

ASL BIELLA

Titolo:	Studio in aperto, randomizzato di fase III di confronto tra un trattamento con radioterapia locale da sola o in combinazione con Obinutuzumab in pazienti con linfoma follicolare in stadio iniziale
Patologia:	Linfoma follicolare
Tipo di Studio:	sperimentale
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	1. Diagnosi istologica documentata di linfoma follicolare di grado I-IIIA secondo l'edizione 2017 della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). 2. Stadio IA-IIA secondo Ann Arbor (che possa essere incluso in un unico campo di radiazione), o IE, non voluminoso (<7 cm). Lo stadio deve essere determinato mediante scansione PET/TAC. 3. I pazienti che eseguono la PET prima di una biopsia chirurgica possono essere arruolati anche senza ripetere la PET dopo l'intervento 4. Nessun precedente trattamento, ad eccezione di un pretrattamento con steroidi. 5. FLIPI < 2, FLIPI2 ≤ 2. 6. Età ≥ 18 anni. 7. Biopsia midollare negativa. 8. Valutazione qualitativa/quantitativa centralizzata tramite PCR delle cellule BCL2/IGH positive nel sangue periferico (PB) e nel midollo osseo (BM). 9. Revisione centralizzata della biopsia linfonodale con analisi FISH per t(14;18). 10. Performance status (PS) secondo la scala ECOG ≤ 2. 11. Presenza alla TAC o all'ecografia di almeno una sede di malattia linfonodale misurabile prima della biopsia ≥ 2,0 cm nel diametro trasversale più lungo. 12. Funzionalità renale adeguata definita come segue: • clearance della creatinina ≥ 40 mL/min (formula di Cockcroft-Gault); 13. Funzionalità epatica adeguata secondo il range di riferimento del laboratorio locale, come segue: • Aspartato transaminasi (AST) e alanina transaminasi (ALT) ≤ 3,0 x UNL • Bilirubina ≤ 1,5 x UNL (a meno che l'aumento della bilirubina non sia dovuto alla sindrome di Gilbert o di origine epatica).

14. Il soggetto comprende e firma volontariamente un modulo di consenso informato approvato da un Comitato Etico Indipendente Nazionale (NEC), prima dell'inizio di qualsiasi procedura di screening o specifica dello studio.

15. Il soggetto è in grado di rispettare il calendario delle visite dello studio e tutte le altre procedure richieste dal protocollo.

16. Aspettativa di vita ≥ 3 mesi.

17. Criteri di fertilità e prevenzione della gravidanza

a. Le donne devono essere:

- in menopausa da almeno 1 anno (non devono avere mestruazioni naturali da almeno 12 mesi);
- sterilizzate chirurgicamente (tramite isterectomia od ooforectomia bilaterale, legatura delle tube) o naturalmente incapaci di avere una gravidanza;
- in astinenza totale da rapporti eterosessuali (non è consentita l'astinenza periodica) o, se sessualmente attive, adottare un metodo anticoncezionale altamente efficace (ad esempio, contraccettivi orali con prescrizione medica, contraccettivi per iniezione, cerotto contraccettivo, dispositivo intrauterino, metodo a doppia barriera (ad esempio: preservativo, diaframma o cappuccio cervicale, con schiuma, crema o gel spermicida, partner maschile sterilizzato chirurgicamente), come consentito dalle normative locali, prima dell'ingresso in studio, per tutta la durata dello studio e mantenere le misure anticoncezionali per almeno 18 mesi dopo la fine del trattamento;
- Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo al momento dello screening;
- Uomini con partner femminili potenzialmente fertili inserite in studio che non adottano un metodo anticoncezionale devono astenersi totalmente dai rapporti sessuali o utilizzare un mezzo di barriera (preservativo) associato ad un metodo contraccettivo aggiuntivo che, nel complesso, dia luogo a un tasso di fallimento $< 1\%$ all'anno durante il periodo di trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio. Gli uomini devono astenersi dalla donazione di sperma per lo stesso periodo.

b. Uomini inseriti in studio devono accettare di adottare uno dei seguenti comportamenti, anche se sterilizzati chirurgicamente (ad es. stato post vasectomia):

- o praticare una contraccezione di barriera efficace durante l'intero periodo di trattamento dello studio e fino a 3 mesi dopo avere ricevuto l'ultima dose di farmaco in studio, oppure
- o accettare di praticare una astinenza totale da rapporti eterosessuali, qualora questa soluzione sia più in linea con lo stile di vita preferenziale abituale del soggetto.

(L'astinenza periodica [ad es. calendario, ovulazione, metodi sintotermici, post ovulazione per la partner

	femminile] e il coito interrotto non sono metodi contraccettivi accettabili).
Principali criteri di esclusione:	1. Diagnosi istologica di linfoma follicolare di grado IIIB. 2. Stadio > II o presenza di sintomi B o malattia bulky (>7 cm). 3. Stadio II con sedi coinvolte distanziate, non includibili in un singolo campo di radiazione. 4. Linfoma follicolare primitivo cutaneo. 5. Positività nota all'HIV. 6. Sierologia positiva per l'epatite C (HCV), definita come un test positivo per l'HCVAb e al successivo test per l'HCV RNA eseguito sullo stesso campione per confermare il risultato; in caso di HCV RNA negativo, il paziente è eleggibile. 7. Sierologia positiva per l'epatite B (HBV), definita come un test positivo per l'HbsAg o test negativo per l'HBsAg ma positivo per l'HBcAb (indipendentemente dallo stato dell'HBsAb) e positivo ad un test quantitativo successivo per l'HBV-DNA. I pazienti con positività all'HBcAb e HBV DNA negativo possono essere inclusi se vengono trattati profilatticamente con lamivudina orale (100 mg/die). Nota: soggetti con evidenza sierologica di pregressa vaccinazione contro l'HBV (HbsAg negativo, HBsAb positivo e HBcAb negativo) o con HBcAb positivo per trattamento con immunoglobuline intravenose (IVIG) possono partecipare. 8. Coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) da parte del linfoma. 9. Anamnesi nota di reazioni allergiche o anafilattiche gravi o pericolose per la vita a terapie con anticorpi monoclonali umanizzati o murini (o proteine di fusione ricombinanti legate agli anticorpi). 10. Ipersensibilità nota a biofarmaci prodotti in cellule di ovaio di criceto cinese o a qualsiasi componente di Obinutuzumab. 11. Malattie cardiache clinicamente significative tra cui angina instabile, infarto acuto del miocardio nei sei mesi precedenti l'inizio del trattamento, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III-IV) e aritmie non controllate farmacologicamente, ad eccezione di extrasistoli o anomalie di conduzione minori. 12. Malattia autoimmune attiva che richiede un trattamento 13. Anamnesi significativa di malattie neurologiche, psichiatriche, endocrinologiche, metaboliche, immunologiche o epatiche che precludano la partecipazione allo studio o compromettano la capacità di dare un consenso informato. 14. Anamnesi di altri tumori maligni nei 3 anni precedenti

	l'ingresso in studio, fatta eccezione per carcinoma in situ della cervice uterina adeguatamente trattato, carcinoma basocellulare della cute o carcinoma squamocellulare localizzato della cute, e per precedenti tumori maligni localizzati e resecati chirurgicamente con intento curativo. 15. Evidenza di altre condizioni clinicamente significative non controllate, tra cui, ma non solo: • infezione sistemica non controllata e/o attiva (virale, batterica o fungina); • Presenza di epatite B o epatite C cronica che necessiti trattamento. 16. Donne in gravidanza o in allattamento. 17. Soggetti che partecipino ad altri trial clinici.
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)