



A.O.U. MAGGIORE NOVARA

Titolo:	MOR208C310 Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di tafasitamab più lenalidomide in aggiunta a R-CHOP rispetto a R-CHOP in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) di nuova diagnosi, a rischio intermedio-alto e alto, non precedentemente trattati
Patologia:	Linfoma
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	<p>1 Consenso informato scritto</p> <p>2 Età da 18 a 80 anni al momento della firma del consenso informato.</p> <p>3. Sono eleggibili i pazienti precedentemente non trattati affetti da DLBCL CD20-positivo, confermato da biopsia locale, comprendente una delle seguenti diagnosi secondo la classificazione 2016 delle neoplasie linfoidi dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. DLBCL NAS, compresi i tipi GBC e ABC b. Linfoma a grandi cellule B ricco in linfociti T c. DLBCL positivo per il virus di Epstein-Barr, NAS d. Linfoma a grandi cellule B positivo per chinasi del linfoma anaplastico (ALK) e. DLBCL positivo per l'herpesvirus umano tipo 8 (HHV8), NAS f. Linfoma a cellule B ad alto grado con riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6 (linfoma double hit o triple hit). <p>Nota bene: i pazienti devono essere candidati idonei per il regime RCHOP.</p> <p>Se uno sperimentatore ritiene che un paziente con un linfoma double hit o triple hit (HGBL) noto debba essere sottoposto a un trattamento più aggressivo (ad es. etoposide, prednisone, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina e rituximab dose-aggiustati [DA-EPOCH-R] o ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e</p>

desametasone [CVAD] seguito da metotrexato e citarabina [Hyper CVAD]), questo paziente non sarà considerato eleggibile per lo studio

g. DLBCL in concomitanza con linfoma follicolare di qualsiasi grado, MALToma gastrico o MALToma non gastrico

h. Linfoma follicolare di grado 3b Disponibilità di tessuto tumorale d'archivio o fresco inviato per l'esecuzione della revisione patologica centralizzata retrospettiva.
Nota bene: prima dell'arruolamento nello studio non è necessaria né la ricezione dei campioni di tessuto tumorale né la revisione centralizzata della diagnosi.

4. Si devono identificare mediante valutazione locale fino a sei delle lesioni bersaglio più grandi (linfonodi, masse linfonodali o altre lesioni linfomatose) misurabili in due diametri, localizzate in diverse regioni del corpo rappresentative del carico di malattia globale del paziente e che comprendano la malattia retroperitoneale e mediastinica, se presente. Al basale, un linfonodo misurabile deve superare i 15 mm nel diametro maggiore. Nelle sei lesioni rappresentative misurate è possibile includere la malattia extranodale. Al basale, le lesioni extranodali misurabili devono superare i 10 mm nel diametro maggiore. Tutte le altre lesioni (compresa la malattia nodale, extranodale e valutabile) devono essere seguite come malattia non misurabile in quanto lesioni non bersaglio (ad es. cutanee, gastrointestinali, spleniche, epatiche, renali, versamenti pleurici o pericardici, ascite e del midollo osseo).

Al momento della randomizzazione almeno una lesione misurabile deve risultare positiva alla PET (punteggio di Deauville 4 o 5) in base alla valutazione locale.

5. Performance status ECOG pari a 0, 1 o 2.

6. IPI da 3 a 5 (per pazienti di età >60 anni) oppure aIPI da 2 a 3 (per pazienti di età ≤60 anni).

7. Intervallo tra diagnosi e trattamento, definito come il tempo intercorrente tra la data della diagnosi di DLBCL (data del primo campione biptico contenente linfoma in base al referto patologico locale) e l'inizio del trattamento (giorno 1 del ciclo 1) ≤28 giorni.

8. Frazione di eiezione ventricolare sinistra maggiore o uguale al limite inferiore dell'intervallo normale della struttura, valutata mediante ecocardiografia o scansione MUGA (Multi-Gated Acquisition) locali. Allo screening, i pazienti devono rispettare i seguenti criteri di laboratorio, misurati a livello locale:

a. Conta assoluta dei neutrofilari (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$

(tranne nel caso in cui sia secondaria a interessamento del midollo osseo da parte del DLBCL).

b. Conta piastrinica $\geq 75 \times 10^9/L$ (tranne nel caso in cui sia secondaria a interessamento del midollo osseo da parte del DLBCL).

c. Bilirubina sierica totale $< 1,5 \times$ limite superiore della norma (ULN) tranne nel caso in cui sia secondaria a Sindrome di Gilbert o interessamento epatico da parte del linfoma documentato. I pazienti con una di queste condizioni potranno essere inclusi se i valori di bilirubina totale sono $\leq 5 \times$ ULN.

d. Alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e fosfatasi alcalina (ALP) $\leq 3 \times$ ULN o $\leq 5 \times$ ULN in caso di interessamento epatico documentato.

e. La clearance della creatinina sierica misurata o calcolata con la formula standard di Cockcroft-Gault (Cockcroft and Gault, 1976) deve essere ≥ 30 mL/minuto.

9. Secondo il giudizio dello sperimentatore, il paziente deve:

a. Essere in grado e disposto a sottoporsi a un'adeguata profilassi e/o terapia per eventi tromboembolici, ad es. 70-325 mg/die di acido acetilsalicilico o eparina a basso peso molecolare. Tale terapia si deve a un rischio aumentato di trombosi nei pazienti trattati con lenalidomide senza profilassi. I pazienti che non sono in grado o non sono disposti a sottoporsi a profilassi non sono eleggibili.

b. Essere in grado di comprendere, fornire il consenso informato scritto e seguire tutte le procedure, l'uso di farmaci e le valutazioni correlate allo studio.

c. Non avere una storia di non-compliance a regimi medici o essere considerato potenzialmente non affidabile e/o non collaborativo.

d. Essere in grado di comprendere la ragione per cui è necessario rispettare le condizioni particolari legate al piano di gestione dei rischi per la prevenzione della gravidanza e accettare per iscritto di attenersi a tale piano.

10. A causa del potenziale teratogeno della lenalidomide, i soggetti di sesso femminile potenzialmente fertili devono:

Condizioni applicabili in tutti i Paesi, tranne negli USA:

a. Non essere in gravidanza, come confermato mediante un test di gravidanza su siero negativo allo screening e un test di gravidanza sulle urine condotto sotto supervisione medica prima dell'avvio della terapia in studio.

b. Astenersi dall'allattare al seno e donare ovociti nel corso dello studio e per i 3 mesi successivi all'ultima dose del farmaco in studio o secondo le linee guida locali per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo.

c. Acconsentire a sottoporsi continuamente a test di gravidanza per la durata dello studio e dopo la conclusione della terapia in studio. Questa condizione si applica anche se la paziente pratica l'astinenza sessuale completa.

d. Astenersi in modo continuativo dall'aver rapporti eterosessuali, se tale comportamento è in linea con il loro stile di vita (tale condizione va verificata su base mensile) o acconsentire a usare ed essere in grado di usare metodi di contraccezione altamente efficaci senza interruzioni almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con i farmaci in studio, durante il trattamento in studio e per 3 mesi dopo l'ultima dose del farmaco in studio o secondo le linee guida locali per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo.

Condizioni applicabili negli USA:

e. Non essere in gravidanza, come confermato dai test di gravidanza eseguiti prima dell'inizio del trattamento, nei 14 giorni e, di nuovo, nelle 24 ore precedenti l'inizio della terapia (anche se l'astinenza è il metodo di contraccezione scelto).

f. Astenersi dall'allattare al seno e donare ovociti nel corso dello studio e per i 3 mesi successivi all'ultima dose del farmaco in studio o secondo le linee guida USA per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo.

g. Acconsentire a sottoporsi a test di gravidanza in modo continuativo nel corso dello studio (ogni 3 settimane per le donne con ciclo mestruale regolare e ogni 2 settimane per le donne con ciclo mestruale irregolare) e dopo la conclusione della terapia in studio (anche quando l'astinenza è il metodo di contraccezione scelto).

h. Non iniziare una gravidanza durante l'assunzione del farmaco in studio e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose dei farmaci in studio attraverso l'uso contemporaneo di due metodi di contraccezione efficaci (almeno un metodo altamente efficace e un ulteriore metodo efficace) a ogni rapporto sessuale con un uomo, a partire dalle 4 settimane precedenti l'assunzione del farmaco in studio, durante l'assunzione del medesimo, durante le pause (interruzioni della somministrazione) e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del farmaco in studio o secondo le linee guida USA per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo. Anche l'astinenza dai rapporti eterosessuali è un metodo di contraccezione accettabile. È consentito altresì l'uso di contraccettivi di emergenza.

11. I partecipanti di sesso maschile devono:

	<p>Condizioni applicabili in tutti i Paesi, tranne negli USA:</p> <p>a. Usare un metodo contraccettivo di barriera efficace senza interruzioni, se sessualmente attivi con una donna potenzialmente fertile. I partecipanti di sesso maschile devono astenersi dal donare sperma nel corso della partecipazione allo studio e per i 3 mesi successivi all'ultima dose del farmaco in studio o secondo le linee guida locali per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo.</p> <p>Condizioni applicabili negli USA:</p> <p>b. Usare un preservativo in lattice o sintetico a ogni rapporto sessuale con una donna potenzialmente fertile. Anche l'astinenza dai rapporti eterosessuali è un metodo di contraccezione accettabile. È consentito altresì l'uso di contraccettivi di emergenza. I partecipanti di sesso maschile devono astenersi dal donare sperma nel corso dello studio e per i 3 mesi successivi all'ultima dose del farmaco in studio o secondo le linee guida USA per il regime R-CHOP, in base al periodo più lungo.</p>
<p>Principali criteri di esclusione:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi altro tipo istologico di linfoma secondo la classificazione OMS 2016 delle neoplasie linfoidi, ad es. linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico); linfoma di Burkitt; linfoma a cellule B; linfoma non classificabile, con caratteristiche intermedie tra DLBCL e linfoma di Hodgkin classico (linfoma della zona grigia); linfoma effusivo primitivo; DLBCL cutaneo primitivo, leg type; DLBCL primitivo del SNC; DLBCL che origina da LLC o linfoma indolente. 2. Anamnesi positiva per radioterapia in $\geq 25\%$ del midollo osseo per altre malattie. 3. Anamnesi positiva per pregressa neoplasia maligna non ematologica, escluse le seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> a. Neoplasia maligna trattata con intento curativo e senza evidenze di malattia attiva presente da oltre 2 anni prima dello screening. b. Melanoma di tipo lentigo maligna adeguatamente trattato senza evidenze correnti di malattia o tumore cutaneo adeguatamente controllato diverso dal melanoma. c. Carcinoma in situ adeguatamente trattato senza evidenze correnti di malattia. 4. Pazienti con: <ol style="list-style-type: none"> a. Risultato positivo a un test eseguito a livello locale durante lo screening per l'epatite C (test sierologico per gli anticorpi anti-HCV) e test positivo per l'HCV RNA. I pazienti con test sierologico positivo devono essere stati sottoposti a test locale per l'HCV RNA e sono eleggibili se quest'ultimo è risultato negativo. b. Risultato positivo a un test eseguito a livello locale durante lo screening per

l'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV; definito dalla positività per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B [HBsAg]). I pazienti con infezione da HBV pregressa o occulta (definita da negatività per l'HBsAg e positività per gli anticorpi totali anti-core dell'epatite B [HBcAb]) possono essere inclusi in caso di HBV DNA non rilevabile (risultato del test locale), a condizione che siano disposti a sottoporsi a test continuativi del DNA. La profilassi antivirale può essere eseguita conformemente alle linee guida dell'istituto. Sono eleggibili i pazienti con titoli protettivi di anticorpi anti-HBsAg dopo vaccinazione o dopo epatite B pregressa, ma guarita.

b. Sieropositività (risultato di un test locale eseguito durante lo screening) al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o anamnesi positiva per infezione da HIV attiva.

d. Presenza nota di infezioni sistemiche batteriche, virali, fungine o di altro tipo allo screening, ivi inclusi i pazienti con sospetta tubercolosi latente o attiva (come confermato da positività al test di rilascio dell'interferone gamma).

c. Risultati positivi al test per il virus T-linfotropo umano tipo 1 (HTLV-1). Il test per l'HTLV durante lo screening è richiesto per i pazienti dei centri ubicati in Paesi endemici (Giappone, Melanesia e Paesi del territorio caraibico, Sud America, America centrale e Africa sub-sahariana).

d. Interessamento noto del SNC da parte del linfoma.

e. Anamnesi positiva per o evidenze di malattia cardiovascolare, del SNC e/o sistemica di altro tipo clinicamente significativa che, secondo il giudizio dello sperimentatore, precluderebbe la partecipazione allo studio o comprometterebbe la capacità del paziente di rilasciare il consenso informato.

f. Anamnesi positiva per o evidenze di rari problemi ereditari rappresentati da intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

g. Vaccinazione con un vaccino vivo nei 21 giorni precedenti la randomizzazione nello studio.

h. Intervento chirurgico maggiore nei 21 giorni precedenti la firma del consenso informato, salvo nel caso in cui il paziente si sia ristabilito al momento della firma del consenso.

i. Qualsiasi terapia sistemica anti-linfoma e/o sperimentale prima dell'inizio del giorno 1 del ciclo 1, a eccezione dei trattamenti pre-fase consentiti.

l. Controindicazione all'uso di uno dei singoli componenti del regime R-CHOP, compresa la precedente assunzione di antracicline.

m. Gravidanza o allattamento.

	n. Storia di ipersensibilità a uno dei componenti del regime RCHOP, alla lenalidomide, ai composti con composizione biologica o chimica simile a quella di tafasitamab, agli IMiD® e/o agli eccipienti contenuti nelle formulazioni del farmaco in studio.
Sede e contatti	AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbrogi : clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it ; Abdou Rraaouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it