



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

Protocollo Clinico

ROMIDEPSINA IN COMBINAZIONE CON CHOEP COME TERAPIA DI PRIMA LINEA IN PREPARAZIONE AL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NEI PAZIENTI GIOVANI CON LINFOMA A CELLULE T PERIFERICHE A LOCALIZZAZIONE NODALE: STUDIO DI FASE I-II

**ID STUDIO: FIL_PTCL13
VERSIONE: 1.0 - 18 NOVEMBRE 2013
NUMERO EUDRACT: 2013-005179-41**

SINOSSI

PROTOCOLLO	Romidepsina in combinazione con CHOEP come terapia di prima linea in preparazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche nei pazienti giovani con linfoma a cellule T periferiche a localizzazione nodale: studio di fase I-II
VERSIONE	n=1 del 18 novembre 2013
SPONSOR	Fondazione Italiana Linfomi (FIL)
DESCRIZIONE DEL PROTOCOLLO:	<p>Studio multicentrico comprensivo di due fasi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio di fase I finalizzato alla definizione della Massima Dose Tollerata (MTD) di Romidepsina in combinazione con CHOEP-21, e alla valutazione della tossicità e della fattibilità di CHOEP-21 in combinazione con dosi crescenti di Romidepsina (8, 10, 12, 14 mg). La dose di Romidepsina identificata come MTD verrà utilizzata per lo studio di fase II successivo. 2. Studio di fase II finalizzato alla valutazione di efficacia (percentuale di risposte ottenute, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale) e di tossicità di Ro-CHOEP-21 incorporato in un programma terapeutico comprensivo di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (SCT).
POPOLAZIONE ARRUOLABILE	Pazienti di nuova diagnosi con linfoma a cellule T periferiche ovvero: Linfoma a Cellule T Non Altrimenti Specificato (PTCL-NOS), Linfoma a Cellule T Angioimmunoblastico (AITL) Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule ALK negativo (ALCL).
OBIETTIVI STUDIO DI FASE I	<p>Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificazione della Massima Dose Tollerata (MTD) di Ro-CHOEP-21 <p>Secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la fattibilità di Ro-CHOEP-21 incorporato in un programma terapeutico comprensivo di SCT.
OBIETTIVI STUDIO DI FASE II	<p>Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'efficacia di Ro-CHOEP-21 in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) <p>Secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la percentuale di risposta globale (ORR) e in particolare la percentuale di risposta completa (CR) ottenuta prima e dopo il SCT. • Valutare la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS) • Valutare la sicurezza del programma terapeutico • Valutare la sopravvivenza dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (SCT) eseguito in pazienti in risposta parziale (PR) al termine della terapia di induzione • Valutare la mortalità correlata al trattamento (TRM) • Valutare l'incidenza di GvHD acuta e cronica nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico • Migliorare le nostre conoscenze nella diagnosi, classificazione e biologia dei PTCL. <p>Investigazionale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare biomarkers di risposta (come mutazioni TET2)

DIMENSIONI DEL CAMPIONE IN STUDIO	Studio di fase I: 21-24 pazienti (si stima che il 50% di questi pazienti venga trattato con romidepsina alla dose identificata come MTD) Studio di fase II: 110 pazienti, inclusi i 12 pazienti trattati con romidepsina alla dose identificata come MTD nello studio di fase I
NUMERO DI CENTRI COINVOLTI	30
CRITERI DI INCLUSIONE	<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. età ≥ 18 e ≤ 65 anni 2. nuova diagnosi di PTCL-NOS, AITL, o ALK-ALCL. 3. stadio II-IV 4. consenso informato scritto 5. non aver ricevuto in precedenza trattamenti per il linfoma 6. no localizzazione SNC della malattia (coinvolgimento meningeo e / o coinvolgimento del cervello da parte del linfoma) 7. sierologia negativa per HIV 8. assenza di infezione attiva da parte del virus dell'Epatite C (HCV) 9. assenza di infezione attiva da parte del virus dell'Epatite B (HBV) o pazienti con HBcAb +, HBsAg -, HBs Ab + / -, ma con negatività HBV-DNA (in questi pazienti la profilassi lamivudina è obbligatoria) 10. livelli di bilirubina sierica, di fosfatasi alcalina e di transaminasi < 2 volte il limite normale superiore 11. assenza di alcuna malattia psichiatrica che possa precludere la comprensione dei dettagli dello Studio o impedire di firmare il consenso informato 12. frazione di eiezione $> 50\%$, nessun infarto del miocardico nell'ultimo anno antecedente l'inizio della terapia e assenza di prolungamento dell'intervallo QT (intervallo QT corretto < 480 msec calcolato con il metodo Fridericia) 13. clearance della creatinina > 60 ml / min, se non direttamente correlata alla malattia 14. Spirometria per valutazione della capacità di diffusione del CO (DLCO) $> 50\%$ 15. assenza di infezioni attive clinicamente significative 16. per pazienti in età fertile, consenso ad utilizzare metodi di contraccezione efficaci prima e durante la partecipazione allo studio e nei 90 giorni successive al termine della terapia 17. disponibilità di materiale istologico per eseguire la revisione centralizzata e studi biologici. <p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. età < 18 e > 65 anni 2. Diagnosi istologica diversa da: PTCL-NOS, AITL, ALK-ALCL 3. Stadio I della malattia 4. aver ricevuto in precedenza trattamenti per il linfoma 5. Marcatori sierologici positivi per infezioni da virus dell'immunodeficienza acquisita umana (HIV), 6. Infezione attiva da virus epatite B (HBV) 7. Infezione attiva da virus epatite C (HCV) 8. livelli di bilirubina sierica, di fosfatasi alcalina e di transaminasi > 2 volte il limite normale superiore, se non correlato alla malattia 9. Frazione d'eiezione $< 50\%$ nessun infarto del miocardico

	<p>nell'ultimo anno antecedente l'inizio della terapia e assenza di prolungamento dell'intervallo QT (intervallo QT corretto > 480 msec calcolato con il metodo Fridericia)</p> <p>10. Clearance della creatinina < 60 ml/min se non correlata alla malattia</p> <p>11. Spirometria per valutazione della capacità di diffusione del CO (DLCO) < 50%</p> <p>12. Gravidanza o allattamento</p> <p>13. Paziente non consenziente ad adottare adeguate misure di contraccezione nel periodo della durata dello studio</p> <p>14. Patologia psichiatrica che possa precludere la comprensione dei dettagli dello Studio o impedire di firmare il consenso informato</p> <p>15. Qualunque infezione attiva non controllata</p> <p>16. Storia di altra patologia neoplastica nei precedenti 5 anni oltre alla diagnosi di PTCL (con l'eccezione del basalioma, carcinoma squamocellulare della pelle e del carcinoma in situ della cervice o della mammella).</p>																											
<p>PROGRAMMA DI TRATTAMENTO:</p> <p>STUDIO DI FASE I</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 790 1474 842"><u>A1) Fase di induzione</u></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 842 1474 887">Ro-CHOEP-21 x 3 cicli</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 887 676 1115"></td> <td data-bbox="676 887 1078 1115"><i>Romidepsina</i></td> <td data-bbox="1078 887 1474 1115"> <p><i>Dose di partenza: 12mg/mq iv giorno +1 e +8</i></p> <p><i>Modificazione della dose in base alla tossicità:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>14mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>10mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>8mg/ mq giorno +1 e +8</i> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1115 676 1473"></td> <td data-bbox="676 1115 1078 1473">CHOEP-21</td> <td data-bbox="1078 1115 1474 1473"> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Doxorubicina 50 mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Vincristina 1.4 mg/mq (dose massima 2.0 mg) iv giorno +1,</i> • <i>Ciclofosfamide 750 mg/mq iv giorno +1,</i> • <i>Etoposide 100mg/ mq iv dal giorno +1 al giorno +3</i> • <i>Prednisone 100 mg/mq per os dal giorno +1 al +5</i> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 1473 1474 1507"><i>In base alla risposta ottenuta dopo i primi 3 cicli di Ro-CHOEP-21:</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1507 676 1630">PR o CR</td> <td data-bbox="676 1507 1078 1630">Terapia secondo schema Ro-CHOEP-21 per 3 ulteriori cicli, successivamente trattamento secondo fase A2</td> <td data-bbox="1078 1507 1474 1630"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1630 676 1697">SD o PD</td> <td colspan="2" data-bbox="676 1630 1474 1697">Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politiche del centro</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 1731 1474 1798"><u>A2) Mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e successivo trapianto di cellule staminali emopoietiche</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1798 676 2049"></td> <td data-bbox="676 1798 1078 2049">Valutazione della risposta e un ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito da raccolta delle cellule staminali emopoietiche</td> <td data-bbox="1078 1798 1474 2049"> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Desametasone 40mg iv giorno +1 +2 +3 +4</i> • <i>Cisplatino 100mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Citosina arabinoside 2gr/mq iv per 2 volte/die giorno +2 (in regime di ricovero) oppure Citosina arabinoside 2gr/mq</i> </td> </tr> </table>	<u>A1) Fase di induzione</u>			Ro-CHOEP-21 x 3 cicli				<i>Romidepsina</i>	<p><i>Dose di partenza: 12mg/mq iv giorno +1 e +8</i></p> <p><i>Modificazione della dose in base alla tossicità:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>14mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>10mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>8mg/ mq giorno +1 e +8</i> 		CHOEP-21	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Doxorubicina 50 mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Vincristina 1.4 mg/mq (dose massima 2.0 mg) iv giorno +1,</i> • <i>Ciclofosfamide 750 mg/mq iv giorno +1,</i> • <i>Etoposide 100mg/ mq iv dal giorno +1 al giorno +3</i> • <i>Prednisone 100 mg/mq per os dal giorno +1 al +5</i> 	<i>In base alla risposta ottenuta dopo i primi 3 cicli di Ro-CHOEP-21:</i>			PR o CR	Terapia secondo schema Ro-CHOEP-21 per 3 ulteriori cicli, successivamente trattamento secondo fase A2		SD o PD	Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politiche del centro		<u>A2) Mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e successivo trapianto di cellule staminali emopoietiche</u>				Valutazione della risposta e un ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito da raccolta delle cellule staminali emopoietiche	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Desametasone 40mg iv giorno +1 +2 +3 +4</i> • <i>Cisplatino 100mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Citosina arabinoside 2gr/mq iv per 2 volte/die giorno +2 (in regime di ricovero) oppure Citosina arabinoside 2gr/mq</i>
<u>A1) Fase di induzione</u>																												
Ro-CHOEP-21 x 3 cicli																												
	<i>Romidepsina</i>	<p><i>Dose di partenza: 12mg/mq iv giorno +1 e +8</i></p> <p><i>Modificazione della dose in base alla tossicità:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>14mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>10mg/mq giorno +1 e +8</i> • <i>8mg/ mq giorno +1 e +8</i> 																										
	CHOEP-21	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Doxorubicina 50 mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Vincristina 1.4 mg/mq (dose massima 2.0 mg) iv giorno +1,</i> • <i>Ciclofosfamide 750 mg/mq iv giorno +1,</i> • <i>Etoposide 100mg/ mq iv dal giorno +1 al giorno +3</i> • <i>Prednisone 100 mg/mq per os dal giorno +1 al +5</i> 																										
<i>In base alla risposta ottenuta dopo i primi 3 cicli di Ro-CHOEP-21:</i>																												
PR o CR	Terapia secondo schema Ro-CHOEP-21 per 3 ulteriori cicli, successivamente trattamento secondo fase A2																											
SD o PD	Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politiche del centro																											
<u>A2) Mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e successivo trapianto di cellule staminali emopoietiche</u>																												
	Valutazione della risposta e un ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito da raccolta delle cellule staminali emopoietiche	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Desametasone 40mg iv giorno +1 +2 +3 +4</i> • <i>Cisplatino 100mg/mq iv giorno +1</i> • <i>Citosina arabinoside 2gr/mq iv per 2 volte/die giorno +2 (in regime di ricovero) oppure Citosina arabinoside 2gr/mq</i> 																										

			<p>giorno +2 e giorno +3 (in regime di DH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-CSF 5 µg/kg/die sc dal giorno +5 fino alla raccolta delle cellule staminali emopoietiche dal sangue periferico
In base alla risposta ottenuta al termine dei 6 cicli di terapia Ro-CHOEP-21:			
CR	Condizionamento secondo schema BEAM o FEAM seguito da trapianto di cellule staminali autologhe		<ul style="list-style-type: none"> • BCNU 300 mg/mq iv giorno -6 (o Fotemustina 150 mg/mq iv giorno -7e -6 , oppure 300mg/mq giorno -6) • Etoposide 200 mg/mq iv giorno -5,-4,-3, -2 • Citosina arabinoside 200 mg/mq per 2 volte/die iv giorno -5,-4,-3, -2 • Melphalan 140 mg/mq iv giorno -1
PR	<p>1. Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche con donatore familiare HLA-identico (loci A, B, C, DR, DQ) oppure con una sola diversità antigenica in classe I; oppure con donatore non familiare HLA identico compatibile per i loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA DQB1, valutato con tipizzazione molecolare ad alta risoluzione. In assenza di tale grado di compatibilità (10 su 10 loci genici), il livello di compatibilità fra donatore e ricevente dovrà soddisfare i criteri minimi di compatibilità richiesti dal registro IBMDR: ovvero compatibilità antigenica ai loci HLA-A e HLA-B e compatibilità allelica al locus HLA-DRB1.</p> <p>2. In caso di mancanza di un donatore : BEAM o FEAM seguito da Auto-SCT</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Thiotepa 15mg/kg (5mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi iv giorno -6 e -5) • Oppure Thiotepa 10mg/kg (5mg/kg ogni 12 ore per 2 dosi iv giorno -5) se età >55anni oppure se Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index ≥2) • Ciclofosfamide 30mg/kg iv giorno -4, -3 • Fludarabina 30mg/mq iv giorno -4, -3 • Profilassi GvHD: ciclosporina e metotrexate short course
SD or PD	Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politica del centro		
PROGRAMMA DI TRATTAMENTO: STUDIO DI FASE II	<u>A1) Fase di induzione</u>		
	Ro-CHOEP-21 x 3 cicli		
		Ro-CHOEP-21	<ul style="list-style-type: none"> • Romidepsina in accordo con la dose individuata dallo studio di fase I iv giorno +1 e +8 • Doxorubicina 50 mg/ mq iv giorno +1 • Vincristina 1.4 mg/mq iv (dose massima 2.0 mg)giorno +1, • Ciclofosfamde 750 mg/mq iv

		giorno +1, <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide 100 mg/mq iv dal giorno +1 al giorno +3 • Prednisone 100 mg/mq per os dal giorno +1 al +5
<i>In base alla risposta ottenuta dopo i primi 3 cicli di Ro-CHOEP-21:</i>		
PR o CR	Terapia secondo schema Ro-CHOEP-21 per 3 ulteriori cicli, successivamente trattamento secondo fase A2	
SD o PD	Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politica del centro	
<u>A2) Mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e successivo trapianto di cellule staminali emopoietiche</u>		
	Valutazione della risposta e ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito da raccolta delle cellule staminali emopoietiche	<ul style="list-style-type: none"> • Desametasone 40mg iv giorno +1 +2 +3 +4 • Cisplatino 100mg/mq iv giorno +1 • Citosina arabinoside 2gr/mq per 2 volte/die iv giorno +2 (in regime di ricovero) oppure Citosina arabinoside 2gr/mq iv giorno +2 e giorno +3 (in regime di DH) • G-CSF 5 µg/kg/die sc dal giorno +5 fino alla raccolta delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico
<i>In base alla risposta ottenuta al termine dei 6 cicli di terapia Ro-CHOEP-21:</i>		
CR	Condizionamento secondo schema BEAM o FEAM seguito da trapianto di cellule staminali autologhe	<ul style="list-style-type: none"> • BCNU 300 mg/mq iv giorno -6 (o Fotemustina 150 mg/mq giorno-7 e-6 ,oppure 300mg/mq giorno -6) • Etoposide 200 mg/mq iv giorno -5,-4,-3, -2 • Citosina arabinoside 200 mg/mq iv per 2 volte/die giorno -5,-4,-3, -2 • Melphalan 140 mg/mq iv giorno-1
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche con donatore familiare HLA-identico (loci A, B, C, DR, DQ) oppure con una sola diversità antigenica in classe I; oppure con donatore non familiare HLA identico compatibile per i loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA DQB1, valutato con tipizzazione molecolare ad alta risoluzione. In assenza di tale grado di compatibilità (10 su 10 loci genici), il livello di compatibilità fra donatore e ricevente dovrà soddisfare i criteri minimi di compatibilità 	<ul style="list-style-type: none"> • Thiotepa 15mg/kg iv (5mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi giorno -6 e -5) • Oppure Thiotepa 10mg/kg iv (5mg/kg ogni 12 ore per 2 dosi giorno -5) se età >55 anni oppure se Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index ≥2) • Ciclofosfamide 30mg/kg iv giorno -4, -3 • Fludarabina 30mg/mg iv giorno-4, -3 • Profilassi GvHD: ciclosporina e metotrexate short course

		richiesti dal registro IBMDR: ovvero compatibilità antigenica ai loci HLA-A e HLA-B e compatibilità allelica al locus HLA-DRB1.	
	SD or PD	Viene considerato un fallimento terapeutico, verrà iniziata una terapia di salvataggio in accordo alle politica del centro	
PROCEDURE RICHIESTE	<p><u>Stadiazione e procedure di studio al basale</u> Gli esami di valutazione basale devono essere eseguiti nei 30 giorni precedenti l'inizio della terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi completa, performance status (ECOG), esame obiettivo - ECG con analisi dell'intervallo QTc ed ecocardiogramma o MUGA per la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra - Spirometria per valutazione della capacità di diffusione del CO (DLCO) - Emocromo completo con formula leucocitaria, esami ematochimici di laboratorio - Esami sierologici (HBsAg, HBcAb, HCV e HIV) - Biopsia linfonodale o tissutale per la diagnosi istologica e spedizione del blocchetto paraffinato per la revisione centralizzata e gli studi biologici - Aspirato midollare e biopsia osteomidollare - TAC collo-torace-addome-pelvi - PET - Test di gravidanza in soggetti di sesso femminile potenzialmente fertili - Rachicentesi diagnostica - Consenso informato firmato - Se clinicamente indicato: visita neurologica; RMN encefalo/rachide, EGDS, visita ORL. <p><u>Valutazione dopo ogni ciclo Ro-CHOEPs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Emocromo ed esami ematochimici completi, esame obiettivo, valutazione della tossicità ematologica ed extraematologica il giorno +1 e +8 della terapia, fra due cicli di terapia, durante la fase di aplasia o fino alla risalita dei granulociti neutrofili e/o delle piastrine. - Prima di ciascun ciclo di trattamento con Romidepsina iv verrà eseguito l'elettrocardiogramma (possibilmente dopo la somministrazione del trattamento preventivo con l'antiemetico). Al giorno 1 di ciascun ciclo verrà eseguita la misurazione dell'intervallo QT corretto attraverso il metodo Fridericia e verrà valutato qualunque evento cardiaco o sintomo clinico compatibile con disturbi del ritmo cardiaco e anomalie biologiche. <p><u>Valutazione della risposta intermedia</u> La valutazione della risposta intermedia verrà eseguita dopo il terzo ciclo di Ro-CHOEP-21.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi completa, performance status (ECOG), esame obiettivo - Emocromo completo con formula leucocitaria, esami ematochimici di 		

laboratorio

- Aspirato midollare e biopsia osteomidollare (se positive all'esordio di malattia)
- TAC collo-torace-addome-pelvi
- PET (non mandatoria)

I pazienti responsivi (risposta completa o parziale) dopo tre cicli di terapia, proseguono con il programma terapeutico previsto dal protocollo ovvero con tre successivi cicli di terapia secondo schema Ro-CHOEP.

Valutazione della risposta post- induzione

La valutazione della risposta intermedia verrà eseguita dopo sei cicli di Ro-CHOEP-21.

- Anamnesi completa, performance status (ECOG), esame obiettivo
- Emocromo completo con formula leucocitaria, esami ematochimici di laboratorio
- Aspirato midollare e biopsia osteomidollare (se positive all'esordio di malattia)
- TAC collo-torace-addome-pelvi
- PET.

I pazienti in RC riceveranno un ulteriore ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito dalla mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e da condizionamento secondo schema BEAM o FEAM seguito dalla reinfusione delle cellule staminali autologhe.

I pazienti in RP riceveranno un ulteriore ciclo di terapia secondo schema DHAP, seguito dalla mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e dal trapianto allogenico. I pazienti in RP in assenza di un donatore disponibile, riceveranno un ulteriore ciclo di terapia secondo schema DHAP, seguito dalla mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e da condizionamento secondo schema BEAM o FEAM seguito dalla reinfusione delle cellule staminali autologhe.

I pazienti in SD o in progressione saranno considerati un fallimento terapeutico e riceveranno un programma di terapia di salvataggio in accordo alla politica del centro.

Valutazione post trapianto di cellule staminali emopoietiche

La valutazione della risposta finale verrà eseguita dopo uno/due mesi dalla fine del trapianto di cellule staminali emopoietiche.

- Anamnesi completa, performance status (ECOG), esame obiettivo
- Emocromo completo con formula leucocitaria, esami ematochimici di laboratorio
- Aspirato midollare e biopsia osteomidollare (se positive all'esordio di malattia)
- TAC collo-torace-addome-pelvi
- PET.

L'ottenimento della risposta completa, parziale o non risposta verrà definito secondo i criteri di risposta Cheson 2007.

Follow-up

La durata totale del follow-up è di 5 anni con la seguente suddivisione: ogni 3 mesi durante il primo anno successivo alla chemioterapia, ogni 6 mesi per i successivi 2 anni, quindi annualmente per ulteriori 2 anni. A tutti questi

	<p>step saranno valutati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi completa, performance status (ECOG), esame obiettivo - Emocromo completo con formula leucocitaria, esami ematochimici di laboratorio - Aspirato midollare e biopsia osteomidollare (se positive all'esordio di malattia) - TAC collo-torace-addome-pelvi - PET, se clinicamente indicato.
<p>DISEGNO STATISTICO</p>	<p><u>STUDIO DI FASE I</u></p> <p><u>Endpoints</u></p> <p>Endpoint primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza della tossicità della dose limitante (DLT) di Ro-CHOEP-21, considerando come dose massima tollerata quella causante qualunque grado ≥ 3 di tossicità non ematologica o un ritardo > 15 giorni dell'inizio del ciclo terapeutico programmato, nel corso dei primi due cicli di terapia in accordo con i criteri definiti dal NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.0 (2009) <p>Endpoints secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti che eseguono il trapianto (SCT) • Percentuale di risposta globale ottenuta (ORR, definita secondo i criteri di Cheson 2007) con la combinazione terapeutica Ro-CHOEP-21. <p><u>Statistical design</u></p> <p>Il "continual reassessment method" (CRM) per identificare la dose dello studio di fase I (Zohar, 2001; O'Quigley and Zohar, 2006) verrà usato come regola di assegnazione della dose per ciascuna tripletta di pazienti arruolati nello studio. Il disegno di questo studio è stato scelto per identificare la dose massima tollerata (MTD) della romidepsina, quando somministrata in combinazione con CHOEP, nel trattamento di pazienti con linfomi a cellule T, candidati al trapianto di cellule staminali. La MTD è definita come la dose alla quale si raggiunge una tossicità dose-limitante (DLT) nel 33% dei pazienti. A tale fine, verranno testate quattro dosi, ovvero 8, 10, 12 e 14 mg/mq. Il metodo CRM si basa su un modello matematico di relazione dose-DLT, aggiornato ripetutamente durante lo studio attraverso il teorema di Bayes, come di seguito descritto. Prima dell'inizio dello studio, un panel di clinici esperti ha dedotto, sulla base della propria esperienza personale e della letteratura, la probabilità di DLT a ciascun livello di dose. Queste ipotesi iniziali sono state fissate rispettivamente a 0.15, 0.20, 0.25 e 0.30. L'incertezza di questa relazione dose-DLT è stata incorporata a priori. Ai primi tre pazienti inclusi nello studio verrà somministrato il terzo livello di dose (12 mg/mq). Dopo l'arruolamento dei primi tre pazienti, l'arruolamento proseguirà con l'inclusione di gruppi di tre pazienti per ciascun livello di dose. Successivamente, sulla base delle risposte osservate (DLT oppure no), le probabilità di DLT per ciascun livello di dose verranno aggiornate usando il teorema di Bayes. La dose associata ad una probabilità aggiornata di DLT prossima al 33% verrà somministrata alla successiva coorte di pazienti. Questo processo verrà ripetuto fino al raggiungimento del numero campionario prefissato (N=24), o in caso di pieno</p>

raggiungimento dei criteri di interruzione che indicano una inutilità alla prosecuzione dello studio (Zohar, 2003).

Disegno dello studio e trattamento

Questo studio consiste nelle seguenti fasi terapeutiche:

A1) Induzione

A2) Mobilizzazione delle cellule staminali e successivo trapianto.

I pazienti di nuova diagnosi riceveranno la terapia di induzione con Romidepsina in combinazione con CHOEP-21 per 3 cicli di terapia. I pazienti in CR o PR riceveranno tre addizionali cicli di terapia secondo schema Ro-CHOEP, mentre i pazienti non responsivi saranno avviati a un trattamento di salvataggio precoce in accordo con le singole politiche del centro e censorizzati come fallimento terapeutico. Per definire la MTD verranno testate quattro dosi di Romidepsina. La dose di Romidepsina verrà modulata secondo quanto previsto dal CRM. La prima dose testata sarà di 12 mg/mq (dose scelta sulla base della proposta di un panel di esperti). La mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche avverrà attraverso un ciclo di terapia secondo schema DHAP seguito da G-CSF. Al termine della terapia di induzione, i pazienti in CR/CRu riceveranno un programma di trapianto autologo, i pazienti in PR di trapianto allogenico .

STUDIO DI FASE II

Endpoints

Endpoint primario

- Valutazione a 18 mesi della sopravvivenza libera da progressione (PFS) basata sulla intenzione di trattamento (ITT). La PFS sarà definita come il tempo intercorso fra la data di arruolamento e la data di progressione, ricaduta, o morte per qualsiasi causa.

Endpoints secondari

- ORR e CR (definite in accordo ai criteri di risposta di Cheson 2007), al termine della terapia di induzione con Ro-CHOEP-21 e al termine del trapianto di cellule staminali emopoietiche.
- Sopravvivenza libera da eventi (EFS) definita come il tempo intercorso fra la data di arruolamento e la data di interruzione del trattamento per qualsiasi causa.
- Sopravvivenza globale (OS) definita come il tempo intercorso fra la data di arruolamento e la data di decesso per qualsiasi causa basata sulla ITT.
- PFS e OS nei pazienti non responsivi ai primi 3 cicli di terapia secondo schema Ro-CHOEP-21.
- Valutazione durante la analisi ad interim di ogni tossicità di grado 3 o superiore, registrata e definita secondo NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.0 (2009)
- Valutazione durante tutte le fasi precedenti il trapianto della tossicità di grado 3 o superiore, registrata e definita secondo NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.0 (2009)

	<ul style="list-style-type: none"> • Tossicità di grado 3 o superiore, registrata e definite secondo NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.0 (2009) • Mortalità trattamento correlata, definita come qualsiasi decesso non attribuibile al linfoma • Incidenza di GVHD acuta e cronica nei pazienti trapiantati <p>Endpoint investigazionale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare biomarkers di risposta (come mutazioni TET2). <p><u>Analisi statistica</u></p> <p>La dimensione campionaria di questo studio a braccio singolo di fase II, è stata calcolata usando la PFS come endpoint primario, in accordo con il disegno a due stadi proposto da Case e Morgan (2003), senza pausa ad interim nell'arruolamento. In accordo con le evidenze disponibili, la PFS di 1.5 anni dei pazienti con nuova diagnosi di PTCL trattati con terapie a base di antracicline (CHOP/CHOEP), seguite da auto-SCT, è di circa il 55% (ipotesi nulla, H0). Con la nostra strategia sperimentale, basata su 6 cicli di CHOEP-21 più Romidepsina, seguiti da SCT nella malattia chemio sensibile, si ipotizza di raggiungere una PFS a 1.5 anni del 70% (ipotesi alternativa, H1).</p> <p>Per dimostrare un miglioramento assoluto della PFS a 1.5 anni dal 55% (dati presi dalla letteratura) al 70%, con un errore alpha di 0.05 (una coda), un errore beta di 0.10, assumendo un arruolamento costante in 3 anni e almeno 1.5 anni di follow-up dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente, il numero campionario totale calcolato per minimizzare l'ETSL (lunghezza totale attesa dello studio) è 110 (dimensione campionaria calcolata con le Sample Size Tables for Clinical Studies, 3rd edition, by Machin et al, 2009). Con questo disegno l'analisi ad interim verrà eseguita quando i primi 75 pazienti verranno arruolati. A questo punto verrà stimata la Kaplan-Meier per la PFS a 1.5 anni, con il suo errore standard, per calcolare il test Z ad interim. Per procedere con l'arruolamento, la soglia per efficacia del test Z ad interim dovrebbe essere almeno 0.650. In tale caso, 35 ulteriori pazienti saranno arruolati per raggiungere la dimensione campionaria totale prefissata e l'analisi finale verrà eseguita dopo che l'ultimo paziente arruolato avrà un follow up di 18 mesi. Per rigettare l'ipotesi nulla la soglia del test Z finale deve essere maggiore di 1.522.</p>
DURATA DELLO STUDIO	Durata arruolamento: 3 anni Durata del trattamento 6-8 mesi Durata del follow up: 5 anni

DISEGNO DELLO STUDIO

