

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

SPONSOR	IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group – Gruppo di Studio Internazionale sui Linfomi Extranodali)
TITOLO DELLO STUDIO	Studio di Fase II di fattibilità e attività della combinazione claritromicina+lenalidomide: un trattamento orale per pazienti con linfoma del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) recidivante o refrattario
TITOLO BREVE / ID DELLO STUDIO	CLEO Trial / IELSG-40
VERSIONE PROTOCOLLO	2.0, 07.12.2016
REGISTRAZIONE STUDIO CLINICO	ClinicalTrials.gov: numero registrazione non ancora disponibile KOFAM.ch: numero registrazione non ancora disponibile EudraCT: 2015-003168-35
FASE DELLO STUDIO	II
INDICAZIONE	Linfoma del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) recidivante o refrattario (linfoma a cellule B della zona marginale extranodale)
RAZIONALE	<p><u>Linfoma MALT</u></p> <p>I linfomi extranodali, vale a dire, i linfomi che si sviluppano al di fuori dei linfonodi, rappresentano il 25% fino ad arrivare a circa il 50% di tutti i casi di linfoma, mostrando una marcata variabilità geografica nella loro incidenza.</p> <p>Il linfoma del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) è la forma più comune di linfoma della zona marginale a cellule B che si sviluppa negli organi non linfoidi del corpo come per esempio stomaco, tiroide, intestino e occhi. Il linfoma di tipo MALT era inclusa nella Classificazione Linfomi Rivisitata Europeo-Americano (classificazione REAL) e recentemente inserita nella classificazione WHO sotto il termine di linfoma a cellule B della zona marginale extranodale di tipo MALT.</p> <p>Secondo le odierne conoscenze, questo tipo di linfoma presenta un diverso comportamento clinico rispetto ai linfomi a cellule B della zona marginale nodale e milza e mostra una tendenza a rimanere localizzato dove nasce, in linea con specifici percorsi di circolazione e con le proprietà del MALT.</p> <p>Il linfoma MALT gastrico è di gran lunga il più comune e sia per questo motivo che per la sua accessibilità è stato studiato approfonditamente.</p> <p>Il suo sviluppo sembra essere strettamente legato al batterio <i>Helicobacter Pylori</i> (HP) e l'eliminazione di HP determina una remissione completa del linfoma fino all' 80% dei pazienti con linfoma gastrico in stadio precoce di tipo MALT.</p> <p>Tuttavia attualmente non esiste un trattamento standard per linfoma MALT avanzato: sebbene siano stati studiati approcci sistemici includendo l'anticorpo CD20, rituximab e vari regimi chemioterapici, nessun regime standard è emerso fino ad ora.</p> <p><u>Lenalidomide (Revlimid®)</u></p> <p>Lenalidomide appartiene ad una classe di composti di proprietà di Celgene chiamato IMiDs®. Lenalidomide, di cui talidomide è il composto progenitore, possiede proprietà anti-angiogeniche attraverso l'inibizione di bFGF, VEGF e TNF-alfa induce la migrazione delle cellule endoteliali,</p>

	<p>dovuta almeno in parte alla inibizione della fosforilazione di Akt a bFGF. Inoltre, lenalidomide presenta una serie di effetti immunomodulatori: stimola la produzione della proliferazione delle cellule T e IL-2, IL-10 e IFN-gamma, inibisce IL-1 beta e IL-6 e modula la produzione di IL-12.</p> <p>Lenalidomide (Revlimid®) ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa per il mieloma multiplo (come trattamento di seconda linea o di prima linea in pazienti non candidabili a trapianto) e per alcune sindromi mielodisplastiche con caratteristiche specifiche (delezione del 5q isolato, anemia trasfusione-correlata, medio / intermedio rischio, nessun altro valido trattamento disponibile).</p> <p>Sebbene l'esatto meccanismo di azione antitumorale della lenalidomide è sconosciuta, una serie di meccanismi sono supposti essere responsabili per l'attività di lenalidomide osservata nel mieloma multiplo.</p> <p>La stretta relazione tra linfoma MALT e mieloma multiplo ed i risultati di due iniziali studi clinici di lenalidomide somministrata per via orale in monoterapia e in combinazione con rituximab che mostrano elevati tassi di risposta nei pazienti con linfoma MALT e buona tollerabilità, fanno di questa entità di malattia un potenziale bersaglio per terapia con lenalidomide.</p> <p><u>Claritromicina</u></p> <p>Studi in vitro hanno mostrato che la claritromicina macrolide è un substrato della glicoproteina P, che induce cambi apoptotici nelle cellule tumorali e aumenta la concentrazione intracellulare dei farmaci antitumorali rilasciati in concomitanza. Claritromicina orale, somministrata da sola o in combinazione con altri farmaci antitumorali, ha mostrato anche un'incoraggiante attività antitumorale nei modelli murini di tumore dell'intestino e del melanoma e due studi clinici prospettici hanno valutato l'attività e la fattibilità del recupero di pazienti con linfoma MALT pesantemente pre-trattati con solo claritromicina, mostrando percentuali di risposta complessive del 38% e 52%, rispettivamente, e una ottima tollerabilità.</p> <p>Alla luce di questi dati e del fatto che l'aggiunta di claritromicina permette di ripristinare la resistenza a lenalidomide più dexametasone in pazienti con mieloma multiplo, la combinazione di questi due agenti appare particolarmente interessante per i pazienti con linfoma MALT, anche perché rappresenta un modalità di trattamento ambulatoriale completamente orale .</p> <p>LENALIDOMIDE/CLARITROMICINA IN COMBINAZIONE</p> <p>E` stata testata come terapia di induzione nei pazienti con Mieloma Multiplo la combinazione a basse dosi di Talidomide-Desametasone con aggiunta di claritromicina. Il risultato è in un aumento del tasso di risposta assieme ad un aumento del profilo di sicurezza rispetto alla combinazione di talidomide e desametasone da soli. Questi risultati sono stati confermati in un ulteriore studio condotto su pazienti con MM in cui è stata testata la combinazione claritromicina-lenalidomide-desametasone (BiRd) che ha mostrato una buona tollerabilità e alti tassi di risposta. In entrambi gli studi i risultati suggeriscono che claritromicina può superare la resistenza alla combinazione dei composti IMiDs e desametasone. Le tossicità più frequenti erano quelle ematologiche, attribuite principalmente alla somministrazione di corticosteroidi, che erano ben controllate mediante la somministrazione di fattori di crescita.</p>
<p>OBIETTIVI</p>	<p><u>Obiettivo Primario</u></p> <p>Valutare la percentuale complessiva di risposta (risposte complete e parziali) del trattamento combinato di claritromicina e lenalidomide (Revlimid®) in pazienti con linfoma MALT, refrattario o recidivante, dopo radioterapia e / o chemioterapia e / o immunoterapia.</p> <p><u>Obiettivi Secondari</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Valutare il profilo di sicurezza della combinazione claritromicina e lenalidomide, comprese le eventuali reazioni avverse tardive. - Valutare la sopravvivenza libera da progressione dopo terapia con lenalidomide e claritromicina - Valutare il tempo alla progressione dopo terapia con lenalidomide e claritromicina - Valutare la sopravvivenza dopo la terapia con lenalidomide e claritromicina
ESITI	<p><u>Esito Primario</u> Risposta del tumore valutata secondo i criteri di risposta rivisti per Linfoma Maligno, sia clinicamente o endoscopicamente e istologicamente (in pazienti affetti da linfoma gastrico, secondo il sistema GELA [Gruppo d'Etude des Lymphomes de l'Adulte]. Il tasso di risposta globale (ORR) è rappresentato dal numero totale di risposte complete e parziali.</p> <p><u>Esiti secondari</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidenza, gravità e relazione di eventi avversi emergenti dal trattamento di studio - Tempistica dalla prima somministrazione di farmaco sperimentale fino alla valutazione della progressione di malattia o di morte per qualsiasi causa - Tempistica dalla prima somministrazione di farmaco sperimentale fino alla valutazione della progressione di malattia o di morte dovuta a progressione - Tempistica dalla prima somministrazione di farmaco sperimentale al decesso
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Studio clinico di fase 2, a due stadi, a braccio singolo, in aperto, secondo il disegno di Simon Minimax.</p> <p>Nel primo stadio, verranno valutati 30 pazienti per risposta tumorale: se le risposte osservate dovessero essere ≤ 18, lo studio si interromperà e la combinazione non sarà considerata di interesse. Qualora le risposte osservate fossero ≥ 19 lo studio continuerà fino all'inclusione di 62 pazienti valutabili. Nel caso in cui le risposte osservate fossero ≥ 44 sul totale dei pazienti arruolati nei due stadi, la combinazione sarà considerata meritevole di ulteriore valutazione.</p>
CRITERI DI INCLUSIONE E ESCLUSIONE	<p><u>Criteri di Inclusione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Conferma istologica di diagnosi di linfoma MALT derivante in qualsiasi sito extranodale - Malattia refrattaria o recidivante (prima o successive recidive) dopo radioterapia e / o chemioterapia e / o immunoterapia - Lesioni misurabili o non-misurabili dove la risposta è tuttavia valutabile con mezzi non-imaging (ad esempio, infiltrazioni del gastrico o midollo osseo) - Ann Arbor Stadio I-IV - Performance Status (ECOG) pari a 0, 1 o 2 - Età ≥ 18 anni - Aspettativa di vita di almeno 3 mesi - Idoneo stato ematologico: ANC (conta assoluta dei neutrofili [bande +segmentati]) $\geq 1.0 \times 10^9 / L$, conta piastrinica $\geq 75 \times 10^9 / L$, emoglobina $\geq 8 g / dl$. - Test di funzionalità cardiaca, renale ed epatica corretti (FEV5 > 40%, creatinina sierica <2,5 mg / dl, ALAT o ASAT <2,5 volte il limite superiore del range normale, fosfatasi alcalina <2,5 volte il limite superiore del range normale, bilirubina sierica <2.0 mg / dl) - Il paziente deve essere disposto e in grado di rispettare il protocollo per l'intera durata dello studio

	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti di sesso femminile in età fertile devono accettare di usare, ed essere in grado di attenersi a una contraccezione efficace e accettare di fare il test di gravidanza sotto controllo medico prima di iniziare il trattamento in studio e durante la terapia - I pazienti di sesso maschile devono accettare di usare sempre il preservativo durante qualsiasi rapporto sessuale con donne potenzialmente fertili e accettare di non essere donatore di sperma durante l'assunzione di lenalidomide - Il paziente deve accettare di astenersi dalla donazione di sangue durante l'assunzione della terapia - Il paziente deve accettare di non condividere farmaco in studio con un'altra persona e di restituire allo sperimentatore tutto il farmaco di studio inutilizzato - Il paziente deve essere disposto e in grado di rispettare il protocollo - Il paziente deve essere in grado di comprendere lo scopo dello studio e di dare il proprio consenso informato per scritto <p><u>Criteria di Esclusione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Istologia del linfoma diverso da linfoma MALT oppure linfoma MALT con componente di linfoma diffuso a grandi cellule (linfoma ad alto grado) - L'uso di qualsiasi farmaco sperimentale entro 28 giorni prima dell'inizio del trattamento - Storia di tumore maligno diverso da carcinoma squamoso o basocellulare della pelle o carcinoma in situ della cervice uterina negli ultimi 5 anni, a meno di remissione completa da almeno 3 anni - Dipendenza da trasfusioni di globuli rossi e/o piastrine - Positività all'antigene HBsAg - Evidenza di coinvolgimento del sistema centrale nervoso - Pregresso di convulsioni non controllate, disturbi del sistema nervoso centrale o disabilità psichiatrica giudicate essere dallo sperimentatore clinicamente significative e con potenziale impatto sull'aderenza al trattamento dello studio - Polineuropatia periferica grave - Cardiopatia clinicamente significativa (ad esempio, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica e aritmie cardiache sintomatiche non ben controllate con i farmaci) o infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi e / o sindrome del prolungamento del QT - Sieropositività HIV - Presenza di infezioni opportunistiche attive - Gravidanza o allattamento - Diabete mellito non controllato - Condizioni tromboemboliche pre-esistenti all'inizio dello studio - Ipersensibilità nota a talidomide o lenalidomide o antibiotici macrolidi - Presenza di qualsiasi controindicazione riportata all'interno del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di claritromicina - Ipersensibilità a qualsiasi principio attivo e/o a qualsiasi eccipiente in accordo alle controindicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di claritromicina e nell'Investigator's Brochure di lenalidomide
<p>MISURE E PROCEDURE:</p>	<p><u>Basale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Consenso informato scritto - Completa storia medica - Esame fisico, ECOG performance status - Sierologia HBV (HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs), sierologia HCV - Sierologia HIV - ECG

	<ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiogramma - Valutazione delle lesioni tumorali - TAC (torace, addome / bacino) - Gastrosopia dell'esofago con biopsie multiple per linfoma gastrointestinale - Esame otorinolaringoiatrico - Test di gravidanza (se applicabile) - Ematologia (emocromo completo con conta differenziale dei globuli bianchi) - Routine biochimica su siero - Istologia ed immunoistochimica del linfoma - Biopsia e aspirato midollare (se indicato) <p><u>Durante il trattamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Esame fisico, ECOG performance status - ECG e elettrocardiogramma (se clinicamente indicato) - TAC del collo, torace e addome con mezzi di contrasto - Gastrosopia dell'esofago con biopsie multiple per il linfoma gastrointestinale (se clinicamente indicato) - Ematologia (giorno 1 e 14 di ogni ciclo) - Routine biochimica su siero (mensile) - Biopsia e aspirato midollare (se clinicamente indicato) - Ogni esame con un risultato anormale al basale <p><u>Follow-up</u></p> <p>Sopravvivenza libera da progressione fino a 10 anni, reazioni avverse tardive al farmaco, e sopravvivenza globale</p>
<p>FARMACI IN STUDIO</p>	<p><u>Lenalidomide</u> Lenalidomide sarà fornita gratuitamente da Celgene Corporation come capsule da 10, 15 e 20 mg da somministrare per via orale</p> <p><u>Claritromicina</u> Claritromicina sarà fornita gratuitamente dallo sponsor come compresse da 500 mg. Ogni ciclo di trattamento consiterà di: Lenalidomide (Revlimid®) orale una volta al giorno per 21 giorni alla dose di 20 mg; in caso di eventi avversi relati al farmaco la dose può essere ridotta a 15 e 10 mg al giorno; Claritromicina orale, 500 mg due volte al giorno per 28 giorni. I cicli di trattamento saranno ripetuti ogni 28 giorni. Dopo i primi 3 cicli di trattamento i pazienti con malattia stabile o remissione parziale o completa riceveranno altri 3 cicli di trattamento. Pazienti con remissione completa o progressione di malattia dopo 6 cicli di trattamento usciranno dallo studio, mentre i pazienti con risposta parziale o malattia stabile riceveranno 3 ulteriori cicli di trattamento. Anche in questo caso, i pazienti con risposta completa o progressione di malattia interromperanno la terapia, mentre i pazienti con risposta parziale / malattia stabile riceveranno 3 ulteriori cicli di trattamento fino ad un massimo di 12 cicli totali.</p>
<p>NUMERO DEI PARTECIPANTI E RAZIONALE</p>	<p>Stadio 1: 30 pazienti valutabili Stadio 2: 32 pazienti valutabili Totale: 68 pazienti (62 pazienti valutabili + 10% di pazienti ritirati)</p> <p>L'indice di risposta globale (ORR) osservata negli studi clinici di lenalidomide e claritromicina da soli è 61% e 52%, rispettivamente. L'ipotesi testata nello studio CLEO è un miglioramento di ORR del 15% con il nuovo regime rispetto ad un ORR atteso del 60% con la sola</p>

	<p>lenalidomide. Questa ipotesi è basata su dati disponibili al momento della pianificazione dello studio, i quali hanno dimostrato che la claritromicina è in grado di superare la resistenza alla lenalidomide, un motivo comune per la progressione o la mancanza di risposta a questa IMiD.</p> <p>Applicando il metodo Simon Minimax, noi ci basiamo sull'assunto che il massimo ORR considerato di scarso interesse è del 60% (ipotesi nulla, H0) e l'ORR minimo considerato di interesse è il 75% (ipotesi alternativa, H1). Con un livello alfa di 0,05 e un livello beta di 0,20, 62 pazienti (30 allo stadio 1 + 32 allo stadio 2) sono necessari per valutare questa differenza. Tenendo conto di una percentuale prevista di abbandono del 10%, abbiamo in programma di arruolare un totale di 68 pazienti.</p>
DURATA DELLO STUDIO E SCHEMA DI TRATTAMENTO	<p>Primo paziente – prima visita: Novembre 2016</p> <p>Ultimo paziente – prima visita: Novembre 2018 (24 mesi di arruolamento)</p> <p>Ultimo paziente – ultima dose: Novembre 2019 (12 mesi di trattamento)</p> <p>Ultimo paziente – ultima visita 1: Novembre 2024 (5 anni di follow-up, analisi ad interim)</p> <p>Ultimo paziente – ultima visita 2: Novembre 2029 (10 anni di follow-up, analisi finale)</p>
NUMERO DEI CENTRI	14 centri presenti in Svizzera, Italia, Spagna, e Austria
CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p>Tutti i pazienti registrati che hanno iniziato il trattamento saranno inclusi nell'analisi primaria della percentuale di risposta globale (popolazione analisi primaria). I pazienti in progressione e / o morti durante il trattamento senza aver raggiunto una stabilizzazione della malattia o una migliore risposta saranno considerati come non responsivi. I limiti di confidenza del 95% della proporzione di pazienti responsivi alla fine dello studio saranno calcolati secondo Fleiss (Metodi statistici per percentuali e proporzioni).</p> <p>La sopravvivenza libera da progressione e il tempo alla progressione saranno calcolati applicando il metodo di Kaplan-Meier. Pazienti senza progressione della malattia alla fine dello studio saranno censurati alla data dell'ultima visita.</p> <p>La sopravvivenza globale sarà inoltre calcolata applicando il metodo di Kaplan Meier e i pazienti ancora in vita alla fine dello studio verranno censurati alla data dell'ultimo contatto.</p> <p>L'incidenza complessiva degli eventi avversi e l'incidenza per intensità (grado CTCAE) e la relazione con i farmaci saranno presentati in tabelle descrittive di frequenza.</p>
GCP DICHIARAZIONE	Lo studio sarà condotto in conformità con protocollo, attuale versione della Dichiarazione di Helsinki, IE ICH-GCP, così come con tutti i requisiti legali e normativi nazionali.