



Sinossi

**Rituximab, bendamustina e citarabina seguiti da venetoclax (V-RBAC) in
pazienti anziani, ad alto rischio con linfoma mantellare**

**ID Studio: FIL_V-RBAC
Numero EudraCT: 2017-004628-31**

PROMOTORE
Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (FIL)

COORDINAMENTO SCIENTIFICO	Carlo Visco, MD, Vicenza, IT
SUPPORTO SCIENTIFICO	Carlo Visco, MD, Vicenza, IT Alice Di Rocco, MD, Roma, IT Annalisa Chiappella, MD, Torino, IT Umberto Vitolo, MD, Torino, IT Simone Ferrero, MD, Torino, IT Omar Perbellini, MD, Vicenza, IT Valentina Tabanelli, MD, Milano, IT

REGISTRAZIONE PAZIENTI eCRF	www.filinf.it
SEGNALAZIONE SAE	www.drugvigilance.filinf.it

Versione e data della Sinossi: 1, 16 novembre 2017

Study ID	FIL_V-RBAC
Eudract N°	2017-004628-31
Titolo dello studio	Rituximab, bendamustina e citarabina seguiti da venetoclax (V-RBAC) in pazienti anziani, ad alto rischio con linfoma mantellare
Fase dello studio	II
Afrmaco in sperimentazione	ABT-199 (Venetoclax) (Abbvie)
Versione del protocollo	1, 16 NOVEMBRE 2017
Centri partecipanti	39 centri in Italia afferenti alla Fondazione Italiana Linfomi
Definizioni del protocollo	I pazienti arruolati saranno stratificati in pazienti a "basso rischio (LR)" e "alto rischio (HR)" in base a questi 3 fattori: morfologia (se blastoide), espressione di Ki67 (se > 30%), mutazioni/delezioni di TP53 (se presenti). I pazienti con uno qualsiasi dei tre fattori di rischio saranno definiti come HR.
Obiettivi e Endpoints dello studio	<p><u>Obiettivo Primario</u></p> <p>Valutare se l'aggiunta di venetoclax dopo la chemioterapia R-BAC in pazienti HR migliori i risultati della terapia standard R-BAC, in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS).</p> <p><u>Endpoint Primario</u></p> <p>PFS a 2 anni dalla data di arruolamento, in pazienti HR.</p> <p><u>Endpoints Secondari</u></p> <ul style="list-style-type: none">)] Proporzione della risposta molecolare (analizzato nei laboratori del FIL-MRD network))] PFS di tutti i pazienti arruolati e del sottogruppo HR)] Sopravvivenza globale (OS))] Durata della risposta (DoR))] Proporzione di CR prima e dopo la somministrazione di venetoclax nel gruppo HR e nel gruppo LR non responsivo a R-BAC.)] Proporzione di pazienti che completano il trattamento previsto)] Sicurezza del farmaco venetoclax
Disegno dello studio	Studio di fase II, singolo braccio, prospettico e multicentrico
Durata dello studio	Arruolamento: 2 anni 6 mesi Trattamento: 2 anni 6 mesi Follow up minimo per l'endpoint primario: 2 anni Durata totale dello studio: 7 anni
Dimensione campionaria	52 pazienti HR (dovranno essere arruolati circa 130 pazienti in totale)
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti non precedentemente trattati con MCL di età < 65 se FIT in base alla valutazione geriatrica CGA 2. Pazienti con età < 64 non elegibili a chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto a giudizio del medico (dettagli sulla non elegibilità da registrare mediante la scala CIRS "Cumulative Illness rating scale") 3. Malattia nodale o extranodale misurabile con diametro di lunghezza < 1.5 cm e misurabile su due dimensioni perpendicolari 4. Performance status ECOG < 2. 5. Positività per ciclina D1 e/o SOX11 [quest'ultimo è obbligatorio nei casi in cui manca la ciclina D1 o in caso di negatività t(11;14)]

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Appropriata funzionalità renale (creatinine clearance >50 mL/min), con diuresi normale 7. Appropriata funzionalità epatica: ALT/AST <2.5 volte superiore al valore normale (ULN), total bilirubin <1.5 volte ULN, a meno che direttamente attribuibile al tumore o a condizioni congenite del paziente 8. Pazienti positivi per anticorpi anti-core dell'epatite B (HBcAb), pazienti negativi per HBsAg e HBV-DNA possono essere arruolati se effettuano una corretta profilassi antivirale almeno nelle ultime 2 settimane prima dell'inizio del trattamento in protocollo 9. Firma del consenso informato
<p>Criteri di esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti HIV positivi 2. Pazienti precedentemente trattati per il linfoma 3. Malattia confinata a livello del midollo osseo/sangue periferico/milza senza alcun altro coinvolgimento nodale o extranodale 4. MCL in-situ 5. Condizioni mediche o lesioni d'organo che potrebbero interferire con la somministrazione della terapia 6. Infezioni batterica, virale o fungina attiva che richiedono una terapia sistemica 7. Disturbi convulsivi che richiedono una terapia anticonvulsivante 8. Grave malattia polmonare cronica ostruttiva con ipossiemia 9. Pregressa malattia cardiaca grave: di classe III-IV della scala New York Heart Association (NYHA), infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti, tachiaritmie ventricolari, cardiomiopatia dilatativa o angina instabile 10. Diabete mellito non controllato dalla terapia insulinica sottocute 11. Tumore maligno secondario attivo 12. Note reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche agli anticorpi e proteine murine, alla bendamustina o mannitolo 13. Importanti operazioni chirurgiche nelle 4 settimane precedenti all'inizio della terapia dello studio 14. HBsAg+ 15. Pazienti HCVAb+ con replicazione virale attiva (HCV-RNA+ con AST>2 volte il limite normale) 16. Qualsiasi condizione medica e/o psicologica che potrebbe precludere la partecipazione allo studio, compromettere la capacità del paziente a dare il consenso informato, influire sull'interpretazione dei risultati o aumentare il rischio di complicazioni nel trattamento 17. Coinvolgimento del CNS 18. Trattamento cronico con inibitori CYP3A moderati o forti (ketoconazolo, ritonavir, claritromicina, itraconazolo, voriconazolo)
<p>Piano di trattamento</p>	<p>Tutti i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione saranno sottoposti alla terapia di induzione che prevede 4 cicli di R-BAC, ogni 28 giorni (Rituximab 375 mg/m² d1, Bendamustine 70 mg/m² d1,2 Cytarabine 500 mg/m² d1,2,3). I pazienti saranno sottoposti a indagini istologiche e molecolari e quindi differenziati in base al profilo di rischio in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Pazienti Low risk (LR)</u>: questi pazienti ricevono al massimo 6 cicli di R-BAC. I pazienti in PD dopo 4 cicli di terapia interrompono il trattamento e sono esclusi dallo studio. I pazienti con malattia stabile (SD) dopo 2 cicli di terapia saranno comunque rivalutati per la risposta dopo 4 cicli e interromperanno il trattamento se in PD. I pazienti responsivi alla terapia (CR, Cru, PR dopo 2 cicli, SD dopo 2 cicli ma che hanno migliorato la risposta al termine dei 4 cicli di terapia) ricevono un totale di 6 cicli di terapia. I pazienti che manifestano eccessiva tossicità durante uno dei primi cicli di terapia sono comunque trattati per un totale di 4 cicli, indipendentemente dalla risposta al trattamento. I pazienti che non ottengono almeno una CR dopo il completamento della fase di induzione (6 o 4 cicli di terapia) procedono con il consolidamento (venetoclax 800 mg per 4 cicli) e successivamente con il mantenimento (venetoclax 400 mg per 20 cicli), come per i pazienti HR.

	<p>2) Pazienti High risk (HR): questi pazienti ricevono 4 cicli di R-BAC, prima del consolidamento e del mantenimento con venetoclax. I pazienti in PD durante o dopo la fase di induzione interrompono il trattamento e sono esclusi dallo studio. I pazienti responsivi ai primi 2 cicli di R-BAC o con malattia stabile ricevono un totale di 4 cicli di terapia, in seguito sono condotti al consolidamento e successivo mantenimento con venetoclax, fino a PD.</p> <p>I pazienti con malattia stabile al termine del trattamento R-BAC sono condotti al consolidamento e successivo mantenimento con venetoclax. I pazienti che interrompono il trattamento causa eccessiva tossicità (sulla base dei criteri indicati in protocollo) durante i primi 3 cicli di terapia sono condotti al consolidamento. La fase di consolidamento con venetoclax consiste in 4 cicli della durata di 28 giorni (venetoclax 800 mg/die, vedere <i>ramp-up scale</i> per la prevenzione del rischio di insorgenza della sindrome da lisi tumorale). Dopo il consolidamento, tutti i pazienti (eccetto i pazienti in PD) proseguono con la fase di mantenimento con venetoclax per 20 cicli (venetoclax 400 mg/die).</p>												
<p>Fasi dello studio</p>	<p>J Fase di screening della durata di 30 giorni entro i quali occorrerà effettuare tutti i test di laboratorio e di imaging previsti da protocollo. Sono inoltre previsti 90 giorni per la valutazione del midollo osseo. La biopsia linfonodale o tissutale è obbligatoria per l'inserimento dei pazienti nello studio.</p> <p>J Fase di trattamento: sono previsti fino a 6 cicli di R-BAC per i pazienti LR. I pazienti LR che non ottengono CR dopo R-BAC saranno trattati con venetoclax (4 cicli di consolidamento + 20 cicli di mantenimento). I pazienti HR, dopo 4 cicli di R-BAC, saranno trattati con venetoclax (4 cicli di consolidamento + 20 cicli di mantenimento).</p> <p>J Fase di follow-up: della durata di 24 mesi dal termine del mantenimento. Il follow-up prosegue fino alla documentata progressione della malattia (PD), fino al ritiro volontario del consenso da parte del paziente oppure in caso di decesso.</p>												
<p>Studi biologici/Analisi laboratori centralizzati</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TEST</th> <th>RIF. APPENDICI</th> <th>NECESSARIO PER L'ARRUOLAMENTO?</th> <th>QUANTITA'</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Revisione della diagnosi/ Definizione del profilo di rischio (morfologia delle cellule tumorali, espressione della proteina Ki67, mutazioni/delezioni del gene p53) per tutti pazienti arruolati</td> <td>Appendice 9</td> <td>Sì</td> <td>1 blocchetto in paraffina (o aspirato midollare quando la diagnosi è effettuata sulla biopsia del midollo osseo)</td> </tr> <tr> <td>Centralizzazione del sangue periferico, sangue midollare e urine per la Malattia Minima Residua (MRD) per tutti i pazienti arruolati (allo screening) e a tutti i timepoints previsti solo per i pazienti HR.</td> <td>Appendice 8</td> <td>Sì</td> <td>6 timepoints</td> </tr> </tbody> </table>	TEST	RIF. APPENDICI	NECESSARIO PER L'ARRUOLAMENTO?	QUANTITA'	Revisione della diagnosi/ Definizione del profilo di rischio (morfologia delle cellule tumorali, espressione della proteina Ki67, mutazioni/delezioni del gene p53) per tutti pazienti arruolati	Appendice 9	Sì	1 blocchetto in paraffina (o aspirato midollare quando la diagnosi è effettuata sulla biopsia del midollo osseo)	Centralizzazione del sangue periferico, sangue midollare e urine per la Malattia Minima Residua (MRD) per tutti i pazienti arruolati (allo screening) e a tutti i timepoints previsti solo per i pazienti HR.	Appendice 8	Sì	6 timepoints
TEST	RIF. APPENDICI	NECESSARIO PER L'ARRUOLAMENTO?	QUANTITA'										
Revisione della diagnosi/ Definizione del profilo di rischio (morfologia delle cellule tumorali, espressione della proteina Ki67, mutazioni/delezioni del gene p53) per tutti pazienti arruolati	Appendice 9	Sì	1 blocchetto in paraffina (o aspirato midollare quando la diagnosi è effettuata sulla biopsia del midollo osseo)										
Centralizzazione del sangue periferico, sangue midollare e urine per la Malattia Minima Residua (MRD) per tutti i pazienti arruolati (allo screening) e a tutti i timepoints previsti solo per i pazienti HR.	Appendice 8	Sì	6 timepoints										
<p>Considerazioni statistiche</p>	<p>Le curve di PFS dello studio RBAC500 (N = 57) hanno mostrato che la PFS a 2 anni per i pazienti HR è del 40% (H0), rispetto ai pazienti LR che hanno PFS a 2 anni del 100%. Si prevede che la somministrazione di venetoclax dopo R-BAC, nei pazienti HR migliori i risultati e l'efficacia di questo regime in una popolazione "difficile da trattare".</p> <p>Con l'aggiunta di venetoclax si ipotizza un incremento della PSF a 2 anni del 20%, raggiungendo così una PSF sperimentale del 60% (H1).</p> <p>In accordo al modello di studio a braccio singolo, dovranno pertanto essere arruolati 52 pazienti HR che saranno seguiti per un minimo di 2 anni. Complessivamente, poiché i pazienti HR rappresentano circa il 40-45% dei</p>												

	<p>pazienti con nuova diagnosi di MCL, si stima che saranno necessari 115-130 pazienti (52 + 63 o 78). Tutti i pazienti HR che inizieranno la terapia saranno inclusi nell'analisi di efficacia, indipendentemente dal completamento del trattamento programmato (i pazienti off-therapy saranno inclusi nelle analisi ITT).</p> <p>Il farmaco sperimentale sarà somministrato anche ai pazienti LR che non ottengono una CR al termine del trattamento R-BAC. Poiché, sulla base delle informazioni dello studio RBAC500 è difficile prevedere il numero di pazienti LR, l'analisi di tale sottogruppo sarà di natura esplorativa, e pertanto valutata separatamente.</p>
--	--