

PRINCIPIA

BIOPHARMA

A SANOFI COMPANY

CLINICAL STUDY PROTOCOL



LUNA

TITULO DEL ESTUDIO: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of **Oral Rilzabrutinib (PRN1008)** in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

Objetivo

- **Principal:**

Demostrar la **eficacia de Rilzabrutinib vs placebo** en pacientes de 12 a 18 años con TIP refractaria/recidivante. Eficacia: Plaquetas $> 50\,000/\mu\text{L}$ durante al menos 8 de las últimas 12 semanas del período de tratamiento ciego de 24 semanas

- **Secundarios:**

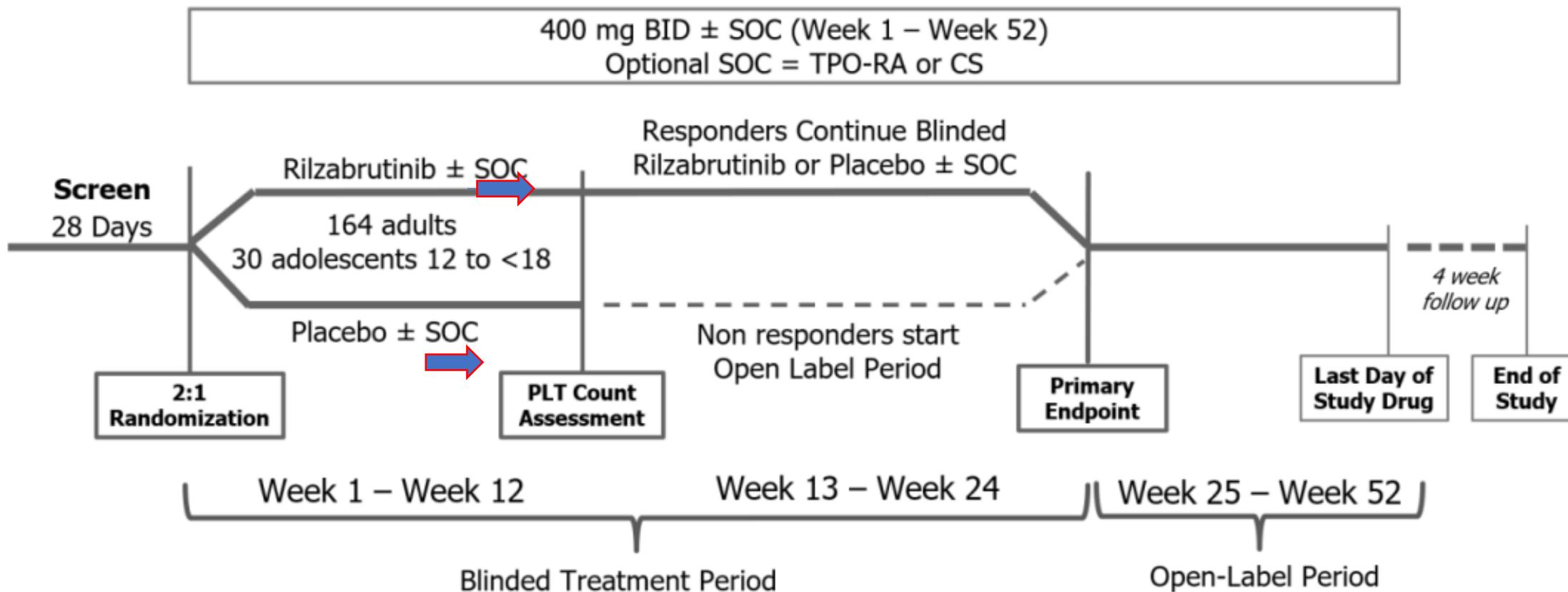
Evaluar el efecto de Rilzabrutinib vs Placebo sobre la proporción de pacientes que requirieron terapia de rescate

Evaluación de la hemorragia y calidad de vida de acuerdo con la herramienta (ITP-BAT) de púrpura trombocitopénica.

Objetivos:

- Evaluar la seguridad
- Evaluar la farmacocinética

Study Design Flow Chart



Continúan los respondedores:

1. Plaquetas >50, 000 ò
2. < 50, 000 pero >30, 000 ó
3. Doble de # plaquetas del basal SIN tx de rescate

Todos reciben Rilzabrutinib

*Diseño del Estudio

*Los pacientes serán estratificados de acuerdo a:

- Esplenectomía: Si o No.
- Severidad de trombocitopenia: $< 15,000$ o $>$ o igual a $15,000 /\mu\text{L}$

*SOC: Tratamiento estándar previo al estudio de acuerdo con la indicación de su médico.

- Se utilizarán los medicamentos concomitantes (SOC) para la TIP (Esteroides oral y/o un agonista del receptor de trombopoyetina [TPO-RA]) permitido en ambos brazos de tratamiento y debe mantenerse en dosis estables de acuerdo a los 14 días antes del estudio "Día 1" y hasta la última dosis de la medicación del estudio.
- Reducciones en las dosis de SOC son válidas únicamente por seguridad.
- El uso de medicamentos de rescate (IgIV, Esteroides en dosis altas, infusión de plaquetas o anti-D) están designados para aumentar el recuento de plaquetas si están $< 20,000$ con o sin hemorragia, purpura húmeda

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 12 a 18 años con TIP primaria por > 6 meses
 - Pacientes con respuesta (plaquetas > 50, 000 / μ L) a IGIV o esteroides No sostenida.
 - Plaquetas < 30, 000 / μ L en dos ocasiones con intervalo de 5 días y no mayor a 35, 000 / μ L en los 14 días previos al inicio del Estudio.
- Hb > 9 gr/dl en el Día 1 del estudio.
- Neutrófilos > 1500, AST/ALT \leq 1.5 del Limite Superior Normal [LSN], albumina \geq 3 g/dL, BT \leq 1.5 x LSN, Tasa de filtración glomerular >50 [Método de Cockcroft y Gault].
- Las mujeres en edad y potencial reproductiva con IVSA deben tener un método anticonceptivo o abstinencia sexual
- Firma de la Carta de Consentimiento y Asentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con TIP secundaria
- Mujeres embarazadas
- Anormalidades en el EEG:
 - En varones > 12 y < 16 años un QT corregido para la FC > 449 msec o mujeres > 457 msec
 - En varones > 16 años un QT corregido para la FC > 450 y mujeres > 460 msec
- Antecedente de cáncer en los últimos 5 años o que este activo.
- Transfusión con PG, plaquetas o plasmaféresis o cualquier medicamento en los últimos 14 días con la intención de aumentar las plaquetas.

Criterios de Exclusión:

- Cambio de la dosis > 10% de Esteroide o Análogos de la Trombopoyetina en los 14 días previos al inicio del estudio.
- Inmunosupresores (No esteroide) con una vida media de eliminación > 5 veces o 14 días del día 1 de estudio 1 (lo que sea más largo).
- Esplenectomía o Rituximab tres meses previos al Estudio
 - Los pacientes que recibieron Rituximab deben tener conteo de linfocitos B normal
- Medicamento concomitante con omeprazol/esomeprazol
- Medicación en los últimos 14 días o que se tenga planeado administrar: ASA, y otros antiagregantes de plaquetas o anticoagulantes

Criterios de Exclusión:

- Abuso de drogas/alcohol
- Infección por VIH, prueba positiva para VHB (ac. contra superficie o Core no relacionado a la vacuna) y VHC.
- Prueba de QuantiFERON[®]-TB Gold positiva.
- > 2 infecciones serias: Que hayan recibido antibiótico IV en la actualidad o 3 meses previos al inicio del estudio.
- Síndrome Mielodisplásico
- Vacuna de virus vivos 28 días previo al estudio.
- Cirugía programada en tiempo planeado del estudio.

Antecedentes

¿Qué es el Inhibidor de la BTK como el Rilzabrutinib?

- La Tirosina Quinasa de Bruton (BTK) se expresa principalmente en las células de linaje B, pero no en células T, NK ni en células plasmáticas.
- Un inhibidor de BTK como Rilzabrutinib tiene el potencial de atacar múltiples vías y tipos de células implicado en la inflamación y la autoinmunidad.
- Existe evidencia preliminar que respalda el papel de los inhibidores de BTK en pacientes con citopenias autoinmunes (Rogers 2016, Montillo 2017).

Experiencia clínica

- Rilzabrutinib se ha administrado a aproximadamente 200 voluntarios sanos y ha sido bien tolerado.
- Hay 3 estudios en pacientes:
 - Un estudio de fase 2, abierto y de dos brazos en pacientes con pénfigo (PRN1008-005).
 - Un estudio abierto de fase 1/2 en TIP (PRN1008-010) que actualmente está inscribiendo pacientes.
 - Un estudio de fase 3 ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con pénfigo (PRN1008-012)



Experiencia clínica

Los resultados preliminares del estudio PRN1008-010, parte A en pacientes con TIP se publicó en la Asociación Europea de de Hematología 2020 (Kuter 2020)