

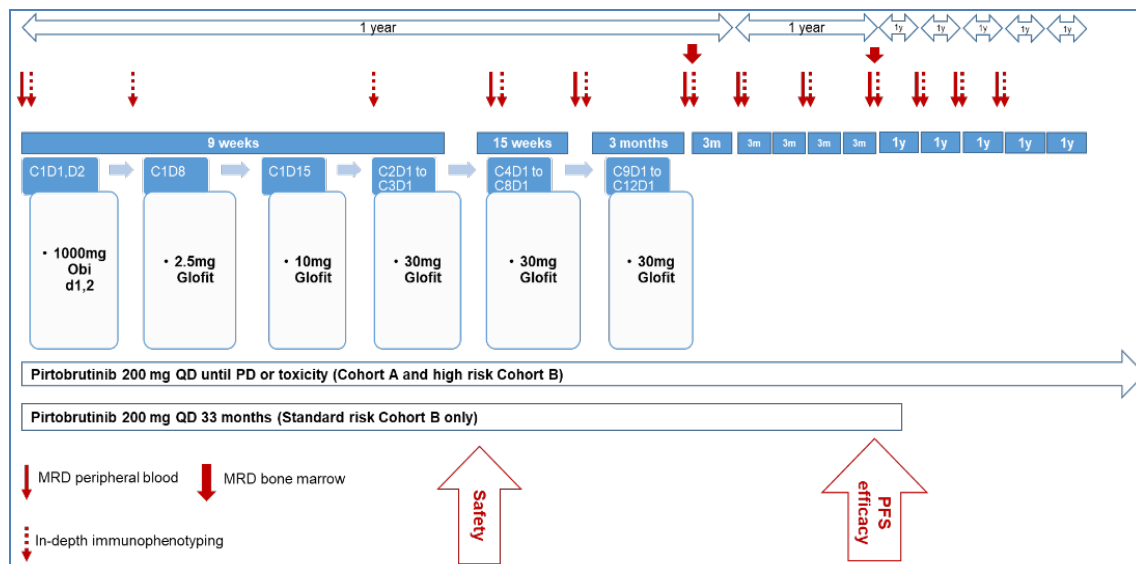
CUESTIONARIO DE VIABILIDAD DEL ESTUDIO PLATO EN CENTROS GELTAMO

El siguiente documento tiene como objetivo evaluar el interés e idoneidad de los centros para su participación en el estudio PLATO del EuMCLN, que evaluará la combinación de glofitamab y pirtobrutinib en pacientes con Linfoma del manto (LCM) que no hayan recibido previamente inhibidores de BTK (iBTK), si estas interesado envía la hoja de contestación a sc@geltamo.com **antes del 30 de octubre**.

Este ensayo clínico es un estudio académico del EuMCLN, que coordinará el estudio desde Munich, y abrirá en España 6 centros con experiencia en la administración de anticuerpos bispecíficos, que serán a su vez coordinados a nivel nacional desde GELTAMO.

A continuación, resumimos los datos más relevantes del estudio (cuya sinopsis, flowchart y agenda de determinaciones completos se adjuntan también) y posteriormente se plantean varias cuestiones a responder por cada centro candidato.

Esquema de administración del tratamiento (Flowchart)



Descripción del tratamiento de estudio

Se estudiará la combinación Glofitamab/Pirtobrutinib en 2 cohortes de pacientes que no hayan recibido previamente iBTK:

- **Cohorte A (rr MCL, N=32)**, que incluirá pacientes en *recaída o refractariedad* tras 1-3 líneas previas de tratamiento (siempre sin iBTK). En esta cohorte pueden incluirse pacientes de cualquier edad, candidatos o no a tratamiento intensivo inicialmente.
- **Cohorte B (TN MCL, N=64)**, que se dividirá en 2 grupos según su riesgo clínico-biológico. En esta cohorte se incluirán sólo pacientes *no tratados previamente* y *no candidatos a tratamiento intensivo* (con platinos y citarabina a dosis altas):

- Cohorte B de **alto riesgo**: **32** pacientes en los que se cumpla *uno o más* de los siguientes criterios: MIPI combinado (MIPIc) de riesgo alto, MIPIc de riesgo alto/intermedio, mutaciones de TP53 y sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica.
- Cohorte B de **riesgo estándar**: otros **32** pacientes en los que no se cumpla ninguno de los criterios de alto riesgo del grupo anterior.

Glofitamab se iniciará en dosis ascendentes en el ciclo 1 (C1) tras una prefase con 2 dosis de obinutuzumab 1 g (total: 2 g; los días 1 y 2 C1, aunque la 2ª dosis puede retrasarse hasta máximo el D7), continuando a la dosis diana (30 mg) desde el C2 hasta un total de **12 ciclos de 21 días**.

Importante: el protocolo requiere hospitalización para, al menos, las 3 primeras dosis de Glofitamab (porque se ha visto que los episodios de CRS, en combinación, aparecen algo más tarde de lo habitual en monoterapia); a partir de la dosis 4ª, según el criterio del centro.

Pirtobrutinib se inicia simultáneamente el día 1 del C1 (D1C1) (a la vez que la prefase con obinutuzumab), a la dosis aprobada de 200 mg/día, y continuará hasta progresión o toxicidad no controlable, aunque los **ciclos de mantenimiento a partir del C13** son de **28 días** (ver documento adjunto, “Study Flow Chart”). Todos los pacientes recibirán el mismo tratamiento para facilitar la comparación entre las cohortes, con la excepción de los pacientes TN de riesgo estándar, en los que el mantenimiento con Pirtobrutinib (a partir del C13, ya terminados los 12 ciclos de combinación) tendrá una duración limitada de 24 meses (ver esquema arriba).

El seguimiento de todos los pacientes vivos que entren en el estudio será de 3 años para la cohorte A y 5 años para la cohorte B (máximo 7 años, contando desde la inclusión del 1º paciente –el resto, lógicamente, será menos tiempo al entrar más tarde-).

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Cohorte A: adultos con MCL en recaída o refractariedad tras 1 a 3 tratamientos previos que no hayan incluido iBTK y que **no sean candidatos a terapia CAR-T**, a criterio del investigador.
- Cohorte B: adultos no tratados previamente, de edad ≥ 65 o ≥ 60 si **no son candidatos a tratamiento intensivo**.
- En ambas cohortes:
 - Diagnóstico confirmado histológicamente.
 - Estadios II-IV.
 - ≥ 1 lesión medible (se acepta AMO y BMO si sólo hay afectación medular y no adenopática). Les he preguntado si una esplenomegalia sin adenopatías se considera “medible” y me dicen que lo podríamos discutir (los criterios de Lugano dejan muy claro cuándo el bazo se considera afectado y creo que esto serviría).
 - No afectación SNC.
 - Otros: Lab y función cardio-pulmonar conservadas, ECOG < 2 , CI firmado, anticoncepción cuando proceda.

Exclusión: además de los criterios habituales, son criterios de exclusión el tratamiento previo con AcBs anti-CD20, con iBTK y con terapia CAR-T.