

Titolo:	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:	II
Principali criteri di inclusione:	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. 1.1. I pazienti con linfoma MALT gastrico possono essere arruolati nei seguenti casi: a) Casi negativi all' H. pylory, sia di nuova diagnosi (non trattati in precedenza) che in ricaduta dopo terapia locale (chirurgia, radioterapia o antibiotici) 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: – 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. 1.2. Considerazioni simili si applicano anche ai pazienti con linfoma degli annessi oculari trattati con antibiotici. 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. 2.1. I pazienti con SMZL possono essere arruolati se uno dei seguenti criteri è soddisfatto:

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 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: · 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 Le pazienti possono essere considerate NON fertili per le seguenti ragioni: · 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 13. Il paziente deve essere in grado di comprendere e disposto a firmare il consenso informato scritto.
Principali criteri di esclusione:	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 anafilattiche o anafilattoidi al/ai farmaco/i ibrutinib e/o rituximab o agli eccipienti presenti nella loro formulazione) 14. Infezioni attive con virus HCV o epatite B. 15. Infezione da HIV o immunodeficienza 16. Gravidanza o allattamento 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. 18. Qualsiasi malattia grave o psichiatrica che può interferire con la partecipazione allo studio 19. Storia di tumore maligno diverso da MZL nei tre anni precedenti 20. Partecipazione a un'altra sperimentazione clinica terapeutica sia in contemporanea sia entro 28 giorni prima dell'inizio del trattamento
Sede e contatti	