



**fondazione GIMEMA** onlus

per la promozione e lo sviluppo della ricerca scientifica  
sulle malattie ematologiche.

**Studio di fase II sulla combinazione di  
Ofatumumab e Ibrutinib seguita da trapianto  
allogeneico di midollo osseo o mantenimento per  
pazienti pretrattati ad alto rischio con leucemia  
linfoide cronica.**

**GIMEMA LLC1215**

**Numero EudraCT: 2015-000684-13**

**Clinical Trial Number NCT02388048**

*Data 05/06/2015*

*Versione finale #1.1*

Il protocollo sarà scritto e condotto nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki, della Good Clinical Practice e delle normative vigenti applicabili.

Fondazione del Gruppo Italiano  
Malattie Ematologiche dell'Adulto  
Central Office

ROMA | Via Casilina, 5 - 00182  
T: (+39) 06 70390521  
F: (+39) 06 70390540  
www.gimema.it  
gimema@gimema.it



**Responsabilità dello Studio:**

**Per la Fondazione GIMEMA:**

Sponsor secondo le direttive europee:	<b>Fondazione GIMEMA Onlus - Franco Mandelli, Roma</b>
Coordinatore dello studio:	<b>Dr. Marco Montillo</b>
Co-Coordiatore dello studio:	<b>Dr.ssa Francesca Mauro</b>
Centro coordinatore:	<b>Dipartimento di Ematologia Ospedale Niguarda Milano - Italia</b>
Writing Committee:	<b>Montillo M. Mauro F.R.</b>
Progettazione e Gestione dello Studio:	<b>Centro Dati GIMEMA, Roma</b>
GIMEMA WP LLC Chairman:	<b>Prof. Roberto Foà</b>
Rappresentante legale della Fondazione GIMEMA:	<b>Prof. Franco Mandelli</b>



## Sinossi

**Studio di fase II sulla combinazione di Ofatumumab e Ibrutinib seguita da trapianto allogenico di midollo osseo o mantenimento per pazienti pretrattati ad alto rischio con leucemia linfoide cronica.**  
**Numero EudraCT: 2015-000684-13**

### Fase Studio: II

#### Obiettivi:

##### Obiettivo primario:

L'obiettivo primario dello studio è stimare l'Overall Survival (OS)

##### Obiettivi Secondari:

1. Valutare il tasso di Overall Response Rate (ORR);
2. Valutare la Progression Free Survival (PFS);
3. Valutare il tasso di Remissione Completa (RC)
4. Valutare l'Event free Survival (EFS);
5. Valutare gli outcome di sopravvivenza (PFS, OS, EFS) secondo il tipo di trattamento ricevuto dopo la terapia di induzione con Ibrutinib e Ofatumumab;
6. Valutare la Minimal Residual Disease (MRD) alla fine della terapia di induzione e dopo SCT o terapia di mantenimento con Ibrutinib nei pazienti in remissione ematologica completa;
7. Valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità della combinazione di Ofatumumab e Ibrutinib, seguita da mantenimento con Ibrutinib;
8. Definire le caratteristiche cliniche e biologiche dei pazienti refrattari al trattamento o in progressione durante il trattamento;
9. Valutare la fattibilità ed il ruolo del trapianto.

#### Popolazione:

##### Criteri di inclusione:

1. Maschi e femmine; età dai 18 fino a 65 anni.
2. Conferma di LLC di tipo B precedentemente trattata che abbia ricevuto al massimo 1 linea di trattamento progressa.
3. Pazienti a rischio con LLC definiti come di seguito:
  - pazienti trattati che mostrano delezione 17p in >20% delle cellule valutate tramite FISH
  - o mutazione TP53 che colpisce le cellule LLC
  - o pazienti resistenti (*Stable Disease/Progression Disease*) alla terapia di combinazione con fludarabina o recidivati entro 12 mesi dalla terapia di combinazione con fludarabina.
4. Malattia attiva che abbia almeno 1 dei seguenti criteri IWCLL che richieda un trattamento:
  - a. evidenza di insufficienza progressiva midollare manifestata dallo sviluppo o dal peggioramento di anemia ( $Hb < 10$  g/dL) e/o trombocitopenia (piastrine  $< 100,000/mL$ );
  - b. grave splenomegalia ( $\geq 6$  cm al di sotto del margine costale destro), progressiva o sintomatica;
  - c. ingrandimento nodulare (almeno 10 cm di lunghezza del diametro maggiore) o linfoadenopatia progressiva o sintomatica;



- d. linfocitosi progressiva con un aumento maggiore del 50% durante un periodo di 2 mesi o tempo di duplicazione linfocitaria inferiore a 6 mesi;
- e. anemia emolitica autoimmune e/o trombocitopenia autoimmune che sia scarsamente responsiva a corticosteroidi o ad un'altra terapia standard;
- f. uno o più sintomi correlati alla malattia:
  - perdita di peso non intenzionale maggiore del 10% nei sei mesi precedenti lo screening;
  - affaticamento significativo (incapacità di lavorare o di svolgere le normali attività);
  - febbre maggiore di 38.0°C per 2 o più settimane precedenti lo screening;
  - sudorazione notturna per più di un mese prima dello screening.
5. Stadio B o C di LLC in accordo al Binet Staging System.
6. I pazienti con stadio A della malattia rispondente ai criteri di trattamento IWCLL-NCI (2008) devono essere inclusi.
7. Performance status WHO 0-II.
8. Aspettativa di vita  $\geq 6$  mesi.
9. Valori ematologici entro i seguenti limiti:
  - a. conta assoluta dei neutrofili (ANC)  $\geq 1.000/mm^3$  indipendente dal fattore stimolante la crescita;
  - b. piastrine  $\geq 100,000/mm^3$  o  $\geq 50.000/mm^3$  se il coinvolgimento del midollo osseo è indipendente dalla trasfusione in entrambi i casi.
10. Valori biochimici entro i seguenti limiti:
  - a. alanina amminotransferasi (ALT) e aspartato amminotransferasi (ASP)  $\leq 3$  volte il limite superiore alla norma (ULN);
  - b. bilirubina totale  $\leq 1,5$  volte il limite superiore alla norma (ULN) a meno che l'aumento di bilirubina sia dovuto alla sindrome di Gilbert o ad una origine non epatica;
  - c. creatinina sierica  $\leq 2$  volte il limite superiore alla norma (ULN) o tasso di filtrazione glomerulare (Cockcroft-Gault) stimata  $\geq 40$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
11. Donne potenzialmente fertili e uomini sessualmente attivi devono praticare un metodo altamente efficace di contraccezione durante e dopo lo studio. Per le donne queste restrizioni si applicano per un mese dopo l'ultima dose di ibrutinib e per 12 mesi dopo l'ultima dose di Ofatumumab. Per gli uomini queste restrizioni si applicano per 3 mesi successivi all'ultima dose di Ibrutinib. Gli uomini devono acconsentire a non donare lo sperma durante e dopo lo studio.
12. Le donne potenzialmente fertili devono avere un test di gravidanza sul siero negativo (beta gonadotropina corionica umana [ $\beta$ -hCG]) o un test di gravidanza sulle urine allo screening negativo. Donne in gravidanza o in allattamento non sono eleggibili per questo studio.
13. Firma del modulo di consenso informato, che indichi la capacità di comprendere lo scopo e le procedure richieste dallo studio, inclusi i *biomarker*, e la disponibilità a partecipare allo studio.

**Criteria di esclusione:**

1. Intervento di chirurgia maggiore entro 3 settimane dalla registrazione.
2. Linfoma del sistema nervoso centrale noto.
3. Storia di ictus o emorragia intracranica entro i 6 mesi prima della registrazione.
4. Terapia anticoagulante con warfarin o antagonisti della vitamina K equivalenti (phenprocoumon).
5. Malattie cardiache clinicamente significative come aritmie non controllate o sintomatiche, insufficienza cardiaca congestizia, o infarto del miocardio entro 6 mesi dallo screening, o



- qualsiasi malattia cardiaca di classe 3 (moderata) o classe 4 (grave) definita secondo la *New York Heart Association Functional Classification*.
6. Vaccinazione tramite vaccini vivi e attenuati entro 4 settimane dalla registrazione.
  7. Positività nota al virus dell'immunodeficienza umano (HIV), al virus dell'epatite C (HCV): i pazienti con sierologia positiva per l'epatite C - a meno che il test HCV(RNA) non sia confermato negativo - o qualsiasi altra infezione sistemica attiva non controllata che richiede una terapia con antibiotici endovenosi.
  8. Qualsiasi malattia, condizione medica o disfunzione d'organo che metta a rischio di vita il paziente e che, a giudizio dello sperimentatore, possa compromettere la sicurezza del soggetto, possa interferire con l'assorbimento o il metabolismo delle capsule di Ibrutinib, o possa mettere a rischio il raggiungimento degli obiettivi dello studio.
  9. Test sierologico positivo a epatite B (HB), definito come test positivo per HBsAg. Inoltre, se il test risulta negativo per HBsAg ma positivo per HBcAb (a prescindere dallo status di HBsAb) sarà effettuato il test su HBDNA e se positivo il soggetto sarà escluso. *\*\*\*vedere i criteri di monitoraggio allegati per i pazienti HBcAB+ e HBV DNA negativi.*
  10. Altro tipo di malignità concomitante o passata. I soggetti che non abbiano avuto malignità per almeno cinque anni o che abbiano una storia di cancro della pelle (non melanoma) completamente asportato o un carcinoma in situ trattato con successo sono eleggibili.
  11. Trattamento necessario con forti inibitori CYP3A4/5 e/o CYP2D6.
  12. Condizioni mediche significative non controllate, concomitanti che includono ma non sono circoscritte a malattie renali, epatiche, gastrointestinali, endocrine, polmonari, neurologiche, cerebrali o psichiatriche, che a giudizio dello sperimentatore possono rappresentare un rischio per il paziente.
  13. Incapacità di ingerire capsule o compresse, o malattia che colpisce significativamente la funzionalità gastrointestinale e/o inibisce l'assorbimento da parte dell'intestino tenue.
  14. Malattie infettive croniche o in corso, che necessitano di trattamento sistemico con antibiotici, antifungini o antivirali, come, ma non circoscritte a, infezioni renali croniche, infezioni toraciche croniche, bronchiectasia, tubercolosi.
  15. Anemia emolitica autoimmune non controllata o porpora trombocitopenia idiopatica.
  16. Coinvolgimento del sistema nervoso centrale con la LLC.
  17. Soggetti che abbiano una malattia epatica o biliare attiva e concomitante (con l'eccezione dei pazienti con sindrome di Gilbert, calcoli alla cistifellea asintomatici, malattia epatica cronica stabile a giudizio dello sperimentatore).
  18. Trattamento con qualsiasi sostanza nota non in commercio o terapia sperimentale entro 5 emivite o 4 settimane prima dell'arruolamento, qualunque dei due duri di più, o partecipazione attuale a qualsiasi altro studio clinico interventistico.
  19. Precedente trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 o alemtuzumab entro 3 mesi prima dell'inizio della terapia.
  20. Storia di patologia cerebrovascolare significativa nei 6 mesi precedenti o evento in corso con sintomi attivi o sequelae.  
*\*\*\* se HBV DNA è negativo, il soggetto può essere incluso ma deve essere sottoposto almeno ogni 2 mesi al test HBV DNA PCR dall'inizio del trattamento durante il percorso di trattamento. Può essere effettuata una terapia antivirale profilattica a discrezione dello sperimentatore.*

### **Disegno dello studio:**

Studio multicentrico di fase II, non comparativo, in aperto per pazienti ad alto rischio precedentemente trattati, con leucemia linfoide cronica (LLC), che necessitano di una terapia, con l'obiettivo di valutare se il



trattamento con la combinazione di Ofatumumab e Ibrutinib seguito da trapianto, in accordo alla disponibilità del donatore e la volontà del paziente, o in alternativa da mantenimento con Ibrutinib come singolo agente, comporti un significativo miglioramento della sopravvivenza globale.

**Trattamento:**

**IBRUTINIB** 420 mg/die per via orale in cicli da 28 giorni per un totale di 7 cicli (28 settimane).

**OFATUMUMAB** 300 mg al giorno 1 del ciclo 2 di Ibrutinib, seguiti da 2000 mg nei giorni 8, 15, 22 del ciclo 2, e nei giorni 1, 8, 15, 22 del ciclo 3, e nel giorno 1 dei cicli da 4 a 7.

Dopo il trattamento di induzione i pazienti con donatore *HLA identical sibling* o *fully matched MUD* saranno sottoposti ad un trapianto allogenico di midollo osseo a intensità ridotta, mentre i pazienti senza un donatore eleggibile o che rifiutino la procedura di trapianto riceveranno la terapia di mantenimento con l'inibitore *BTK* (Ibrutinib 420 mg/die per via orale in cicli da 28 giorni). Il trattamento continuerà fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

**Dimensione del campione:**

Il numero totale stimato di pazienti che saranno inclusi nello studio è 80.

**Durata dello studio**

Durata attesa dell'arruolamento: 18 mesi. È atteso un arruolamento di 4 pazienti per mese.

Durata del trattamento: 28 settimane più un massimo di 72 mesi di monoterapia con Ibrutinib.

Durata totale dello studio: 28 settimane più un massimo di 90 mesi.