

Titolo:	LOXO-BTK-20023 CA-CP-274 Studio di fase 3, in aperto, randomizzato di pirtobrutinib (LOXO-305) rispetto a bendamustina più rituximab in pazienti non trattati affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico a piccole cellule (BRUIN-CLL-313)
Patologia:	Leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico a piccole cellule
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	Età 1. Età ≥ 18 anni o superiore in base alle le normative locali al momento dell'arruolamento. Tipo di caratteristiche del paziente e della malattia 2. Diagnosi confermata, con referto redatto dal laboratorio locale, di LLC/SLL come definito dai criteri iwCLL 2018, incluso quanto segue: a) linfociti B che coesprimono l'antigene di superficie CD5 insieme ad almeno un antigene delle cellule B (CD19, CD20, CD23) e con catene leggere limitate a k o l (per pazienti con LLC/SLL); b) $\geq 5 \times 10^9$ linfociti B/l (5.000/μl) nel sangue periferico (per i pazienti con LLC); c) I prolinfociti possono comprendere una quota $\leq 55\%$ di linfociti ematici (per pazienti con LLC). 3. Esigenza terapeutica coerente con i criteri iwCLL 2018 per l'avvio della terapia, in modo tale da soddisfare almeno 1 dei seguenti: a) evidenza di insufficienza midollare progressiva manifestata dallo sviluppo, o peggioramento, di anemia (come emoglobina <10 g/dl) e/o trombocitopenia (come piastrine $\leq 100 \times 10^9/l$); b) splenomegalia massiva (ovvero margine della milza ≥ 6 cm al di sotto del margine costale sinistro), progressiva o sintomatica (> 13 cm); c) linfadenopatia massiva con linfonodi bulky (ovvero ≥ 10 cm nel diametro più lungo) o progressiva o sintomatica; d) linfocitosi progressiva con un aumento $> 50\%$ per un periodo di 2 mesi, o tempo di raddoppio dei linfociti < 6

mesi. I fattori che contribuiscono a una linfocitosi diversa da LLC/SLL (ad es. infezioni, somministrazione di steroidi) devono essere esclusi;

e) complicanze autoimmuni, tra cui anemia o trombocitopenia poco sensibili ai corticosteroidi;

f) coinvolgimento extranodale sintomatico o funzionale (ad es. pelle, rene, polmone, colonna vertebrale); g) sintomi correlati alla malattia (noti anche come sintomi B), definiti dalla presenza di almeno uno dei seguenti:

i) perdita di peso involontaria $\geq 10\%$ nei 6 mesi precedenti,

ii) fatigue significativa (ovvero, performance status [PS] secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] pari a 2 o peggiore; impossibilità a lavorare o incapacità di svolgere le normali attività),

iii) febbre $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$ o $38,0^{\circ}\text{C}$ per 2 o più settimane, senza evidenza di infezione,

iv) sudorazioni notturne per un periodo ≥ 1 mese, senza evidenza di infezione.

4. Punteggio Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 0 a 2.

5. Adeguata funzionalità degli organi, come definito di seguito. Questi valori devono essere soddisfatti durante il periodo di screening, così come prima della somministrazione della dose al Ciclo 1 Giorno 1 (C1G1).

6. I pazienti devono aver effettuato i seguenti periodi di washout prima del C1G1 programmato:

a) radioterapia palliativa a campo limitato: 7 giorni,

b) radioterapia a campo esteso ($\geq 30\%$ del midollo osseo o radioterapia panencefalica): 28 giorni.

Contraccezione

7. Uomini e donne in età fertile (WOCBP), e i relativi partner, devono essere disposti ad osservare metodi di controllo delle nascite altamente efficaci, come indicato nella Sezione 10.2 del Protocollo (e anche di seguito) per tutta la durata del trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio o 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab, a seconda di quale evento si verifichi per ultimo.

Quando pirtobrutinib viene assunto con contraccettivi ormonali (ad es. le pillole anticoncezionali), pirtobrutinib potrebbe influire sull'efficacia contraccettiva. Deve essere preso in considerazione un metodo di controllo delle nascite più efficace, come l'uso contemporaneo di 2 metodi contraccettivi.

Le donne in età fertile (WOCBP) sono definite tali successivamente al menarca e non in post-menopausa (o con 2 anni di amenorrea non indotta da terapia, oppure chirurgicamente sterili). Le WOCBP devono utilizzare

metodi contraccettivi altamente efficaci, come indicato di seguito. Inoltre, i partner di sesso maschile devono usare un metodo barriera (preservativo) per la durata del trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio o 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab, in base a quale evento si verifichi per ultimo. I pazienti di sesso maschile con compagne in età fertile devono usare un metodo barriera (preservativo) e anche la loro compagna deve usare un metodo contraccettivo altamente efficace, come elencato di seguito, per la durata del trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento dello studio oppure 12 mesi dopo l'ultima dose di rituximab, a seconda di quale evento si verifichi per ultimo.

Si raccomandano metodi di controllo delle nascite altamente efficaci con un tasso di insuccesso inferiore all'1% annuo se usati in modo costante e corretto (Clinical Trial Facilitation Group [CTFG 2014]):

- a) contraccezione ormonale combinata contenente estrogeno e progestinico, associata all'inibizione dell'ovulazione per via orale, intravaginale o transdermica;
- b) contraccezione ormonale con solo progestinico, associata all'inibizione dell'ovulazione per via orale, per iniezione o tramite impianto;
- c) dispositivo intrauterino (IUD);
- d) sistema intrauterino a rilascio di ormoni (IUS);
- e) occlusione bilaterale delle tube;
- f) compagno vasectomizzato;
- g) astinenza sessuale: considerata un metodo altamente efficace solo se definito come astensione da rapporti eterosessuali durante un intero periodo di rischio associato al trattamento dello studio. L'affidabilità dell'astinenza sessuale sarà valutata in relazione alla durata dello studio e allo stile di vita abituale del paziente.

Note:

- Le donne con un'anamnesi di carcinoma mammario non possono utilizzare metodi contraccettivi ormonali (a, b o d). Si deve scegliere uno degli altri metodi elencati sopra.
- Le donne in età fertile che utilizzano metodi contraccettivi ormonali devono utilizzare anche un metodo barriera come secondo metodo contraccettivo.

Consenso informato

8. Disponibilità e capacità di fornire il consenso informato firmato, come descritto nella Sezione

10.1.2 Appendice 1 del Protocollo, che include la conformità con i requisiti e le restrizioni elencati nel modulo di consenso informato (ICF) e nel presente Protocollo.

Ulteriori inclusioni

	9. Capacità di ingerire il farmaco dello studio per via orale. 10. Capacità di rispettare il trattamento ambulatoriale, il monitoraggio di laboratorio e le visite cliniche richieste per la durata della partecipazione allo studio.
Principali criteri di esclusione:	Patologie 1. Nota o sospetta trasformazione di Richter a linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), leucemia prolinfocitica o linfoma di Hodgkin in qualsiasi momento precedente l'arruolamento. 2. Presenza di delezione 17p mediante ibridizzazione fluorescente in situ (FISH) (fare riferimento alla Sezione 8.10.2 del Protocollo). 3. Anamnesi nota o sospetta di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) da parte di LLC/SLL. 4. Secondo tumore maligno attivo. Sono idonei i pazienti con un secondo tumore maligno trattato che siano in remissione con aspettativa di vita > 2 anni e con documentata approvazione dello sponsor. Esempi includono: a) tumore cutaneo diverso dal melanoma o lentigo maligna adeguatamente trattati, senza evidenza attuale di malattia; b) carcinoma cervicale in situ adeguatamente trattato, senza evidenza attuale di malattia; c) carcinoma mammario localizzato (ad es. linfonodo negativo) trattato con intento curativo, con nessuna evidenza di malattia attiva presente per più di 3 anni e in terapia ormonale adiuvante; d) carcinoma prostatico localizzato sottoposto a sorveglianza attiva; e) anamnesi di malattia di Hodgkin o LNH trattato e curato entro 5 anni dalla diagnosi. 5. Intervento chirurgico maggiore nelle 4 settimane precedenti l'inizio previsto della terapia dello studio. 6. Anamnesi significativa di malattia renale, neurologica, psichiatrica, endocrina, metabolica o immunologica che, a giudizio dello sperimentatore, influirebbe negativamente sulla partecipazione del paziente a questo studio o sull'interpretazione degli esiti dello studio. 7. Citopenia autoimmune attiva non controllata (ad es. anemia emolitica autoimmune [AIHA], trombocitopenia immune [ITP]) non a regime e dose stabili per almeno 4 settimane prima dell'arruolamento nello studio. 8. Malattia cardiovascolare significativa, definita da una delle seguenti condizioni: a) angina instabile o sindrome coronarica acuta negli ultimi 2 mesi; b) anamnesi di infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti

	l'inizio previsto del farmaco dello studio; c) LVEF documentata con un qualsiasi metodo $\leq 40\%$; d) insufficienza cardiaca $\geq$ Grado 3 del sistema di classificazione funzionale della NYHA, aritmie non controllate o sintomatiche. 9. Prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) per la frequenza cardiaca utilizzando la formula di Fredericia (QTcF) > 470 msec in almeno 2 di 3 elettrocardiogrammi (ECG) consecutivi e QTcF medio > 470 msec in tutti e 3 gli ECG, durante lo screening. a) Il QTcF è calcolato utilizzando la formula di Fredericia $[QTcF = QT/(RR^{0,33})]$. b) La correzione di un sospetto prolungamento del QTcF indotto da farmaci o un prolungamento dovuto ad anomalie elettrolitiche può essere tentata a discrezione dello sperimentatore e solo se è clinicamente sicura con l'interruzione del farmaco offendentente o il passaggio a un altro farmaco non noto per essere associato a prolungamento del QTcF o integrazione degli elettroliti. c) La correzione del QTc per il blocco di branca (BBB) sottostante è consentita. 10. Test dell'epatite B o dell'epatite C che indicano un'infezione attiva o in corso in base agli esami di laboratorio di screening, definito come: a) Virus dell'epatite B (HBV): i pazienti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) sono esclusi. I pazienti positivi all'anticorpo anti-core dell'epatite B (anti-HBc) e negativi all'HBsAg richiedono la valutazione della reazione a catena della polimerasi (PCR) per l'epatite B prima della randomizzazione. I pazienti positivi al test PCR per l'epatite B saranno esclusi. b) Virus dell'epatite C (HCV): anticorpo anti-epatite C positivo. Se il risultato degli anticorpi anti-epatite C è positivo, il paziente dovrà avere un risultato negativo per l'acido ribonucleico (RNA) dell'epatite C prima della randomizzazione. I pazienti positivi all'RNA dell'epatite C saranno esclusi. c) Per il crossover facoltativo, non è necessario ripetere i test. 11. Infezione attiva da citomegalovirus (CMV). 12. Evidenza di altra/e condizione/i clinicamente significativa/e non controllata/e, tra cui, a titolo esemplificativo, infezione sistemica non controllata (virale, batterica o micotica) o altro processo patologico attivo clinicamente significativo che, a giudizio dello sperimentatore e del responsabile del monitoraggio medico, possa rappresentare un rischio per la partecipazione del paziente. Lo screening per le condizioni croniche non è necessario. 13. Nota infezione da virus dell'immunodeficienza umana
--	--

	(HIV), indipendentemente dalla conta dei CD4. I pazienti con stato ignoto o negativo sono idonei. 14. Sindrome da malassorbimento attivo clinicamente significativa o altra condizione che possa influire sull'assorbimento gastrointestinale (GI) dei trattamenti dello studio somministrati per via orale. Terapia precedente/concomitante 15. Precedente terapia sistemica per LLC/SLL (eccetto steroidi palliativi o trattamento di complicanze autoimmuni della LLC con rituximab, biosimilare di rituximab o steroidi). 16. Uso concomitante di un agente sperimentale o di una terapia antitumorale, ad eccezione della terapia ormonale. 17. Pazienti che necessitano di terapia anticoagulante con warfarin o altro antagonista della vitamina K. 18. Uso di ≥ 20 mg di prednisone una volta al giorno (QD) o una dose giornaliera equivalente di steroidi al momento del C1G1. I pazienti non possono assumere prednisone in alcuna dose ad uso antineoplastico. 19. Vaccinazione con vaccino vivo nei 28 giorni precedenti la randomizzazione. Ulteriori esclusioni 20. Gravidanza, allattamento in corso o previsto durante lo studio o entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento dello studio. 21. Pazienti con le seguenti ipersensibilità: a) ipersensibilità nota, inclusa l'anafilassi, a qualsiasi componente o eccipiente di pirtobrutinib o bendamustina; b) precedente significativa ipersensibilità a rituximab che ne abbia richiesto l'interruzione, precedente reazione allergica o anafilattica a rituximab (non include una reazione gestibile correlata all'infusione).
Sede e contatti	AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbrogi : clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it ; Abdou Rraaouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it