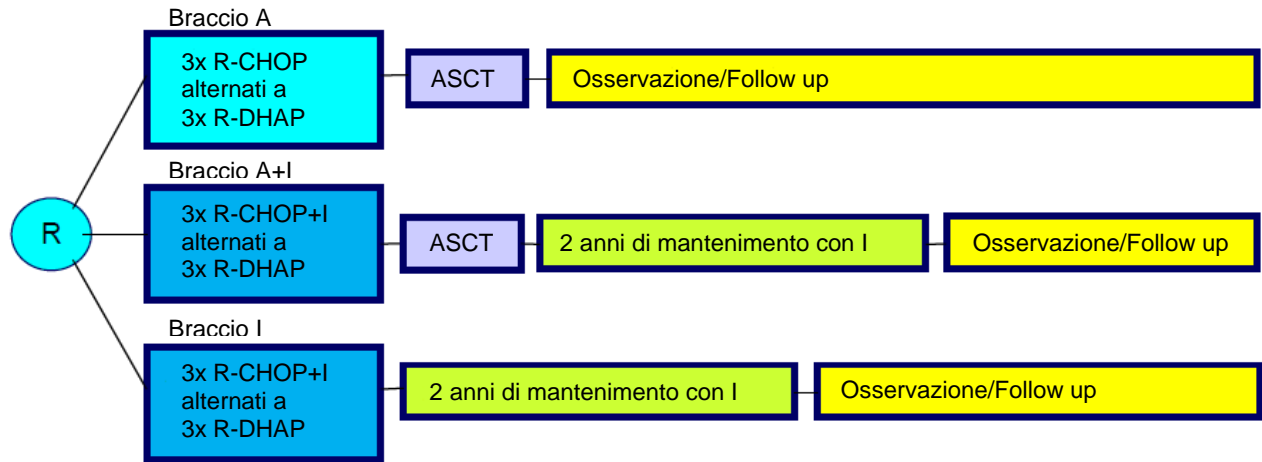
Il mantenimento con Rituximab può essere aggiunto a tutti e tre i bracci dello studio a seconda delle linee guida nazionali.

<p><b>Gestione dei dati</b></p>	<p>Tutti i dati verranno inseriti in una CRF elettronica da personale del team locale dello studio tramite un accesso internet protetto.</p>												
<p><b>Valutazioni di:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Efficacia</b></li> <li>- <b>Sicurezza</b></li> </ul>	<p>Valutazione della risposta intermedia (dopo 4 cicli), a fine induzione, 6 settimane dopo la visita di fine induzione, poi ogni 6 mesi per 2 anni e successivamente annualmente fino alla progressione.</p> <p>Durante la fase di safety run-in 50 pazienti verranno strettamente monitorati. Se non verrà osservata nessuna tossicità inattesa i pazienti successivi saranno monitorati solo per il consenso informato, le tossicità di grado III/IV, i SAEs e lo stato di remissione.</p>												
<p><b>Metodi statistici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Test statistici</b></li> </ul>	<p>Verranno effettuati tre confronti multipli, mediante long-rank test ad una coda sulla FFS. Le analisi saranno eseguite relativamente all'intenzione di trattamento (intention to treat, ITT).</p> <p>Le ipotesi sono le seguenti:</p> <table border="1" data-bbox="555 808 1412 936"> <thead> <tr> <th><b>Confronto tra FFS</b></th> <th><b>Ipotesi Nulla</b></th> <th><b>Ipotesi Alternativa</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A vs. I</b></td> <td>A non è superiore ad I</td> <td>A è superiore a I</td> </tr> <tr> <td><b>A+I vs. A</b></td> <td>A+I non è superiore ad A</td> <td>A+I è superiore ad A</td> </tr> <tr> <td><b>A+I vs. I</b></td> <td>A+I non è superiore ad I</td> <td>A+I è superiore ad I</td> </tr> </tbody> </table> <p>Per ciascun test appaiato è stato imposto un livello di significatività pari a 0.05/3, così da mantenere un livello di significatività globale del 5% (correzione di Bonferroni per confronti multipli).</p> <p>Lo studio è stato potenziato per poter dimostrare una superiorità del braccio A rispetto al braccio I del 16% in termini di FFS a 5 anni (64.8% vs. 48.5%, hazard ratio 0.60) con una probabilità del 95%. Queste differenze sono basate sul presupposto clinico che solo un robusto beneficio clinico (differenza in FFS a 5 anni &gt; 15%) può giustificare l'utilizzo di un consolidamento mieloablativo con potenziali tossicità tardive. E' stato inoltre pianificato di rilevare una superiorità di A+I rispetto ad A e di A+I rispetto a I del 12% sempre in termini di FFS a 5 anni (77.1% vs. 64.8%, hazard ratio 0.60) con una probabilità del 90% per ciascuna ipotesi.</p>	<b>Confronto tra FFS</b>	<b>Ipotesi Nulla</b>	<b>Ipotesi Alternativa</b>	<b>A vs. I</b>	A non è superiore ad I	A è superiore a I	<b>A+I vs. A</b>	A+I non è superiore ad A	A+I è superiore ad A	<b>A+I vs. I</b>	A+I non è superiore ad I	A+I è superiore ad I
<b>Confronto tra FFS</b>	<b>Ipotesi Nulla</b>	<b>Ipotesi Alternativa</b>											
<b>A vs. I</b>	A non è superiore ad I	A è superiore a I											
<b>A+I vs. A</b>	A+I non è superiore ad A	A+I è superiore ad A											
<b>A+I vs. I</b>	A+I non è superiore ad I	A+I è superiore ad I											
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Analisi ad interim e regole d'interruzione anticipata</b></li> </ul>	<p>Per ogni confronto appaiato è stata pre-pianificata una serie di interim analysis eseguite ad intervalli semestrali. La correzione per confronti multipli sarà effettuata utilizzando test sequenziale proposto da Whitehead (1985). Se il monitoraggio mostrerà una superiorità statistica di A rispetto ad I, l'arruolamento nel braccio I verrà interrotto precocemente, mentre il confronto tra A+I vs A continuerà fino alla conclusione dello studio. Se il vero hazard ratio fra A vs. I fosse 0.60, 0.53 o 0.46, la durata media per decidere sulla superiorità di A vs. I sarà rispettivamente di 5, 4 o 3.25 anni. Se il monitoraggio portasse all'accettazione dell'ipotesi nulla, l'arruolamento nel braccio A verrà chiuso precocemente e il confronto tra A+I vs I continuerà fino alla conclusione dello studio. Se il vero hazard ratio fra A vs. I fosse 1.0, 1.29 o 1.67, la durata media per decidere riguardo al confronto di A vs. I sarà rispettivamente di 4.75, 3.75 o 3.5 anni.</p> <p>Se il vero hazard ratio fosse di 1.0 per A vs. I e 0.6 per A+I vs. A, la durata media dello studio sarà di 6.5 anni. La massima durata dello studio sarà di 10 anni (5 anni per l'arruolamento e ulteriori 5 anni per il follow-up aggiuntivo).</p>												



<p><b>- Decisione per il nuovo trattamento standard</b></p>	<p>La decisione formale per il nuovo trattamento standard verrà preso sulla base dei risultati ottenuti con i test multipli, secondo le seguenti procedure:</p> <table border="1" data-bbox="550 313 1420 1422"> <thead> <tr> <th data-bbox="550 313 782 369"><b>Test FFS</b></th> <th data-bbox="790 313 1021 369"><b>Test FFS</b></th> <th data-bbox="1029 313 1260 369"><b>Test FFS</b></th> <th data-bbox="1268 313 1420 369"><b>Standard Futuro</b></th> </tr> <tr> <th data-bbox="550 380 782 414"><b>A vs. I</b></th> <th data-bbox="790 380 1021 414"><b>A+I vs. A</b></th> <th data-bbox="1029 380 1260 414"><b>A+I vs. I</b></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="550 414 782 537">A non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 414 1021 537">A+I non significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 414 1260 537">A+I non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 414 1420 537"><b>I</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 537 782 660">A non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 537 1021 660">A+I significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 537 1260 660">A+I non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 537 1420 660"><b>I</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 660 782 784">A non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 660 1021 784">A+I non significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 660 1260 784">A+I significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 660 1420 784"><b>A+I</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 784 782 907">A non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 784 1021 907">A+I significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 784 1260 907">A+I significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 784 1420 907"><b>A+I</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 907 782 1030">A significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 907 1021 1030">A+I non significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 907 1260 1030">A+I non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 907 1420 1030"><b>A</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1030 782 1153">A significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 1030 1021 1153">A+I significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 1030 1260 1153">A+I non significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 1030 1420 1153"><b>A+I</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1153 782 1276">A significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 1153 1021 1276">A+I non significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 1153 1260 1276">A+I significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 1153 1420 1276"><b>A</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1276 782 1422">A significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="790 1276 1021 1422">A+I significativamente superiore ad A</td> <td data-bbox="1029 1276 1260 1422">A+I significativamente superiore ad I</td> <td data-bbox="1268 1276 1420 1422"><b>A+I</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>La decisione finale sul nuovo trattamento standard si baserà su questi confronti formali, tenendo conto di tutte le informazioni cliniche disponibili a quel time point.</p>	<b>Test FFS</b>	<b>Test FFS</b>	<b>Test FFS</b>	<b>Standard Futuro</b>	<b>A vs. I</b>	<b>A+I vs. A</b>	<b>A+I vs. I</b>		A non significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>I</b>	A non significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>I</b>	A non significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>	A non significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>	A significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>A</b>	A significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>	A significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A</b>	A significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>
<b>Test FFS</b>	<b>Test FFS</b>	<b>Test FFS</b>	<b>Standard Futuro</b>																																						
<b>A vs. I</b>	<b>A+I vs. A</b>	<b>A+I vs. I</b>																																							
A non significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>I</b>																																						
A non significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>I</b>																																						
A non significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>																																						
A non significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>																																						
A significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>A</b>																																						
A significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I non significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>																																						
A significativamente superiore ad I	A+I non significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A</b>																																						
A significativamente superiore ad I	A+I significativamente superiore ad A	A+I significativamente superiore ad I	<b>A+I</b>																																						

**Figura 1: Disegno dello Studio**



In base allo studio LyMa che ha recentemente completato la sua fase di arruolamento, il mantenimento con Rituximab può essere aggiunto a tutti e tre i bracci secondo le linee guida nazionali.

**Figura 2: Flow chart dello studio**

**Randomizzazione**

**Braccio Standard A: R-CHOP /R-DHAP seguiti da ASCT**

Induzione **Aferesi delle cellule staminali**

Osservazione per progressione, SMPs a morte fino alla fine dello studio

**Braccio Sperimentale A+I: R-CHOP+I /R-DHAP seguiti da ASCT e mantenimento con I**

Induzione **Aferesi delle cellule staminali**

Mantenimento  
Ibrutinib 560 mg al giorno per 2 anni  
o fino a progressione

Osservazione per progressione, SMPs a morte fino alla fine dello studio

**Braccio Sperimentale I: R-CHOP+I /R-DHAP seguiti da mantenimento con I**

Induzione

Mantenimento  
Ibrutinib 560 mg al giorno per 2 anni  
o fino a progressione

Osservazione per progressione, SMPs a morte fino alla fine dello studio

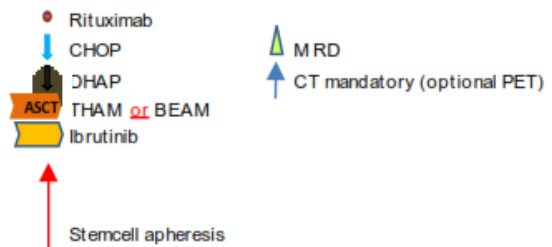
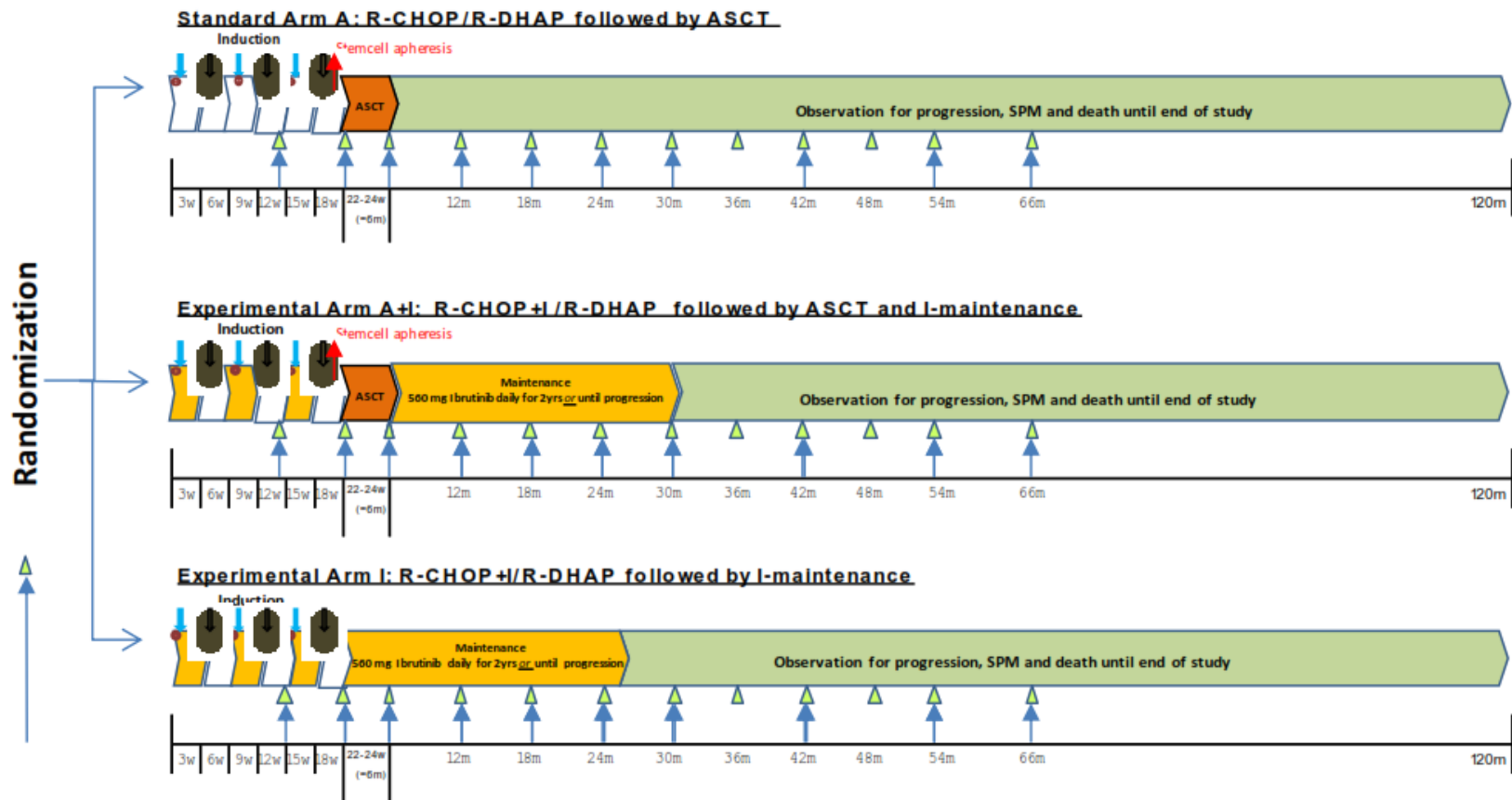
**Valutazione della Risposta: TAC obbligatoria // MRD // PET (opzionale)**

MRD  
TAC obbligatoria  
(PET opzionale)

Basale	TAC e MRD	Prima della Randomizzazione
Intermedia	TAC e MRD	Tra il ciclo 4 e il ciclo 5; <u>appr.</u> settimana 11
Fine Induzione	TAC e MRD	Dopo il completamento del ciclo 6; <u>appr.</u> settimana 18
Post ASCT	TAC e MRD	Braccio A e A+I: 3-5 settimane dopo ASCT; Braccio I: 4-6 settimane dopo l'ultimo ciclo di induzione
Mantenimento/ Osservazione	TAC	Ogni 6 mesi per 2 anni dopo la valutazione post-ASCT, quindi osservazione annuale fino a 5 anni. In seguito, secondo la pratica clinica e nel sospetto di SPM o progressione fino alla fine dello studio.
	MRD	Ogni 6 mesi per 4 anni e una volta durante il quinto anno dopo la valutazione post-ASCT

**Aferesi delle cellule staminali**

**SD o PD: nessun trattamento studi specifico, solo follow up per la sopravvivenza**



**Response Evaluation: CT (mandatory) // MRD // optional PET**

Initial	CT and MRD	Before randomization
Midterm	CT and MRD	After completing cycle 4; before starting cycle 5 // appr. week 11
End of Induction	CT and MRD	After completing 6 cycles induction treatment // appr. week 18
pASCT	CT and MRD	Arm A and A+: 3-5 weeks after ASCT // Arm I: 4-6 weeks after completing cycles
Maintenance / Observation	CT	Every 6 months for 2 years after "p-ASCT"-Evaluation, then yearly observation until 5 years. Thereafter according to clinical routine and on suspicion of SPM or progression until the end of the study.
	MRD	Every 6 months for 4 years and once 5 years after "pASCT"-Evaluation time point.

**SD or PD: No study specific treatment, only follow-up for survival.**



TRIANGLE study\_ sinossi in italiano \_versione 1.3 del 7 febbraio 2017

Ematologia <sup>l</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Biochimica <sup>m</sup>	X	X	X		X		X		X			X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Funzionalità epatica <sup>n</sup>	X	X	X						X				X	X		X		X		X	X														
Coagulazione <sup>o</sup>	X	X	X						X			X	X		X		X		X		X		X												
Test di gravidanza	X																																		
Protezione gonadica	X																																		
AEs/SAEs	X	X <sup>p</sup>																																	
AE di speciale interesse	X	X																																	
Revisione istologica	X																																		

<sup>a</sup> Il D21 dopo il trapianto può essere effettuato in regime ambulatoriale in base alla pratica clinica.

<sup>b</sup> Rituximab può essere somministrato al D0 o al D1.

<sup>c</sup> Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di WBC > 2.5 x 10<sup>9</sup>/L. In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.

<sup>d</sup> Per la rigenerazione della granulopoiesi e la mobilizzazione delle cellule staminali periferiche la somministrazione di G-CSF inizierà il D6 del terzo ciclo di DHAP alla dose di 5-10 µg/kg e continuerà fino al completamento della raccolta delle cellule staminali.

<sup>e</sup> La successiva somministrazione di G-CSF alla dose di 5 µg/kg fino ad una conta di granulociti periferici di 2 x x 10<sup>9</sup>/L è raccomandata, ma non obbligatoria.

<sup>f</sup> Inclusa la valutazione dell'indice proliferativo Ki-67.

<sup>g</sup> Ad ogni step indicato è obbligatoria la TAC (collo, torace, addome, pelvi); la PET è opzionale. Dal mese 78 in poi la TAC va effettuata in accordo alla pratica clinica e nel sospetto di SPM o di progressione fino alla fine dello studio.

<sup>h</sup> La biopsia del midollo è obbligatoria solo se il midollo è coinvolto alla diagnosi, opzionale se il midollo è indenne allo screening, ma comunque strettamente raccomandata.

<sup>i</sup> Solo sangue periferico; per informazioni dettagliate fare riferimento all'Appendice 5 del protocollo.

<sup>j</sup> ECG o Ecocardiogramma se clinicamente indicato.

<sup>k</sup> I test per l'epatite B (anticorpo core e antigene di superficie dell'epatite B), l'epatite C e l'HIV verranno eseguiti solo allo screening.

<sup>l</sup> I parametri ematologici includeranno la conta di globuli rossi, la conta di globuli bianchi con formula leucocitaria e la conta delle piastrine.

<sup>m</sup> I parametri biochimici includeranno sodio, potassio, creatinina sierica, urea, acido urico, LDH. La β2-microglobulina è obbligatoria solo al baseline. Il TSH è obbligatorio al baseline e nei giorni in cui è prevista la TAC. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>n</sup> La funzionalità epatica verrà valutata tramite il dosaggio sierico di γGT, ALT, AST, Bilirubina e fosfatasi alcalina. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>o</sup> La capacità di coagulazione verrà valutata tramite dosaggio di aPTTe TEMPO DI Quick e/o INR. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>p</sup> I SAEs saranno registrati dalla randomizzazione fino a 30 giorni dopo l'ultima visita con l'ultimo esame specifico individuale del soggetto.

Tutti i pazienti che progrediscono durante la terapia iniziale non riceveranno ulteriori trattamenti studio-specifici. Dopo aver documentato completamente la progressione, questi pazienti saranno seguiti per la sopravvivenza.



TRIANGLE study\_ sinossi in italiano \_versione 1.3 del 7 febbraio 2017

Ematologia <sup>l</sup>	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimica <sup>m</sup>	X	X	X		X		X		X			X	X	X			X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Funzionalità epatica <sup>n</sup>	X	X	X						X				X	X			X		X	X														
Coagulazione <sup>o</sup>	X	X	X						X			X	X			X		X																
Test di gravidanza	X																																	
Protezione gonadica	X																																	
AEs/SAEs	X																																	
AE di speciale interesse	X																																	
Revisione istologica	X																																	

<sup>a</sup> L'Ibrutinib verrà somministrato oralmente alla dose di 560 mg al giorno (4 cps x 140 mg) ai cicli 1, 3, 5 nei giorni 1-19. I pazienti randomizzati nel braccio sperimentale A + I ed in CR o PR alla valutazione post-ASCT verranno sottoposti a mantenimento con ulteriori 560 mg di Ibrutinib al giorno (4cps x 140 mg) per 2 anni. Il mantenimento con Ibrutinib avrà inizio dopo il recupero della conta del sangue periferico alla fine dell'ASCT (prima dose del mantenimento alla settimana 22).

**Requisiti per l'inizio del Mantenimento:**

ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup> (1x10<sup>9</sup>/L); piastrine ≥ 50000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/L); le reazioni allergiche o ipersensibilità a Rituzimab o Ibrutinib che non richiedono l'interruzione del trattamento devono essere recuperate ad una severità ≤ 1. Qualsiasi altro AE correlato al trattamento di induzione o all'ASCT che non richiede interruzione dello stesso deve essere recuperato ad una severità ≤ 2.

<sup>b</sup> Il Rituzimab può essere somministrato al D0 o al D1.

<sup>c</sup> Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di WBC > 2.5 x 10<sup>9</sup>/L. In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.

<sup>d</sup> Per la rigenerazione della granulopoiesi e la mobilitazione delle cellule staminali periferiche la somministrazione di G-CSF inizierà il D6 del terzo ciclo di DHAP alla dose di 5-10 µg/kg e continuerà fino al completamento della raccolta delle cellule staminali.

<sup>e</sup> La successiva somministrazione di G-CSF alla dose di 5 µg/kg fino ad una conta di granulociti periferici di 2 x 10<sup>9</sup>/L è raccomandata, ma non obbligatoria.

<sup>f</sup> Inclusa la valutazione dell'indice proliferativo Ki-67.

<sup>g</sup> Ad ogni step indicato è obbligatoria la TAC (collo, torace, addome, pelvi); la PET è opzionale. Dal mese 78 in poi la TAC va effettuata in accordo alla pratica clinica e nel sospetto di SPM o di progressione fino alla fine dello studio.

<sup>h</sup> La biopsia del midollo è obbligatoria solo se il midollo è coinvolto alla diagnosi, opzionale se il midollo è indenne allo screening, ma comunque strettamente raccomandata.

<sup>i</sup> Solo sangue periferico; per informazioni dettagliate fare riferimento all'Appendice 5 del protocollo.

<sup>j</sup> ECG o Ecocardiogramma se clinicamente indicato.

<sup>k</sup> I test per l'epatite B (anticorpo core e antigene di superficie dell'epatite B), l'epatite C e l'HIV verranno eseguiti solo allo screening.

<sup>l</sup> I parametri ematologici includeranno la conta di globuli rossi, la conta di globuli bianchi con formula leucocitaria e la conta delle piastrine.

<sup>m</sup> I parametri biochimici includeranno sodio, potassio, creatinina sierica, urea, acido urico, LDH. La β2-microglobulina è obbligatoria solo al baseline. Il TSH è obbligatorio al baseline e nei giorni in cui è prevista la TAC. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>n</sup> La funzionalità epatica verrà valutata tramite il dosaggio sierico di γGT, ALT, AST, Bilirubina e fosfatasi alcalina. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>o</sup> La capacità di coagulazione verrà valutata tramite dosaggio di aPTT e TEMPO DI Quick e/o INR. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>p</sup> I SAEs saranno registrati dalla randomizzazione fino a 30 giorni dopo l'ultima visita con l'ultimo esame specifico individuale del soggetto.

Tutti i pazienti che progrediscono durante la terapia iniziale non riceveranno ulteriori trattamenti studio-specifici. Dopo aver documentato completamente la progressione, questi pazienti saranno seguiti per la sopravvivenza.





TRIANGLE study\_ sinossi in italiano \_versione 1.3 del 7 febbraio 2017

Ematologia <sup>l</sup>	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Biochimica <sup>k</sup>	X	X	X		X		X		X			X	X	X		X	X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Funzionalità epatica <sup>l</sup>	X	X	X						X				X	X			X		X																		
Coagulazione <sup>m</sup>	X	X	X						X				X	X			X																				
Test di gravidanza	X																																				
Protezione gonadica	X																																				
AEs/SAEs	X	X <sup>n</sup>																																			
AE di speciale interesse	X	X																																			
Revisione istologica	X																																				

<sup>a</sup> L'Ibrutinib verrà somministrato oralmente alla dose di 560 mg al giorno (4 cps x 140 mg) ai cicli 1, 3, 5 nei giorni 1-19.

Poiché non sono disponibili dati pubblicati sulla combinazione di Ibrutinib con R-DHAP, Ibrutinib NON sarà somministrato nei cicli 2, 4, 6 (per dettagli vedere paragrafo 7.1.3)

∞ I pazienti randomizzati nel braccio sperimentale I riceveranno mantenimento con Ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno (4 cps x 140 mg) per ulteriori 2 anni in caso di RC o RP alla valutazione post induzione.

**Requisiti per l'inizio del Mantenimento:**

ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup> (1x10<sup>9</sup>/L); piastrine ≥ 50000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/L); le reazioni allergiche o ipersensibilità a Rituzimab o Ibrutinib che non richiedono l'interruzione del trattamento devono essere recuperate ad una severità ≤ 1. Qualsiasi altro AE correlato al trattamento di induzione o all'ASCT che non richiede interruzione dello stesso deve essere recuperato ad una severità ≤ 2.

<sup>b</sup> Il Rituximab può essere somministrato al D0 o al D1.

<sup>c</sup> Nei cicli di R-DHAP è obbligatoria la somministrazione giornaliera di G-CSF alla dose di 5 µg/kg dal D6 fino al recupero di WBC > 2.5 x 10<sup>9</sup>/L. In alternativa può essere somministrato il pegfilgrastim una volta sola al D6.

<sup>d</sup> Inclusa la valutazione dell'indice proliferativo Ki-67.

<sup>e</sup> Ad ogni step indicato è obbligatoria la TAC (collo, torace, addome, pelvi); la PET è opzionale. Dal mese 78 in poi la TAC va effettuata in accordo alla pratica clinica e nel sospetto di SPM o di progressione fino alla fine dello studio.

<sup>f</sup> La biopsia del midollo è obbligatoria solo se il midollo è coinvolto alla diagnosi, opzionale se il midollo è indenne allo screening, ma comunque strettamente raccomandata.

<sup>g</sup> Solo sangue periferico; per informazioni dettagliate fare riferimento all'Appendice 5 del protocollo.

<sup>h</sup> ECG o Ecocardiogramma se clinicamente indicato.

<sup>i</sup> I test per l'epatite B (anticorpo core e antigene di superficie dell'epatite B), l'epatite C e l'HIV verranno eseguiti solo allo screening.

<sup>j</sup> I parametri ematologici includeranno la conta di globuli rossi, la conta di globuli bianchi con formula leucocitaria e la conta delle piastrine.

<sup>k</sup> I parametri biochimici includeranno sodio, potassio, creatinina sierica, urea, acido urico, LDH. La β2-microglobulina è obbligatoria solo al baseline. Il TSH è obbligatorio al baseline e nei giorni in cui è prevista la TAC. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>l</sup> La funzionalità epatica verrà valutata tramite il dosaggio sierico di γGT, ALT, AST, Bilirubina e fosfatasi alcalina. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>m</sup> La capacità di coagulazione verrà valutata tramite dosaggio di aPTT e TEMPO DI Quick e/o INR. Le valutazioni al C1D1 e C1D8 verranno effettuate solo nella fase di safety run-in.

<sup>n</sup> I SAEs saranno registrati dalla randomizzazione fino a 30 giorni dopo l'ultima visita con l'ultimo esame individuale specifico del soggetto.

**Tutti i pazienti che progrediscono durante la terapia iniziale non riceveranno ulteriori trattamenti studio-specifici. Dopo aver documentato completamente la progressione, questi pazienti saranno seguiti per la sopravvivenza.**