

Titolo:	MALIBU IELSG47 Studio di fase II della combinazione di ibrutinib e rituximab in pazienti con linfoma della zona marginale mai trattati in precedenza
Patologia:	Linfoma
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	<p>1. Pazienti EMZL (Linfoma MALT) con un MALT IPI di 1-2 che necessitano di terapia sistemica. Sono ammessi sia di nuova diagnosi che in ricaduta dopo terapia locale (inclusa chirurgia, radioterapia e antibiotici per il linfoma gastrico H. pylori positivo), presenti in qualsiasi sede extranodale con un Indice Prognostico Internazionale (IPI) MALT di 1-2 al momento dell'entrata in studio.</p> <p>1.1. I pazienti con linfoma MALT gastrico possono essere arruolati nei seguenti casi:</p> <p>a) Casi negativi all' H. pylory, sia di nuova diagnosi (non trattati in precedenza) che in ricaduta dopo terapia locale (chirurgia, radioterapia o antibiotici)</p> <p>b) Casi positivi all' H. pylori alla diagnosi, che hanno ricevuto o un trattamento antibiotico di prima linea o altri trattamenti locali (chirurgia o radioterapia) inclusi i pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenza clinica (endoscopica) e istologica di progressione di malattia in qualsiasi momento dopo l'eradicazione dell' H. pylori. - ricaduta clinica (endoscopica) e istologica dopo una remissione (senza re-infezione di H. pylori). - linfoma persistente (stabile) dopo un anno dall'eradicazione dell' H. pylori. <p>1.2. Considerazioni simili si applicano anche ai pazienti con linfoma degli annessi oculari trattati con antibiotici.</p> <p>2. Pazienti con SMZL che necessitano di terapia, sia di nuova diagnosi che in ricaduta, dopo terapia locale [inclusa chirurgia e terapia antivirale per il virus dell'epatite C (HCV)]. Il paziente deve avere una malattia sintomatica che richiede il trattamento e non deve essere idoneo alla splenectomia o non vuole sottoporsi a splenectomia.</p> <p>2.1. I pazienti con SMZL possono essere arruolati se uno dei seguenti criteri è soddisfatto:</p>

a) splenomegalia voluminosa o dolorosa;
b) linfonodi ingrossati o coinvolgimento di sedi extranodali con o senza citopenia, ossia coinvolgimento di ≥ 3 siti nodali, ciascuno con un diametro ≥ 3 cm. Qualsiasi massa tumorale nodale con diametro ≥ 7 cm (criteri GELG, come adottati nel linfoma follicolare)
c) una delle seguenti citopenie sintomatiche/progressive;
– Hgb < 10 g/dL;
– ANC $< 1000/\mu\text{L}$;
– PLT $< 80000/\mu\text{L}$ dovuta a qualsiasi motivo (autoimmune o ipersplenismo o infiltrazione del midollo osseo).

2.2. Pazienti splenectomizzati con rapido aumento della conta linfocitaria, linfadenopatia o coinvolgimento di sedi extranodali possono essere arruolati.

2.3. Pazienti con SMZL con infezione HCV concomitante che non hanno risposto o sono in ricaduta dopo terapia antivirale possono essere arruolati.

3. Pazienti con NMZL che hanno bisogno di terapia, sia di nuova diagnosi con malattia disseminata o in ricaduta dopo radioterapia locale o terapia antivirale per HCV. MZL localizzato a livello nodale non è elegibile.

4. Malattia misurabile o valutabile. La malattia misurabile con mezzi di imaging in almeno due dimensioni perpendicolari è definita come: linfonodo o massa nodale bi-dimensionale con misura del diametro trasverso più lungo > 1.5 cm o il diametro corto deve misurare > 10 mm indipendentemente dalla misura del diametro trasverso lungo.

5. Ann Arbor Stadio II-IV. La malattia di stadio I può essere elegibile solo se non candidata alla terapia locale (chirurgia o radioterapia).

6. Età ≥ 18

7. Aspettativa di vita di almeno un anno

8. Performance Status (ECOG) 0-2

9. Adeguata funzionalità midollare, es. ANC $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$, indipendentemente dalla terapia di supporto con fattore di crescita a meno di coinvolgimento del linfoma e PLT $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ (or $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ in caso di coinvolgimento midollare) indipendente dalla terapia trasfusionale di supporto.

10. Adeguata funzionalità renale (creatinina serica $\leq 1,5$ il limite superiore, bilirubina totale $\leq 2,0$ il limite superiore) a meno di coinvolgimento del linfoma e, nel caso della bilirubina, di Sindrome di Gilbert-Meulengracht.

11. Solamente per le donne fertili: test di gravidanza sul siero negativo eseguito almeno 7 giorni prima dall'entrata nello studio o entro 14 giorni se confermato da un test di gravidanza nelle urine eseguito 7 giorni prima della prima somministrazione dei farmaci.

12. I pazienti di sesso maschile fertili o le pazienti di sesso femminile in età fertile e loro partner, devono usare mezzi di

	<p>contraccezione altamente efficaci durante la partecipazione allo studio e per almeno 12 mesi dall'ultima dose di rituximab sottocute e 3 mesi dopo l'ultima somministrazione di ibrutinib. Nel caso in cui siano utilizzati metodi ormonali di controllo delle nascite, è necessario aggiungere un metodo di barriera. Le pazienti di sesso femminile in età fertile sono così definite:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Donne in pre-menopausa (pazienti con mestruazioni regolari, pazienti dopo il menarca con amenorrea o cicli irregolari, pazienti che usano un metodo contraccettivo che preclude il sanguinamento) · Donne con la legatura delle tube <p>Le pazienti possono essere considerate NON fertili per le seguenti ragioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> · La paziente è stata sottoposta a isterectomia totale con salpingo-ooforectomia bilaterale o ooforectomia bilaterale. · E' confermata la menopausa della paziente (nessun periodo mestruale) per 24 mesi consecutivi <p>13. Il paziente deve essere in grado di comprendere e disposto a firmare il consenso informato scritto.</p>
<p>Principali criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi tipo di linfoma diverso da MZL (incluso MZL con trasformazione istologica a linfoma ad alto grado) 2. MALT linfoma localizzato (stadio IE e IIE) gastrico, oculare e cutaneo che può beneficiare della sola terapia locale (chirurgia o radioterapia). 3. Evidenza di coinvolgimento del sistema nervoso centrale 4. Trattamenti sistemici precedenti con immunoterapia o chemioterapia o inibitori di BTK 5. Chirurgia importante nelle 4 settimane precedenti la registrazione 6. Precedente infarto o sanguinamento intracranico nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. 7. Nota diatesi emorragica (es. Malattia di von Willebrand's) o emofilia 8. Uso concomitante di warfarin o altri antagonisti della vitamina K. 9. Uso concomitante di inibitori potenti del citocromo P450 (CYP)3A4/5 10. Qualsiasi malattia che mette in pericolo la vita, condizione medica o disfunzione sistemica che nell'opinione dello sperimentatore potrebbe compromettere la sicurezza del paziente, interferire con l'assorbimento o il metabolismo delle capsule di ibrutinib o mettere a rischio gli esiti dello studio. 11. Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) o tempo di protrombina (PT) ≥ 1.5 ULN. Tempo di tromboplastina parziale (PTT) o attivata (aPTT) ≥ 1.5 ULN ad eccezione dei pazienti che hanno una positività verso il lupus anticoagulante 12. Vaccinazione con vaccini vivi, attenuati eseguita nelle 4 settimane prima dell'arruolamento nello studio 13. Ipersensibilità clinicamente significativa (es. Reazioni

	<p>anafilattiche o anafilattoidi al/ai farmaco/i ibrutinib e/o rituximab o agli eccipienti presenti nella loro formulazione)</p> <p>14. Infezioni attive con virus HCV o epatite B.</p> <p>15. Infezione da HIV o immunodeficienza</p> <p>16. Gravidanza o allattamento</p> <p>17. Malattie cardiovascolari clinicamente significative come aritmie non controllate o asintomatiche, insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti lo screening o qualsiasi malattia cardiaca classificata come Classe 3 (moderata) o Classe 4 (grave) secondo la New York Heart Association Functional Classification.</p> <p>18. Qualsiasi malattia grave o psichiatrica che può interferire con la partecipazione allo studio</p> <p>19. Storia di tumore maligno diverso da MZL nei tre anni precedenti</p> <p>20. Partecipazione a un'altra sperimentazione clinica terapeutica sia in contemporanea sia entro 28 giorni prima dell'inizio del trattamento</p>
Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)