

Titolo:	Xport-dlbcl-030 studio di fase 2/3, multicentrico, randomizzato su rituximab-gemcitabina-desametasone-platino (r-gdp) con o senza selinexor in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule b recidivante/refrattario (rr dlbcl)
Patologia:	Linfoma
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	<p>1 Età ≥ 18 anni.</p> <p>2 Conferma patologica di DLBCL de novo o DLBCL trasformato da un linfoma indolente precedentemente diagnosticato (per es., linfoma follicolare). I pazienti con linfoma di grado elevato con riarrangiamenti di myc, bcl2 e/o bc16 sono idonei (solo fase 2) (deve esserne fornita opportuna documentazione).</p> <p>3 Pazienti che hanno ricevuto almeno 1 ma non più di 2 linee di terapia sistemica precedenti per il trattamento del DLBCL (deve esserne fornita opportuna documentazione).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La chemioimmunoterapia di salvataggio seguita da trapianto delle cellule staminali sarà considerata terapia di 1a linea sistemica. • La terapia di mantenimento non sarà conteggiata come linea di terapia sistemica separata. • La radioterapia con intento curativo per DLBCL localizzato non sarà conteggiata come terapia di 1a linea. <p>4 Malattia misurabile PET-positiva secondo i criteri modificati per la valutazione della risposta del linfoma con almeno 1 linfonodo con diametro maggiore [LDi] $>1,5$ [cm] o 1 lesione extranodale con LDi >1 cm) (in base ai Criteri di Lugano 2014) (deve esserne fornita opportuna documentazione).</p> <p>5 HSCT o terapia con cellule CAR-T non previsti in base a una valutazione di criteri clinici obiettivi determinati dal medico curante. L'arruolamento nello studio di pazienti che non possono essere sottoposti ad HSCT a causa della presenza di malattia attiva è consentito (fino a un massimo del 10% dei pazienti arruolati in ciascuna fase).</p>

La documentazione relativa alla mancata volontà di procedere ad HSCT o terapia CAR-T deve essere fornita dal medico curante.

6 Funzionalità del midollo osseo adeguata, secondo i seguenti criteri (con documentazione a supporto):

- ANC $\geq 1 \times 10^9/l$.
- Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$ (senza trasfusione di piastrine nei 14 giorni precedenti il C1G1).
- Emoglobina $\geq 8,5$ g/dl (senza trasfusione di globuli rossi nei 14 giorni precedenti il C1G1).

7 Linfociti circolanti $\leq 50 \times 10^9/l$.

8 Funzioni epatica e renale adeguate, secondo i seguenti criteri (con documentazione a supporto):

- Aspartato transaminasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5$ x limite superiore della norma (ULN) o ≤ 5 x ULN in casi di noto infiltrato linfomatoso nel fegato.
- Bilirubina sierica totale ≤ 2 x ULN o ≤ 5 x ULN se dovuta alla sindrome di Gilbert o in casi di noto infiltrato linfomatoso nel fegato.
- Clearance della creatinina (CrCl) calcolata ≥ 30 ml/min in base alla formula di Cockcroft-Gault.

9 Una valutazione del cosiddetto Performance Status ≤ 2 secondo la Scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

10 Aspettativa di vita stimata >3 mesi allo screening.

11 L'arruolamento nello studio di pazienti con DLBCL primario refrattario, definito come assenza di risposta o recidiva entro 6 mesi dopo la fine del trattamento di prima linea, sarà consentito (fino al 20% dei pazienti arruolati in ciascuna fase).

12 Consenso all'uso di una contraccezione efficace per la durata dello studio e che continui per 14 mesi per le pazienti di sesso femminile e 11 mesi per i pazienti di sesso maschile dopo l'ultima dose di trattamento dello studio.

- Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono presentare un test di gravidanza sul siero negativo allo screening e acconsentire all'uso di metodi di contraccezione altamente efficaci per tutta la durata dello studio e per 14 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio (fanno eccezione le pazienti non fertili: età >50 anni e amenorrea per cause naturali per >1 anno, oppure precedente salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia).
- I pazienti di sesso maschile sessualmente attivi devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci per tutta la durata dello studio e per 11 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio. I pazienti di sesso maschile devono acconsentire a non donare sperma

	<p>durante il periodo di trattamento dello studio e per 11 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio.</p>
<p>Principali criteri di esclusione:</p>	<p>1 DLBCL con linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), linfoma composito (linfoma di Hodgkin + linfoma non-Hodgkin [LNH]), DLBCL trasformato da malattie diverse dall'LNH indolente; linfoma primitivo del mediastino (timico) a grandi cellule B (PMBL); linfoma a grandi cellule B ricco in linfociti T.</p> <p>2 Precedente trattamento con selinexor o altri inibitori di XPO1.</p> <p>3 Presenza di controindicazioni a qualsiasi farmaco contenuto nel regime terapeutico di combinazione (SR-GDP).</p> <p>4 Coinvolgimento attivo noto del sistema nervoso centrale o meningeo dovuto al DLBCL al momento dello screening.</p> <p>5 Uso di qualsiasi terapia anti-DLBCL, standard o sperimentale (tra cui radioterapia non palliativa, chemioterapia, immunoterapia, radioimmunoterapia o qualsiasi altra terapia antitumorale), <21 giorni prima del Giorno 1 del Ciclo 1 (è consentito prednisone <30 mg o equivalente; la radioterapia palliativa è consentita purché sia diretta a lesioni non-bersaglio).</p> <p>6 Qualsiasi EA correlato alla precedente terapia per DLBCL che non sia ritornato a un grado ≤ 1 (Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi [CTCAE], v. 5.0) o al grado basale entro il Giorno 1 del Ciclo 1, esclusa l'alopecia.</p> <p>7 Intervento di chirurgia maggiore entro <14 giorni dal Giorno 1 del Ciclo 1.</p> <p>8 Trapianto autologo di cellule staminali (SCT) <100 giorni o SCT allogenico <180 giorni prima del Giorno 1 del Ciclo 1 oppure malattia del trapianto contro l'ospite in fase attiva dopo SCT allogenico (oppure impossibilità di interrompere trattamento o profilassi della GVHD) o infusione di cellule CAR-T <90 giorni prima del Ciclo 1.</p> <p>9 Neuropatia di grado ≥ 2 (CTCAE, v. 5.0).</p> <p>10 Qualsiasi malattia, condizione medica o disfunzione d'organo pericolosa per la vita che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbe compromettere la sicurezza del paziente o la sua aderenza alle procedure dello studio.</p> <p>11 Infezione non controllata (ovvero, clinicamente instabile) con necessità di antibiotici, antivirali o antifungini per via parenterale entro 7 giorni prima della prima dose di trattamento dello studio; tuttavia, l'uso profilattico di questi agenti è considerato accettabile (anche per via parenterale).</p> <p>12 Pazienti con infezioni attive da epatite B (HBV), epatite C (HCV) o virus dell'immunodeficienza umana (HIV). I</p>

	<p>pazienti con infezione attiva da virus dell'epatite B (HBV) sono ammessi se la terapia antivirale per l'epatite B è stata somministrata per >8 settimane e la carica virale è <100 UI/mL prima della prima dose di trattamento dello studio. I pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) nota in anamnesi o trovati con anticorpi HCV positivi allo screening sono ammessi in caso di documentata negatività della carica virale secondo lo standard istituzionale. I pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono ammessi se presentano conte delle cellule T CD4+ ≥ 350 cellule/μl, carica virale negativa secondo lo standard istituzionale e nessuna anamnesi di infezioni opportunistiche indicative di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) nel corso dell'ultimo anno.</p> <p>13 Incapacità di deglutire le compresse, sindrome da malassorbimento o qualsiasi altra malattia o disfunzione gastrointestinale (GI) che potrebbe interferire con l'assorbimento del trattamento dello studio.</p> <p>14 Allattamento al seno o donne in stato di gravidanza.</p> <p>15 Incapacità di, o indisponibilità a sottoscrivere un modulo di consenso informato (ICF).</p> <p>16 A giudizio dello sperimentatore, peso corporeo significativamente inferiore al peso ideale.</p>
Sede e contatti	<p>AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbrogi : clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it ; Abdou Rraaouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it</p>