



A.O.U. MAGGIORE NOVARA

Titolo:	ACE-LY-312 (D8227C00001) Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di acalabrutinib in combinazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP) in soggetti di età ≤ 65 anni con linfoma diffuso a grandi cellule B non del centro germinativo non trattato in precedenza
Patologia:	Linfoma
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	<p>1 Capacità di comprendere lo scopo e i rischi dello studio, nonché di fornire il consenso informato firmato, che include:</p> <p>(a) Conformità ai requisiti e alle restrizioni elencate nel modulo di consenso informato (ICF) e in questo protocollo</p> <p>(b) Autorizzazione all'uso delle informazioni sanitarie protette (in conformità ai regolamenti nazionali e locali sulla privacy del paziente)</p> <p>2 Fornitura dell'ICF scritto, firmato e datato, prima di qualsiasi procedura, campionamento e analisi specifici e obbligatori per lo studio</p> <p>3 Età ≥ 18 e ≤ 65 anni al momento dello screening</p> <p>4 Soggetto di sesso maschile o femminile</p> <p>L'uso dei contraccettivi da parte di uomini o donne dovrà essere conforme alle normative locali relative ai metodi contraccettivi per coloro che partecipano agli studi clinici.</p> <p>(a) Partecipanti di sesso maschile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partecipanti di sesso maschile: Per gli IMP genotossici, il partecipante di sesso maschile dovrà usare il preservativo dal momento dell'arruolamento, per tutta la durata dello studio e fino all'ultima dose di acalabrutinib, prednisone o rituximab o per 3 mesi dopo l'ultima dose di vincristina, ciclofosfamide o doxorubicina, a seconda di quale sia il periodo più lungo. Anche le partner non in gravidanza ma potenzialmente fertili dovranno prendere in considerazione le raccomandazioni sulla contraccezione.

(b) Partecipanti di sesso femminile:

- Le donne non potenzialmente fertili sono definite come sterilizzate in maniera permanente (isterectomia, ovariectomia bilaterale o salpingectomia bilaterale) oppure in post-menopausa. Le donne saranno considerate in post-menopausa se per 12 mesi prima della data programmata della randomizzazione (senza una causa medica alternativa) troverà applicazione quanto segue:

- Le donne <50 anni saranno considerate in post-menopausa se in condizione di amenorrea da 12 mesi o più dopo l'interruzione del trattamento ormonale esogeno e dei livelli di ormone follicolo-stimolante nell'intervallo post-menopausa.

- Le donne di età ≥50 anni saranno considerate in post-menopausa se in condizione di amenorrea da 12 mesi o più dopo l'interruzione dell'intero trattamento ormonale esogeno. Le donne in età fertile sessualmente attive con un partner non sterilizzato dovranno acconsentire a utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace a partire dall'arruolamento, per tutta la durata dello studio e per 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab o ciclofosfamide, per 6 mesi dopo l'ultima dose di doxorubicina, 30 giorni dopo l'ultima dose di vincristina e per 2 giorni dopo l'ultima dose di acalabrutinib, a seconda di quale periodo sia più lungo. Per metodo contraccettivo altamente efficace si intende un metodo che, quando utilizzato costantemente e correttamente, si traduce in un tasso di insuccesso inferiore all'1% l'anno. L'interruzione della contraccezione dopo questo punto deve essere discussa con un medico responsabile. L'astinenza periodica (metodi del calendario, sintotermici, post-ovulazione), ritiro (coito interrotto), solo spermicidi e l'amenorrea da allattamento non saranno ritenuti metodi contraccettivi accettabili. Il preservativo femminile e il preservativo maschile non dovranno essere usati insieme. Tutte le donne potenzialmente fertili dovranno presentare un test di gravidanza sul siero negativo alla Visita 1.

- I metodi contraccettivi altamente efficaci includono: astinenza sessuale (l'astinenza periodica, per es. metodi del calendario, ovulazione, sintotermici, post-ovulazione, dichiarazione di astinenza per la durata dell'esposizione all'IMP e coito interrotto non sono metodi di contraccezione accettabili), partner vasectomizzato, Implanon®, occlusione tubarica bilaterale, dispositivo intrauterino/sistema intrauterino a base di levonorgestrel, iniezioni di Depo-Provera™, contraccettivi orali ed Evra Patch™, Xulane™ o NuvAring®. Le donne in età fertile dovranno accettare di utilizzare un metodo contraccettivo

altamente efficace, come definito sopra, dall'arruolamento e per tutta la durata dello studio e per 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab o ciclofosfamida, per 6 mesi dopo l'ultima dose di doxorubicina, 30 giorni dall'ultima dose di vincristina e per 2 giorni dopo l'ultima dose di acalabrutinib, a seconda di quale sia il più lungo.

Tipo di paziente e caratteristiche della malattia

5 DLBCL documentato istologicamente

(a) Verifica del DLBCL in base alla revisione centrale del referto patologico locale

(b) Campione di tessuto tumorale FFPE inviato al laboratorio centrale prima del primo ciclo di R-CHOP (Ciclo 1 Giorno 1)

(c) Conferma di DLBCL del sottotipo non GCB da parte del laboratorio centrale mediante GEP (utilizzando il test di LymphMark sperimentale) prima del primo ciclo di trattamento dello studio sperimentale (Ciclo 2 Giorno 1)

6 Nessun precedente trattamento per il DLBCL

7 Stato di validità secondo il Gruppo orientale cooperativo di oncologia (ECOG) pari a 0, 1 o 2 senza peggioramento nelle 2 settimane precedenti il basale o nel giorno della prima somministrazione

8 Punteggio dell'indice prognostico internazionale (IPI) da 2 a 5. Malattia di stadio II, III o IV secondo la Classificazione di Ann Arbor. Malattia misurabile (≥ 1 lesione definita come $\geq 1,5$ cm nella dimensione più lunga per lesioni nodali, o ≥ 1 cm nella dimensione più lunga per lesioni extranodali, misurata mediante TC con contrasto [o RM] in base alla Classificazione di Lugano 2014.

9 Funzionalità adeguata di organi e midollo osseo, come segue:

(a) Conte ematiche periferiche adeguate, indipendentemente dal fattore di crescita o dal supporto trasfusionale durante il periodo di screening e al basale, come segue:

(i) Conta assoluta dei neutrofilici (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ ($\geq 1.000/\mu l$), tranne nel caso di coinvolgimento del midollo osseo

(ii) Conta piastrinica $\geq 75 \times 10^9/l$ ($\geq 75.000/\mu l$), tranne nel caso di coinvolgimento del midollo osseo, quando la conta piastrinica potrebbe essere $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 50.000/\mu l$)

(b) Aspartato aminotransferasi (AST) nel siero e alanina aminotransferasi (ALT) ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN)

(c) Bilirubina totale $\leq 1,5 \times ULN$, salvo se direttamente attribuibile alla sindrome di Gilbert (d) Clearance della creatinina stimata ≥ 40 ml/min, calcolata con l'equazione di Cockcroft-Gault (utilizzando il peso corporeo effettivo) o creatinina sierica $\leq 2 \times ULN$

(i) Equazione di Cockcroft-Gault per i soggetti di sesso

	<p>maschile: $CrCL = \text{Peso (kg)} \times (140 - \text{età})$ (ml/min) 72 x creatinina sierica (mg/dl) (ii) Equazione di Cockcroft-Gault per i soggetti di sesso femminile: $CrCL = \text{Peso (kg)} \times (140 - \text{età}) \times 0,85$ (ml/min) 72 x creatinina sierica (mg/dl) 10 Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) entro i limiti della norma istituzionale, determinata mediante ecocardiogramma (ECO) cardiaco o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) 11 Volontà e capacità di partecipare a tutte le valutazioni e le procedure richieste dal presente protocollo dello studio, compresa l'ingestione senza difficoltà di capsule e compresse</p>
<p>Principali criteri di esclusione:</p>	<p>Condizione medica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Evidenza di malattia (come malattie sistemiche gravi o non controllate, tra cui ipertensione non controllata e trapianto renale) che, a giudizio dello sperimentatore, rendono indesiderabile la partecipazione del paziente allo studio o che metterebbero a rischio la conformità al protocollo 2 Anamnesi nota di diatesi emorragica (ovvero emofilia, malattia di von Willebrand) 3 Nausea e vomito refrattari, incapacità di deglutire il prodotto formulato o sindrome da malassorbimento; malattia gastrointestinale cronica, restrizioni gastriche o intervento chirurgico bariatrico come bypass gastrico; ostruzione intestinale parziale o completa o precedente resezione intestinale significativa che impedirebbe un adeguato assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione del trattamento dello studio 4 Linfoma del sistema nervoso centrale o malattia leptomeningea noti 5 Linfoma mediastinale primario noto 6 Linfoma a cellule B di grado elevato noto con riarrangiamenti MYC e BCL2 e/o BCL6 (linfoma a doppia o tripla traslocazione [DHL or THL]) 7 Anamnesi precedente di linfoma indolente 8 Anamnesi di leucoencefalopatia multifocale progressiva confermata in corso 9 Anamnesi di neoplasia precedente che potrebbe influire sulla conformità al protocollo o sull'interpretazione dei risultati, ad eccezione di quanto segue: <ol style="list-style-type: none"> (a) Carcinoma basocellulare trattato in modo curativo o carcinoma a cellule squamose della pelle o carcinoma in situ in qualsiasi momento prima dello studio (b) Neoplasia trattata a scopo curativo e senza presenza di malattia in fase attiva nota ≥ 3 anni prima della randomizzazione

10 Malattia cardiovascolare significativa, come aritmie sintomatiche, insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti lo screening, o qualsiasi malattia cardiaca di Classe 3 o 4, secondo la definizione dalla Classificazione funzionale della New York Heart Association allo screening
Nota: Ai soggetti con fibrillazione atriale asintomatica controllata durante lo screening sarà consentito arruolarsi nello studio

11 Anamnesi nota di infezione da HIV

12 Infezione da tubercolosi in fase attiva (la valutazione clinica può includere anamnesi clinica, esame obiettivo e risultati radiografici o test della tubercolosi in linea con la pratica locale)

13 Qualsiasi infezione sistemica non controllata e in fase attiva

14 Stato sierologico che riflette l'infezione attiva da epatite B o C

(a) I soggetti positivi all'anticorpo principale dell'epatite B (anti-HBc) e negativi all'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) dovranno presentare un risultato negativo della PCR per il DNA dell'epatite B prima della randomizzazione ed essere disposti a sottoporsi al test della PCR per il DNA durante lo studio. I soggetti HBsAg-positivi o PCR-positivi per il DNA dell'epatite B saranno esclusi.

(b) I soggetti positivi all'anticorpo dell'epatite C dovranno presentare un risultato negativo della PCR per l'RNA dell'epatite C prima della randomizzazione. I soggetti PCR RNA-positivi per l'epatite C saranno esclusi.

15 Anamnesi di ictus o emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti la prima dose di R-CHOP Terapia precedente/concomitante

16 Qualsiasi trattamento antitumorale concomitante; sarà consentito l'uso concomitante di terapia ormonale per patologie non correlate al tumore (per es. terapia ormonale sostitutiva)

17 Uso precedente di antraciclina ≥ 150 mg/m²

18 Necessità o ricezione di anticoagulazione con warfarina o di antagonisti della vitamina K equivalenti

19 Necessità di continuare il trattamento con un inibitore del citocromo P450 3A (CYP3A) o utilizzo entro 2 settimane dal primo trattamento dello studio (Ciclo 1 Giorno 1); vedere i dettagli nella Sezione 6.5.3.1

20 Uso di un potente induttore del CYP3A (per es. l'iperico) entro 3 settimane dal primo trattamento dello studio (Ciclo 1 Giorno 1); vedere i dettagli nella Sezione 6.5.3.1

21 Necessità di trattamento con inibitori della pompa protonica (ovvero omeprazolo, esomeprazolo,

	<p>lansoprazolo, dexlansoprazolo, rabeprazolo o pantoprazolo); i soggetti che ricevono inibitori della pompa protonica e passano agli antagonisti del recettore H2 o agli antiacidi sono idonei per l'arruolamento a questo studio</p> <p>22 Assunzione di un vaccino vivo per il virus nei 28 giorni precedenti la prima dose del trattamento dello studio (Ciclo 1 Giorno 1) o durante il trattamento dello studio</p> <p>23 Procedura chirurgica maggiore (escludendo il posizionamento di un accesso vascolare) o lesione traumatica significativa entro 30 giorni dalla prima dose del trattamento dello studio (Ciclo 1 Giorno 1) o prevista necessità di intervento di chirurgia maggiore durante lo studio</p> <p>Precedente/concomitante esperienza in uno studio clinico</p> <p>24 Coinvolgimento nella pianificazione o conduzione di questo studio (riguarda il personale dello sponsor e il personale presso qualsiasi centro dello studio)</p> <p>25 Partecipazione concomitante a un'altra sperimentazione clinica terapeutica o partecipazione a un altro studio clinico con un prodotto sperimentale o un dispositivo medico sperimentale nei 30 giorni precedenti la prima dose del trattamento dello studio (Ciclo 1 Giorno 1)</p> <p>26 Anamnesi di ipersensibilità nota o reazioni anafilattiche ai trattamenti dello studio o a eventuali eccipienti del prodotto</p> <p>27 Lo sperimentatore ritiene che il paziente non debba partecipare allo studio essendo improbabile che possa soddisfare le procedure, le restrizioni e i requisiti dello studio</p> <p>28 Donne attualmente in gravidanza (confermata tramite test di gravidanza positivo) o in allattamento</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>