



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI



Via Coppino, 26 - 07100 SASSARI - C.F. - P. IVA 02268260904

DELIBERAZIONE N. 157 DEL 22/03/2017

Oggetto: Autorizzazione studio dal titolo: "Second international inter-group study for classical hodgkin's lymphoma in children and adolescent" – (EuroNet PHL-C2)

Struttura Proponente
Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione

Conto di Costo

Direttore della Struttura Proponente
Dott.ssa Chiara Seazzu

Responsabile del Procedimento
Dott.ssa Chiara Seazzu

Estensore: Dott. Giuseppe Capai

Il Responsabile della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.

Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu Firma Chiara Seazzu

Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiaro inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.

Il presente provvedimento contiene dati sensibili Si No

Il Responsabile del procedimento: Dott.ssa Chiara Seazzu
Data 15.03.2017 Firma Chiara Seazzu

Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu
Data 15.03.2017 Firma Chiara Seazzu

Il Responsabile addetto al controllo di budget con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso
 È NON È (le motivazioni sono allegate alla presente)
coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica.
Spesa prevista _____ C.E. n. _____

Il Responsabile del Controllo di Gestione: Dott.ssa Sara Sanna
Data _____ Firma _____

Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente provvedimento.

Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu
Data _____ Firma _____

Il Responsabile del Bilancio attesta altresì che la spesa non contrasta gli obiettivi Regionali di contenimento della spesa sanitaria e di rientro dal disavanzo (nota RAS Prot. 4801 del 29.12.2016).

Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu
Data _____ Firma _____

Parere del Direttore Amministrativo: Dott. Lorenzo Pesini (Delibera del Direttore Generale. n. 378 del 02.11.2016)

Favorevole Non Favorevole (con motivazioni allegate al presente atto)
Data 22/3/17 Firma Lorenzo Pesini

Parere del Direttore Sanitario: Dott. Nicolò Orrù (Delibera del Direttore Generale. n. 393 del 14.11.2016)

Favorevole Non Favorevole (con motivazioni allegate al presente atto)
Data 22/03/2017 Firma Nicolò Orrù

La presente Deliberazione si compone di n.-8 -pagine, di cui n.-5 -pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO

(Dott.ssa Chiara Seazzu)

- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: "Riordino della disciplina in materia sanitaria" e s.m.i.;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: "Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell'art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419";
- VISTO** il Protocollo d'Intesa sottoscritto in data 11.10.2004 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- DATO ATTO** che l'U.O.C. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari ha presentato richiesta per l'effettuazione dello Studio dal titolo: "Second international inter-group study for classical hodgkin's lymphoma in children and adolescent" – (EuroNet PHL-C2);
- CONSIDERATO** che il competente Comitato Etico della ex ASL n.1 di Sassari (oggi ATS ASSL Sassari), con decisione assunta con verbale n.2449/CE/2017, ha espresso il proprio parere etico favorevole in merito al protocollo di studio suindicato;
- ATTESO CHE** il Centro assicura con prot. PG/2017/5678 del 06.03.2017 di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per l'esecuzione dello studio garantendo, altresì, l'osservanza del protocollo in questione da parte del personale coinvolto;
- DATO ATTO** che lo Sperimentatore principale aziendale dello studio sopra specificato si individua nella persona del Dott. Carlo Cosmi, Dirigente Medico dell'U.O.C. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;
- RILEVATO** che lo studio di cui trattasi non determina alcun costo per l'azienda;
- ACCERTATO** che lo studio sarà condotto nel rispetto della vigente normativa in materia, in particolar modo delle norme di ICH-GCP recepite con DM Ministero della Sanità del 15.07.1997, s.m.i., secondo il Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, altresì ai sensi del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, del D.Lgs n. 200 del 6/11/2007 e sarà svolto secondo i criteri e le modalità descritte nel Protocollo di Sperimentazione esaminato e valutato con esito positivo dal Comitato Etico competente;

PROPONE

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

- 1) Di approvare lo studio sopraccitato, secondo la sinossi allegata alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale, che si svolgerà presso l'U.O.C. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Carlo Cosmi;
- 2) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO

(Dott.ssa Chiara Seazzu)



IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Antonio D'Urso

Nominato con Decreto del Presidente della Regione Sardegna n. 57 del 03.10.2016

L'anno duemiladiciassette, il giorno VEANTIDDE del mese di MARZO, in Sassari, nella sede legale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria.

PRESO ATTO della proposta di Deliberazione avente per oggetto: "Autorizzazione studio dal titolo: "Second international inter-group study for classical hodgkin's lymphoma in children and adolescent" – (EuroNet PHL-C2);

DATO ATTO che il Direttore Amministrativo e il Direttore Sanitario hanno espresso parere favorevole;

D E L I B E R A

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente

Di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- 1) Di approvare lo studio sopraccitato, secondo la sinossi allegata alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale, che si svolgerà presso l'U.O.C. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Carlo Cosmi;
- 1) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Antonio D'Urso)

Antonio D'Urso 22/03/2017

La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari dal 22/03/2017 per la durata di quindici giorni

Il Responsabile del Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione

(Dott.ssa Chiara Seazzu)

Chiara Seazzu

EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group

Secondo Studio Internazionale Inter-Group per il Linfoma di Hodgkin Classico in Bambini e Adolescenti

EuroNet-PHL-C2

EudraCT-Nr. 2012-004053-88

SINOSI del PROTOCOLLO

TITOLO	Secondo Studio Internazionale Inter-Group per il Linfoma di Hodgkin Classico in Bambini e Adolescenti
Acronimo	EuroNet-PHL-C2
Disegno del Trial	L'EuroNet-PHL-C2 è un trial internazionale, multicentrico, randomizzato controllato per il trattamento in prima linea del Linfoma di Hodgkin classico (cHL) nei bambini e negli adolescenti.
Obiettivi dello Studio	-Ridurre la radioterapia (RT) nei pazienti con nuova diagnosi di cHL senza comprometterne la percentuale di guarigione. -Valutare una chemioterapia intensificata e randomizzata nei casi intermedi e avanzati di cHL per compensare la riduzione di RT.
Strategia Generale	<p>L'EuroNet-PHL-C2 è un trattamento di prima linea per il cHL in pazienti minori di 18 anni (minori di 25 anni in UK, Italia e Francia). La strategia globale è quella di una stratificazione in base ai livelli di rischio (per la scelta della chemioterapia) e alla risposta ottenuta (per la scelta della radioterapia) per personalizzare l'intensità del trattamento nel paziente e per diminuire le complicanze a lungo termine.</p> <p>La Radioterapia sarà limitata I pazienti che avranno una PET negativa dopo 2 cicli di OEPA (Early Response Assessment – ERA) non riceveranno RT. La soglia per definire la PET negativa all'ERA sarà effettuata utilizzando i criteri di Deauville. Nel protocollo precedente, EuroNet-PHL-C1, la PET era considerata negativa con un Deauville score di 1 e 2, nel protocollo attuale EuroNet-PHL-C2, il Deauville score sarà di 1, 2 e 3, in questo modo ci sarà un aumento del numero di pazienti negativi che non effettueranno la RT.</p> <p>Chemioterapia Randomizzata I pazienti a stadio intermedio (TL-2) e avanzato (TL-3) riceveranno 2 (TL-2) o 4 (TL-3) cicli standard con COPDAC-28 o cicli intensificati con DECOPDAC-21, secondo uno schema di randomizzazione. Per evitare ritardi, la randomizzazione deve essere eseguita prima della ERA e non appena il livello di trattamento (TL) di appartenenza è stato confermato dalla revisione centralizzata. I due sottostudi randomizzati si baseranno sulla risposta della PET all'ERA:</p> <p>Pazienti con adeguata risposta all'ERA non riceveranno RT – un confronto della chemioterapia controllata randomizzata sarà fatto per dimostrare che i cicli intensificati con DECOPDAC-21 migliorano l'EFS rispetto ai cicli standard con COPDAC-28.</p>

	<p><u>Pazienti con risposta inadeguata alla ERA</u> - un confronto della chemioterapia controllata randomizzata-RT per dimostrare che il DECOPDAC-21 combinato con la RT limitata alle sole sedi linfonodali che rimangono FDG-PET positive alla fine della chemioterapia (Late Response Assessment – LRA) avranno una EFS comparabile al COPDAC-28 più RT standard involved node come nel trial precedente (EuroNet-PHL-C1).</p> <p>La stratificazione del rischio è ridefinita I precedenti gruppi di rischio (TG) del protocollo EuroNet-PHL-C1 sono stati ridefiniti con una suddivisione per livelli terapeutici (TL), spostando nel TL-2 i pazienti in stadio precoce con fattori di rischio (prima in TG-1).</p> <p>PET semi-quantitativa “qPET” I risultati della qPET semi-quantitativa sono formalmente integrati nella valutazione della risposta.</p>
Obiettivi Primari	<p>Randomizzato Aumentare la sopravvivenza libera da eventi nei pazienti in stadio intermedio e avanzato (TL-2 e TL-3), ERA PET-negativi, senza radioterapia ma con una chemioterapia intensificata di consolidamento (DECOPDAC-21).</p> <p>Dimostrare nei pazienti nel TL-2 e TL-3, ERA PET-positivi, che la combinazione di una chemioterapia intensificata di consolidamento (DECOPDAC-21) più RT con campi ridotti alle sole sedi linfonodali che rimangono FDG-PET positive alla LRA è paragonabile alla chemioterapia standard di consolidamento (COPDAC-28) più RT standard involved node.</p> <p>Non-randomizzato Ridurre ulteriormente la RT nei pazienti in stadio precoce, aumentando la soglia di positività della FDG-PET alla ERA con un Deauville 4+ pur conservando una EFS a cinque anni maggiore o uguale al 90%.</p>
Obiettivi Secondari	<p>Valutazione della tossicità ematologica durante i cicli di OEPA, COPDAC-28 e DECOPDAC-21, e successivo confronto tra COPDAC-28 e DECOPDAC-21.</p> <p>Per i pazienti ERA PET-positivi, confrontare la percentuale di FDG-PET positive nella LRA rispettivamente dopo chemioterapia di consolidamento con COPDAC-28 o con DECOPDAC-21.</p>
Obiettivi Terziari	<p>Descrizione della erogazione del trattamento e degli aspetti logistici dello studio come endpoint di qualità.</p>
Endpoint Primario	<p>Sopravvivenza libera da eventi (EFS), definita come il tempo che intercorre dall'inizio del trattamento fino al primo dei seguenti eventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressione/ricaduta di malattia • seconda neoplasia • decesso dovuto a qualsiasi causa
Endpoint Secondario	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia: sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) • Sicurezza: secondo la scala CTC (Common Toxicity Criteria) durante ogni fase del singolo trattamento, includendo anche la valutazione dell'osteonecrosi • Qualità:

	<ul style="list-style-type: none"> - Il tempo dalla data di esecuzione della PET fino alla valutazione della risposta alla ERA o LRA - Il tempo dall'ultimo giorno di chemioterapia al primo giorno di RT nei pazienti in cui è prevista RT - Il tempo dall'ultima dose di prednisone/prednisolone in OEPA all'inizio del primo ciclo di consolidamento - Durata della chemioterapia - Dose di chemioterapia effettivamente erogata rapportata alla dose totale programmata per ogni farmaco - Percentuale di interruzioni o sostituzioni dei chemioterapici - Tempo dall'iniezione del FDG all'inizio dell'acquisizione dell'esame PET - Percentuale dei pazienti con una maggiore captazione FDG nel grasso bruno facenti uso di beta-bloccanti - Media della captazione della FDG a livello epatico durante la PET di stadiazione, alla ERA e LRA (riproducibilità) - FDG-dose in uso in relazione alle raccomandazioni della EANM (European Association of Nuclear Medicine) in età pediatrica - Dose di radiazioni emessa nella PET-CT a basse dosi (corrente del tubo, tensione del tubo e tempo di rotazione) - Durata della RT, tasso di interruzione della RT - Erogazione della RT in accordo alle linee guida del protocollo
Popolazione dello Studio	Pazienti con Linfoma di Hodgkin classico non trattati, di età inferiore a 18 anni. In UK, Italia e Francia il limite di età può essere elevato a un'età inferiore ai 25 anni (alla data del consenso informato) per pazienti trattati all'interno di specifiche unità volte ad ospitare adolescenti e giovani adulti (TYA: teenager and young adult) oncologici.
Numerosità del Campione	Saranno arruolati almeno 2200 pazienti
Principali Criteri di Inclusione ed Esclusione	<p style="text-align: center;">Criteri di Inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conferma istologica della diagnosi di Linfoma di Hodgkin classico. - Pazienti con meno di 18 anni al momento della firma sul consenso informato. Nelle unità TYA, in Francia, UK e Italia, il limite aumenta fino ai minori di 25 anni. Il limite più basso di età nell'arruolamento sarà in accordo alle leggi nazionali o alle richieste dell'assicurazione che possono precludere la partecipazione dei pazienti molto giovani. - Consenso informato scritto fornito dal paziente o dai genitori o dai tutori legali per i minori, secondo quanto previsto dalla legge nazionale. - Test di gravidanza negativo nelle 2 settimane precedenti l'inizio di trattamento per pazienti femmine con potenziale rischio di concepimento. <p style="text-align: center;">Criteri di Esclusione</p> <p>Pazienti con uno o più dei seguenti criteri saranno esclusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamenti di chemioterapia o radioterapia precedenti per altre malattie - Pre-trattamento di Linfoma di Hodgkin (eccetto per trattamenti con steroidi di 7-10 giorni come pre-fase per tumori con importante coinvolgimento mediastinico) - Diagnosi di Linfoma di Hodgkin a Prevalenza Linfocitaria

	<ul style="list-style-type: none"> - Altri tumori maligni concomitanti - Controindicazioni o ipersensibilità nota ai farmaci usati nello studio - Severe malattie concomitanti (es. sindromi con immunodeficienza) - Nota sierologia positiva per HIV - Residenza dei partecipanti lontana dal centro terapeutico quando il follow-up potrebbe non essere garantito - Gravidanza e/o allattamento - Pazienti sessualmente attivi che non acconsentono all'utilizzo di una adeguata misura anti concepzionale durante la terapia fino ad un mese dopo l'ultimo trattamento - Concomitanti o recenti (all'interno dei 30 giorni prima di firmare il consenso informato) trattamenti con altri farmaci ad uso sperimentale o partecipazione in altri trial clinici
Trattamento	<p>Riassunto L'EuroNet-PHL-C2 è un protocollo adattato al rischio in base allo stadio e ai fattori di rischio che definiscono il livello di trattamento (TL). Inoltre, la risposta alla chemioterapia definisce l'indicazione alla radioterapia.</p> <p>I pazienti sono stratificati in uno dei tre TL</p> <ul style="list-style-type: none"> - TL-1, TL-2 e TL-3 per HL a rischio, rispettivamente, basso, intermedio e avanzato. <p>I pazienti in TL-1 non sono randomizzati, mentre i pazienti in TL-2 e TL-3 sono randomizzati tra il braccio standard con COPDAC-28 vs braccio intensificato con DECOPDAC-21 appena il TL è confermato.</p> <p>Terapia di Induzione Tutti i pazienti cominciano il trattamento con 2 cicli di chemioterapia OEPA. Ai 2 cicli di OEPA fa seguito una valutazione all'ERA con FDG-PET</p> <p>Post Terapia di Induzione Pazienti con adeguata risposta (AR) all'ERA – (PET negativa = Deauville Score 1, 2 o 3) – NON ricevono radioterapia. Il consolidamento della chemioterapia in base al TL è il seguente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TL-1 ricevono 1 COPDAC-28 (non randomizzati) - TL-2 ricevono 2 COPDAC-28 o 2 DECOPDAC-21 (randomizzati) - TL-3 ricevono 4 COPDAC-28 o 4 DECOPDAC-21 (randomizzati) <p>Pazienti con inadeguata risposta (IR) all'ERA – (PET positiva = Deauville Score 4 o 5) – ricevono consolidamento di chemioterapia/radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> - TL-1 ricevono radioterapia standard (20 Gy) su tutte le sedi iniziali coinvolte, dopo 2 cicli di OEPA - TL-2 e TL-3: la radioterapia è stabilita in base al tipo di randomizzazione <p style="padding-left: 20px;">Braccio con chemioterapia standard</p> <ul style="list-style-type: none"> - TL-2 ricevono 2 COPDAC-28 - TL-3 ricevono 4 COPDAC-28 <p style="padding-left: 20px;">Più radioterapia standard involved node (20 Gy). Inoltre, un boost di 10 Gy ai siti ancora coinvolti sarà erogato nei pazienti con FDG-PET positiva alla LRA</p> <p style="padding-left: 20px;">Braccio con chemioterapia intensificata</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - TL-2 ricevono 2 DECOPDAC-21 - TL-3 ricevono 4 DECOPDAC-21 <p>Più radioterapia (30 Gy) ai siti ancora coinvolti solo per i pazienti con FDG-PET positiva alla LRA. La RT verrà omessa completamente per i pazienti con FDG-PET negativa alla LRA.</p>
Biometria	<p>Confronto tra i pazienti randomizzati in TL-2 e TL-3 con risposta adeguata all'ERA</p> <p>Con un campione >1200 casi lo studio avrà più dell'80% di potenza, per rilevare un incremento della EFS a 5 anni dal 88% al 93%, con un errore α a 2 code del 5%.</p> <p>Confronto tra i pazienti randomizzati in TL-2 e TL-3 con risposta inadeguata all'ERA</p> <p>Con i 424 pazienti attesi la potenza dello studio è limitata. Dati questi limiti, possiamo comunque confrontare l'outcome del braccio sperimentale con quello del braccio standard se l'hazard ratio stimato è meno di 0.26; ad esempio, la differenza tra le due EFS è inferiore al 4% con un EFS globale attesa pari a 82-85%. Se questo è il caso, il limite di confidenza dell'80%, come limite inferiore, dovrebbe corrispondere ad una differenza di meno del 6.5% tra le due EFS. Così saremmo sicuri che non ci sia una marcata riduzione in termini di efficacia. Assumendo una uguaglianza di EFS in entrambi i bracci lo studio avrà almeno l'84% di potenza per dimostrare che i bracci sono confrontabili nel senso sopra definito. Infatti, ci aspettiamo un braccio sperimentale leggermente superiore (2%) in termini di EFS.</p> <p>Pazienti in TL-1</p> <p>Noi ci aspettiamo 431 pazienti in questo singolo braccio. La EFS a 5 anni verrà stimata con un intervallo di confidenza al 95% a 2 code. La metà larghezza dell'intervallo di confidenza al 95% sarà nel range di $\pm 2.5-3.5\%$.</p>
Durata del Trial	<p>Il periodo di arruolamento è previsto per una durata di 6 anni (in Germania un massimo di 5 anni per questioni assicurative). Il periodo di follow-up sarà di 5 anni dopo l'inizio del trattamento. La partecipazione al trial per ogni singolo paziente terminerà all'ultima visita di follow-up (60 mesi dalla fine del trattamento = fine individuale dello studio). Dopo la fine individuale dello studio, i pazienti entrano in un protocollo di follow-up osservazionale. L'EuroNet-PHL-C2 si concluderà con l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato.</p>