

Titolo:	Trattamento combinato di immunochemioterapia standard vs immunoterapia standard e chemioterapia a ridotto numero di cicli per il trattamento in prima linea di pazienti con Linfoma Follicolare ad elevato carico tumorale. Studio randomizzato in aperto di fase III della Fondazione Italiana Linfomi”.
Patologia:	Linfoma follicolare
Tipo di Studio:	sperimentale
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	1) Diagnosi documentata istologicamente di linfoma follicolare CD20+ di grado 1-2 o 3a, così come definito dalla edizione 2017 della classificazione WHO; 2) Età $\geq$ 18 anni; 3) ECOG performance status 0-2 (Appendice B); 4) Nessun precedente trattamento del linfoma con immunochemioterapia (permessi solo radioterapia localizzata o rituximab in monoterapia per un massimo di 4 dosi); 5) Stadio II-IV secondo Ann Arbor (Appendice A); 6) Elevato carico tumorale (high tumor burden) definito secondo I criteri GELF, vale a dire la presenza di almeno uno dei seguenti fattori: - sintomi sistemici; - malattia bulky (qualsiasi massa tumorale nodale o extranodale con diametro > 7 cm); - coinvolgimento di ≥ 3 sedi nodali, ognuna con diametro ≥ 3 cm; - splenomegalia; - sindrome compressiva d'organo; - effusione sierosa; - cellule tumorali circolanti; - citopenia; - LDH $>$ limite superiore di normalità (ULN) - ECOG-PS > 1; - $\beta 2$-microglobulina > 3 mg/L; 7) Almeno una sede nodale misurabile al basale ≥ 1.5 cm nel diametro trasverso più lungo valutata alla TAC (o in risonanza magnetica nel caso la TAC non possa essere eseguita); oppure presenza di malattia valutabile al basale valutata alla FDG-PET (almeno una sede

metabolica attiva di malattia);

8) Conta ematologica adeguata (a meno di coinvolgimento del midollo da parte del linfoma):

a) Conta assoluta dei Neutrofili (ANC) $> 1.5 \times 10^9/L$;

b) Conta piastrinica $\geq 80 \times 10^9/L$;

c) Emoglobina ≥ 10 g/dL.

9) Adeguata funzionalità renale definita da un valore di creatinina ≤ 2 mg/dL, se non dovuta al linfoma;

10) Adeguata funzionalità epatica definita da un valore di bilirubina ≤ 2 mg/dL, se non dovuta al linfoma;

11) LVEF $> 50\%$ Misurata con un ecocardiogramma bidimensionale (obbligatoria solo per i pazienti che ricevono R(G)-CHOP);

12) Aspettativa di vita ≥ 6 mesi;

13) Soggetto in grado di comprendere e firmare volontariamente un modulo di consenso informato approvato da un Comitato Etico. indipendente (IEC), prima dell'inizio di qualsiasi valutazione di screening o di qualsiasi procedura studio-specifica;

14) Soggetto in grado di rispettare il programma di visite previsto dal protocollo e soddisfare qualsiasi altro requisito richiesto dal protocollo;

15) Le donne in età fertile (Women of childbearing potential, WOCBP) e gli uomini devono accettare di adottare un metodo di contraccezione efficace se sessualmente attivi. Ciò vale per il periodo di tempo tra la firma del modulo di consenso informato e 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab o 18 mesi dopo l'ultima dose di obinutuzumab. Una donna è considerata in età fertile dopo il menarca e fino alla menopausa, a meno che non sia permanentemente sterile. I metodi di sterilizzazione permanente includono, ma non sono limitati a, isterectomia, salpingectomia bilaterale e ovariectomia bilaterale. Lo stato di menopausa è definito come una amenorrea per 12 mesi continuativi senza una causa medica alternativa. Un livello elevato di ormone follicolo-stimolante (FSH) all'interno del range caratteristico della menopausa può essere utilizzato per confermare lo stato di menopausa nelle donne che non utilizzano contraccezione ormonale o terapia ormonale sostitutiva. Lo sperimentatore o un suo collaboratore illustrerà al paziente quali sono i metodi di controllo delle nascite altamente efficaci (tasso di fallimento inferiore all'1%), ad es. dispositivo intrauterino (IUD), sistema intrauterino a rilascio di ormoni (IUS), legatura bilaterale delle tube o vasectomia del partner. È richiesto l'uso del preservativo da parte di pazienti di sesso maschile (anche se sterilizzati chirurgicamente) a meno che la partner femminile non sia permanentemente sterile.

Quando questo sia più in linea con lo stile di vita preferito

	e abituale del soggetto è ammessa l'astinenza sessuale completa per lo stesso periodo di tempo previsto per gli altri metodi di controllo delle nascite (vedi sopra). L'astinenza periodica (ad es., calendario, ovulazione, metodo sintotermico, metodi post ovulazione per la partner femminile e il coito interrotto per i maschi) non sono metodi di contraccezione accettabili).
Principali criteri di esclusione:	1) Diagnosi istologica diversa da linfoma follicolare di grado 1-2 o 3a secondo la classificazione WHO 2017; 2) Sospetto o evidenza clinica di coinvolgimento del SNC da parte del linfoma; 3) Controindicazione all'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20; 4) Il soggetto ha ricevuto un qualsiasi terapia sistemica per il linfoma (chemioterapia, immunoterapia, terapia sperimentale inclusi agenti target e trattamenti biologici e molecolari) nei 14 giorni precedenti la somministrazione della prima dose del trattamento in protocollo; 5) Anamnesi di patologie rilevanti di tipo neurologico, psichiatrico, endocrinologico, metabolico, immunologico o epatico che potrebbero precludere la partecipazione allo studio o compromettere la capacità del paziente di fornire un consenso informato; 6) Anamnesi di altra neoplasia attiva nei 3 anni precedenti l'entrata in studio, fatta eccezione per: carcinoma in situ della cervice uterina adeguatamente trattato; carcinoma delle cellule basali della pelle o carcinoma localizzato a cellule squamose della pelle; carcinoma mammario localizzato rimosso chirurgicamente o adeguatamente trattato con terapia radiante; carcinoma prostatico in stadio limitato rimosso chirurgicamente o adeguatamente trattato con terapia radiante; neoplasie pregresse confinate e trattate chirurgicamente a scopo curativo; 7) Evidenza di altre patologie non controllate clinicamente rilevanti incluse, ma non limitate a: - Infezioni sistemiche non controllate o attive da agenti virali, batterici o fungini, inclusa infezione attiva da SARS-CoV-2; - Epatite B (HBV) cronica o acuta o Epatite C (HCV) con necessità di trattamento; Nota: soggetti con evidenza sierologica di precedente vaccinazione all'HBV (cioè negativi all'HBsAg, positivi all'HBsAb e negativi all'HBcAb) o soggetti positivi all'HBcAb per pregressa infezione da HBV o per infusione endovenosa di immunoglobuline (IVIG) posso essere inclusi; i portatori sani (positivi all'HBsAg ma con valori non rilevabili di HBV-DNA) possono essere inclusi; 8) Donne in stato di gravidanza o in corso di allattamento al seno

Sede e contatti	ASL BI- Clinical Trial Center (01515156510 ufficio.sperimentazioni@aslbi.piemonte.it)
-----------------	--