

Titolo:	Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di odronextamab (REGN1979), un anticorpo bispecifico anti-CD20 × anti-CD3, rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore in partecipanti con linfoma follicolare non precedentemente trattati (OLYMPIA-1)
Patologia:	Linfoma Follicolare
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	1. Diagnosi di linfoma follicolare (FL) CD20 positivo di grado 1-3a, stadio II bulky oppure stadio III/IV, con conferma istopatologica locale; la biopsia deve essere stata eseguita entro i 18 mesi precedenti l'arruolamento e un campione tumorale deve essere disponibile per l'analisi centralizzata. 2. Necessità di trattamento secondo indicazione clinica, definita dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni: sintomi B, massa tumorale voluminosa (linfoma con diametro >3 cm in almeno 3 regioni oppure >6 cm in una regione) e/o complicanze correlate al linfoma. 3. Malattia misurabile mediante TC o RM, definita dalla presenza di almeno una lesione linfonodale misurabile in due dimensioni >1,5 cm oppure di una lesione extranodale >1 cm nel diametro trasverso maggiore. 4. Performance status ECOG compreso tra 0 e 2. 5. Età ≥18 anni. 6. Adeguata funzionalità midollare: conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$, senza trasfusioni piastriniche nei 7 giorni precedenti la prima dose di odronextamab; emoglobina $\geq 9,0$ g/dL; conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$, senza somministrazione di G-CSF nei 2 giorni precedenti la prima dose. 7. Nei pazienti con coinvolgimento midollare o sequestro splenico, adeguati valori ematologici: piastrine $\geq 25 \times 10^9/L$ senza trasfusioni nei 3 giorni precedenti la prima dose, emoglobina $\geq 7,0$ g/dL e ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$ senza somministrazione di G-CSF nei 2 giorni precedenti.

	8. Adeguata funzionalità epatica: bilirubina totale $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 3 \times \text{ULN}$ in caso di infiltrazione epatica da linfoma); ALT e AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ in caso di infiltrazione epatica da linfoma); fosfatasi alcalina $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ in caso di infiltrazione epatica da linfoma). 9. Clearance della creatinina calcolata secondo formula di Cockcroft-Gault ≥ 50 mL/min. 10. Capacità di comprendere lo scopo e i rischi dello studio e di fornire consenso informato scritto e autorizzazione all'utilizzo dei dati sanitari personali secondo le normative applicabili. 11. Disponibilità e capacità di rispettare le visite cliniche e le procedure previste dallo studio. 12. Capacità di comprendere e compilare i questionari previsti dal protocollo.
Principali criteri di esclusione:	1. Linfoma del sistema nervoso centrale (SNC) o linfoma leptomeningeo, incluso linfoma primitivo del SNC o coinvolgimento noto del SNC da linfoma non primitivo, anche se in remissione completa dopo trattamento. 2. Sospetto coinvolgimento del SNC da linfoma non adeguatamente valutato mediante imaging del SNC (RM o TC) e, quando indicato, puntura lombare. 3. Evidenza istologica di trasformazione a linfoma B ad alto grado o linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). 4. Diagnosi di macroglobulinemia di Waldenström, linfoma linfoplasmocitico, linfoma follicolare grado 3b, leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico a piccoli linfociti. 5. Precedente trattamento con qualsiasi terapia sistemica anti-linfoma. 6. Intervento chirurgico maggiore nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento in studio. 7. Radioterapia standard nelle 2 settimane precedenti la prima somministrazione del trattamento assegnato. 8. Precedente trapianto d'organo solido. 9. Trattamento continuativo con corticosteroidi sistemici a dose > 10 mg/die di prednisone o equivalente anti-infiammatorio nelle 72 ore precedenti l'inizio del trattamento in studio. 10. Presenza di neoplasia maligna diversa dal linfoma non-Hodgkin, salvo tumori adeguatamente trattati e senza evidenza di malattia da almeno 3 anni, ad eccezione di carcinoma prostatico localizzato trattato con terapia ormonale o radioterapia locale,

	carcinoma cervicale in situ, carcinoma mammario in situ o carcinoma cutaneo non melanoma trattato definitivamente. 11. Presenza di altre malattie attive significative o condizioni mediche che possano interferire con lo svolgimento dello studio o aumentare il rischio per il partecipante, incluse patologie cardiovascolari rilevanti (es. insufficienza cardiaca NYHA classe III-IV, infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, aritmie instabili, angina instabile), patologie polmonari significative, disturbi gastrointestinali, epatici, renali, endocrini, ematologici, autoimmuni, psichiatrici o neurologici. 12. Anamnesi o presenza di patologie neurologiche centrali rilevanti, quali epilessia, convulsioni, paresi, afasia, ictus, grave trauma cranico, patologie cerebellari, sindrome cerebrale organica, psicosi, lesioni infiammatorie e/o vasculiti. 13. Vaccinazione con vaccini a vettore virale replicante nei 28 giorni precedenti la prima somministrazione del farmaco in studio. 14. Frazione di eiezione cardiaca <50% valutata mediante ecocardiogramma o MUGA. 15. Gravidanza o allattamento. 16. Donne in età fertile o uomini che non accettino di utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci prima dell'inizio del trattamento, durante lo studio e fino ad almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del farmaco in studio. 17. Donazione di sperma durante lo studio e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose del trattamento. 18. Storia di malattie cardiovascolari, respiratorie, epatiche, renali, gastrointestinali, endocrine, ematologiche, psichiatriche o neurologiche clinicamente significative che, secondo il giudizio dello sperimentatore, possano confondere i risultati dello studio o aumentare il rischio per il partecipante. 19. Anamnesi di tubercolosi o infezioni fungine sistemiche attive negli ultimi 6 mesi. 20. Infezione che abbia richiesto ricovero ospedaliero o terapia antibiotica/antivirale/antimicotica endovenosa nelle 2 settimane precedenti la prima somministrazione del trattamento, senza evidenza di completa risoluzione o adeguato controllo. 21. Presenza di infezione attiva (batterica, virale, fungina, micobatterica, parassitaria o altra) al momento dell'arruolamento o nelle 2 settimane precedenti, se richiede trattamento continuativo o
--	--

	presenta rischio di disseminazione o infezione grave in caso di immunosoppressione. 22. Infezione attiva da COVID-19. 23. Infezione non controllata da HIV, HBV o HCV. 24. Infezione da citomegalovirus (CMV) con PCR positiva su sangue periferico non adeguatamente trattata e non negativizzata prima dell'arruolamento. 25. Ipersensibilità o reazione allergica grave a composti con composizione chimica o biologica simile al farmaco in studio o ai suoi eccipienti. 26. Ipersensibilità nota sia all'allopurinolo sia alla rasburicasi. 27. Partecipazione a studi clinici con altri farmaci sperimentali, inclusi farmaci biologici o terapie immunologiche, nei 90 giorni precedenti o entro almeno 5 emivite del farmaco sperimentale biologico (se più lungo), oppure nelle 4 settimane precedenti per altri farmaci sperimentali. 28. Partecipanti sottoposti a ricovero obbligatorio o affidamento a un'istituzione in seguito a provvedimento giudiziario o amministrativo.
Sede e contatti	Clinical Trial Center (ctc@maggioreosp.novara.it)