

**PROTOCOLE : MK-1026-010 (BELLWAVE-010)**

**CRC : MP-31-2023-5026**

## Résumé étude MK-1026-010 (BELLWAVE-010) Soins et services pharmaceutiques

**Titre : Étude de phase III ouverte à répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association de nemtabrutinib (MK-1026) et de vénétoclax avec l'association de vénétoclax et de rituximab chez les participants atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un lymphome à petits lymphocytes récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu au moins un traitement**

<b>Investigateur :</b>	Dr Dominique Toupin	
	<b>Christine Lawson</b>	
<b>Coordonnateur de recherche :</b>	<b>Poste :</b>	12942
	<b>Pagette :</b>	2689
<b>Organisme commanditant l'étude :</b>	<b>Merck IXRS : Signant Health</b>	
	<b>Mariana Costache</b>	
<b>Personnes-ressource :</b>	<b>Cell. :</b>	
	<b>Tél. :</b>	
	<a href="mailto:mariana.costache@merck.com">mariana.costache@merck.com</a>	
<b>Site n° :</b>	1410	

### Structure de l'étude

<b>Nombre de patients prévu :</b>	720 (3 à notre centre)
<b>Phase du protocole :</b>	III
<b>Multicentrique :</b>	Oui
<b>Répartition au hasard :</b>	Oui
<b>Double-insu :</b>	Non
<b>Groupes parallèles :</b>	Oui
<b>Durée prévue du traitement :</b>	2 ans
<b>Sites impliqués :</b>	Fleurimont

## Description du régime thérapeutique

### RANDOMISATION

#### Partie 1

Il s'agit d'une partie pour évaluer la sécurité et déterminer la dose optimale de Nemtabrutinib en combinaison avec le Vénétoclax.

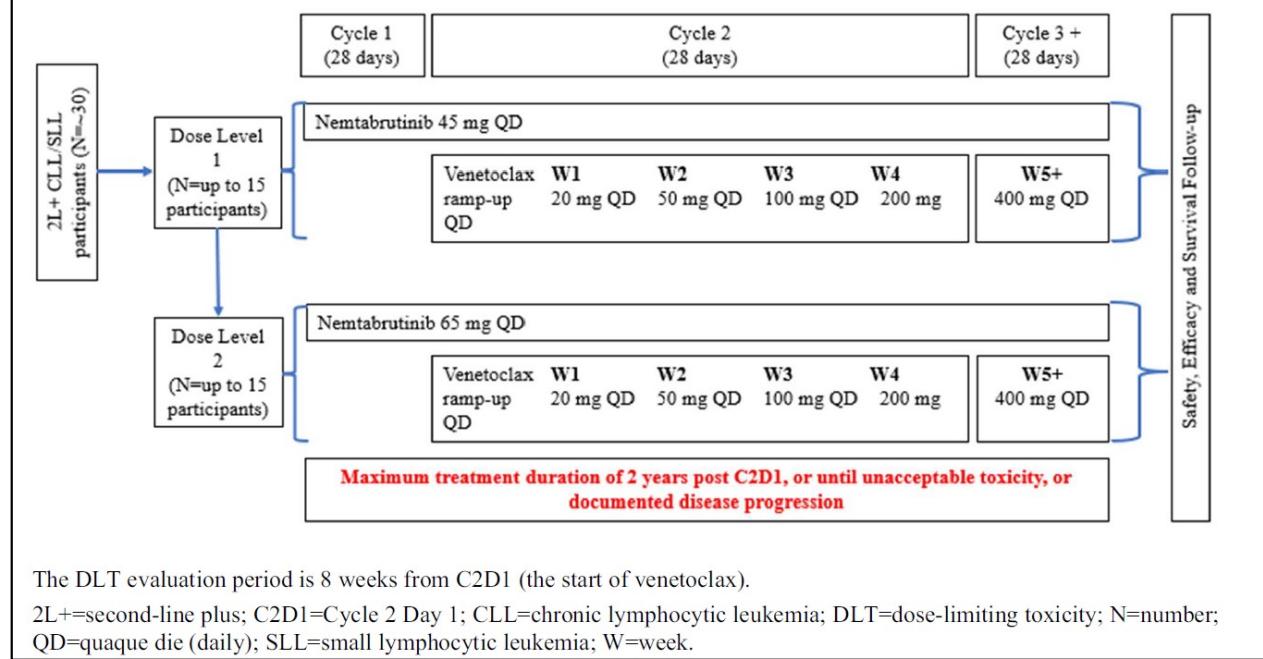
Environ 30 participants seront enrôlés dans cette partie (15 participants par niveau de dose).

Les 2 doses prédéterminées de Nemtabrutinib qui seront évaluées en combinaison avec le Vénétoclax :

- ❖ 45 mg
- ❖ 65 mg

#### 1.2.1 Part 1 Schema

Figure 1 Part 1 (Dose Escalation and Confirmation) Study Schema



The DLT evaluation period is 8 weeks from C2D1 (the start of venetoclax).

2L+=second-line plus; C2D1=Cycle 2 Day 1; CLL=chronic lymphocytic leukemia; DLT=dose-limiting toxicity; N=number; QD=quaque die (daily); SLL=small lymphocytic leukemia; W=week.

La durée du traitement est pour maximum 2 ans après le Cycle 2 Jour 1. Le traitement est administré jusqu'à progression, toxicité ou fin du traitement.

## Partie 2

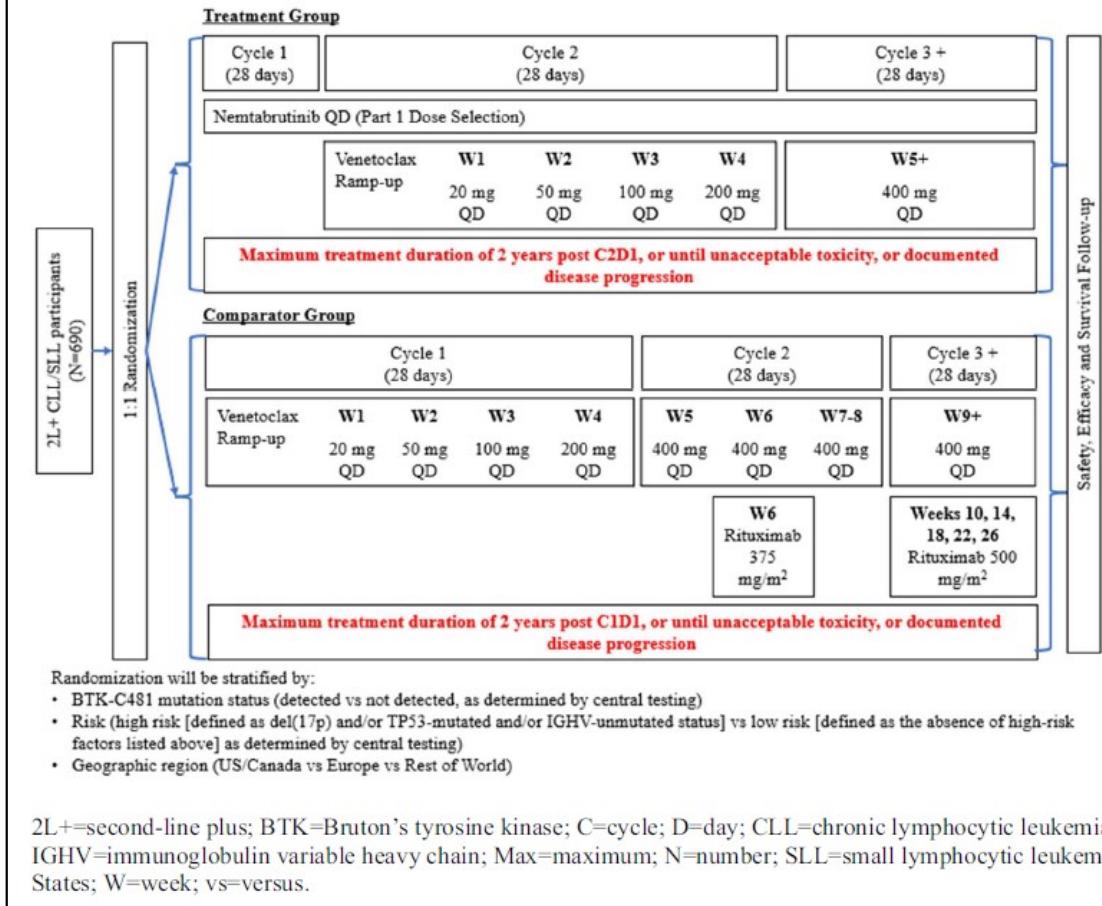
\*\*\* Devrait débuter en 2025 \*\*\*

Les participants seront randomisés selon un ratio 1 : 1 dans 1 des 2 groupes :

- Groupe expérimental : Nemtabrutinib + Vénétoclax
  - Nemtabrutinib (dose selon partie 1)
  - Vénétoclax en augmentation dose graduelle
    - Cycle 2 Jour 1 : 20 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 50 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 100 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 200 mg po DIE x 7 jours
    - Cycle 3 Jour 1 : 400 mg po DIE
- Groupe comparateur : Vénétoclax + Rituximab
  - Vénétoclax en augmentation dose graduelle
    - Cycle 1 Jour 1 : 20 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 50 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 100 mg po DIE x 7 jours, puis
      - 200 mg po DIE x 7 jours
    - Cycle 2 Jour 1 : 400 mg po DIE
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV au cycle 2 Jour 8
    - Dose augmentée à 500 mg/m<sup>2</sup> IV du C3J8 au C7J8
      - Une fois le biosimilaire de Rituximab sélectionné, le participant doit rester sur le même biosimilaire pour la durée du traitement.
        - Biosimilaire approuvé : Truxima, Ruxience, Riabni
      - L'administration sous-cutanée du Rituximab n'est pas permise.

## 1.2.2 Part 2 Schema

Figure 2 Part 2 Study Schema



La durée du traitement est pour maximum 2 ans après le Cycle 1 Jour 1. Le traitement est administré jusqu'à progression, toxicité ou fin du traitement.

### Nemtabrutinib PO

- Avaler les comprimés en entier avec de l'eau à jeun (1 heure avant un repas ou 2 heures après un repas).
- La dose doit être prise au moins 10 heures (l'administration ne peut pas être retardée de plus de 2 heures) après la dose de Vénétoclax.
- Si une dose est oubliée ou retardée au-delà de 6 heures par rapport à l'heure prévue, le participant doit sauter cette dose et prendre la dose suivante à l'heure habituelle d'administration.

Le Nemtabrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) (non covalent, réversible, compétitif par l'ATP) et a été conçu pour cibler à la fois le type sauvage et le BTK-C481S mutant.

Vénétoclax PO

- Prise avec nourriture, le matin

Prophylaxie syndrome de lyse tumorale (SLT)

Fardeau tumoral		Prophylaxie		Surveillance
		Hydratation	Antihyperuricémique	
Faible	Tout GL < 5 cm ET NAL < $25 \times 10^9/L$	Oral (1.5 – 2 L)	Allopurinol	<u>Externe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour la 1<sup>ère</sup> dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6 à 8 heures post dose, 24 heures post dose</li> <li>• Prédose aux doses subséquentes ramp-up</li> </ul>
Modéré	N'importe lequel GL 5 cm à < 10 cm OU NAL ≥ $25 \times 10^9/L$	Oral (1.5 – 2 L) et considérer intraveineuse additionnelle	Allopurinol	<u>Externe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour la 1<sup>ère</sup> dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6 à 8 heures post dose, 24 heures post dose</li> <li>• Prédose aux doses subséquentes ramp-up</li> <li>• Pour la 1<sup>ère</sup> dose de 20 mg et 50 mg : considérer l'hospitalisation pour les participants avec une Clcr &lt; 80 mL/min ; voir ci-dessous pour surveillance à l'hôpital</li> </ul>
Élevé	N'importe lequel GL ≥ 10 cm OU NAL ≥ $25 \times 10^9/L$ ET N'importe lequel GL ≥ 10 cm	Oral (1.5 – 2 L) et intraveineuse (150 – 200 mL/h selon tolérance)	Allopurinol ; considérer la rasburicase si le taux d'acide urique est élevé	Hospitalisé <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour la 1<sup>ère</sup> dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 4, 8, 12, et 24 heures post dose</li> </ul> <u>Externe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les doses subséquentes de ramp up : prédose, 6 à 8 heures post dose, 24 heures post dose</li> </ul>

GG = ganglion lymphatique

NAL = nombre absolu de lymphocytes

Les participants à haut risque de SLT justifient une hospitalisation pendant les premières 24 à 48 heures de traitement avec le Vénétoclax 20 mg et 50 mg.

### Toxicité cutanée

Il n'y a pas de prophylaxie.

Traiter au moment de la présentation selon le grade.

### **Conseil :**

#### ❖ Bras A

- Nemtabrutinib → référer le participant au formulaire de consentement
- Vénétoclax → oui
  - Il n'y a pas de mention au formulaire de consentement pour la partie Vénétoclax (effet indésirable, etc.)
- Faire ordonnance de soins de support

#### ❖ Bras B : oui

## **Approvisionnement et réception**

L'approvisionnement est automatique.

Le premier envoi de médication se fera à l'activation du centre.

Faire la confirmation de la réception de médication dans le système IRT (Signant Health).

## **Emplacement et conservation**

### EMPLACEMENT :

Les médicaments seront conservés à la pharmacie d'oncologie du centre de chimiothérapie.

### CONSERVATION :

Médicament	Conservation
Nemtabrutinib (MK-1026)	2-30 °C conservons dans l'armoire ventilée, température pièce
Vénétoclax	2-30 °C → conservons dans l'armoire ventilée, température pièce
Rituximab	2 °C – 8 °C

### EXCURSION DE TEMPÉRATURE :

- Rapporter toute excursion de température dans un délai d'un ouvrable après avoir pris connaissance de l'incident.
- Mettre la médication en quarantaine dans le système IRT.
- Compléter le Clinical Supply Complaint Form.

- Envoyer un courriel au [clinical.complaints.intake@msd.com](mailto:clinical.complaints.intake@msd.com) + copier le CRA.
- Attendre la réponse du Sponsor.

## Étape de distribution

### PRÉSENTATION :

Nemtabrutinib

- Comprimé pour administration oral de 5 mg et 20 mg
  - Bouteille → 33 comprimés

Vénétoclax

- Comprimé pour administration orale de 10 mg, 50 mg et 100 mg

Rituximab

- Ruxience ou Truxima accepté comme biosimilaire

### PRÉPARATION :

Nemtabrutinib

- Distribuer les bouteilles au patient
- Compter les comprimés restants lors du retour par le patient

Vénétoclax

- Distribuer les plaquettes ou bouteilles au patient
- Compter les comprimés restants lors du retour par le patient

Rituximab

- Première perfusion : initier la perfusion à un débit de 50 mg/heure. En l'absence de toxicité liée à la perfusion, augmenter le débit de 50 mg/heure aux 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/heure.
- Perfusion ultérieures (perfusion standard) : débuter la perfusion à un débit de 100 mg/heure. En l'absence de toxicité liée à la perfusion, augmenter le débit de 100 mg/heure aux 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/heure.

### DISTRIBUTION :

Nemtabrutinib

- Ce sera l'infirmière de recherche qui fera l'attribution dans le système IRT.
- Si le patient rapporte des bouteilles, faire le décompte.

Vénétoclax

- Prendre la médication de notre inventaire

- Distribution à chaque semaine pour les semaines 1 à 5 (augmentation graduelle des doses)
  - Correspond au Cycle 1 Jour 22 et Cycle 2 J1 + J8 + J15 + J22
- Distribution au J1 pour un cycle complet à partir du cycle 3
- Si le patient rapporte des bouteilles, faire le décompte.

#### Rituximab

- Prendre la médication de notre inventaire

#### DOCUMENTS À REMPLIR :

- Participant Clinical Supply Accountability Log
- Accountability Log Clinical Supply for Injection of Infusion (pour le Rituximab)

#### Retours et destruction

Vials utilisés de Rituximab : détruire au site selon nos MON.

Conserver les bouteilles rapportées par les patients jusqu'à la réconciliation.

Besoin d'une réconciliation par le CRA avant une destruction.

- Besoin d'un certificat de destruction
  - Document disponible M:\Pharmacie\Pharmacie Recherche Oncologie\ Adulte\ Résumés et ordonnances de protocoles de recherche\ MK-1026-010 (BELLAWWW-010)\ Documents pharmacie \ Mémo Destruction

#### Facturation

# budget : 193811

- Nemtabrutinib → fourni par la compagnie
- Vénétoclax → notre inventaire
  - Partie 1
    - Remboursé par la compagnie
  - Partie 2
    - Bras expérimental
      - Remboursé par la compagnie
    - Bras comparateur
      - **Non remboursé** par la compagnie pour les cycles 1 à 6
      - Remboursé par la compagnie pour les cycles 7 à 24
- Rituximab → notre inventaire, remboursé par la compagnie
  - **Ruxience** ou Truxima accepté comme biosimilaire

## Formation

Ce document de travail interne a été préparé par :

Nom :	Roxanne Bournival		
Titre :	Pharmacienne		
Signature :			
Date :	20 février 2024	Initiales :	RB

À partir des documents suivants :

Protocole				
	Version :	02	Date :	13 July 2023
Brochure de l'investigateur : Nemtabrutinib (MK-1026)				
	Edition Number :	8	Date :	12 JUL 2023
Manuel de la pharmacie → Nemtabrutinib (MK-1026-010)				
	Version :	3.0	Date :	22 Jun 2023
Autres – Préciser le titre				
	Version :		Date :	

Une visite d'initiation (SIV) a eu lieu le 26 janvier 2024. Cette SIV portait seulement sur la partie 1 de l'étude.

Ce document interne a été révisé par :

Nom :	Josée Proulx		
Titre :	Pharmacienne		
Signature :			
Date :	15 mai 2024	Initiales :	JP

Ce document interne sert d'autoformation et sa lecture doit précéder toute activité reliée (rôle) à la médication et menée par le personnel de la pharmacie du Centre de Recherche, sous la responsabilité de la personne inscrite sur le log de délégation principal, soit :

- Réception/Commande/Retour/Destruction des produits de recherche
- Entreposage et Monitorage de la température
- Préparation et Distribution
- Utilisation d'une plateforme informatisée pour la gestion de la médication

**Ce document interne est mis à jour** par la personne inscrite sur le log de délégation principal à partir des documents/amendements reçus tout au long de l'étude. À noter que pour la pharmacie de recherche en oncologie, au CRC et à l'Hôtel-Dieu, les deux pharmaciennes responsables de la recherche pour chacune des pharmacies ont les mêmes rôles/responsabilités et peuvent signer tous les documents.

Seule l'information ayant un impact majeur sur la gestion conforme et sécuritaire de la médication et jugée pertinente par cette personne sera ajoutée/modifiée à ce document.

**J'ai pris connaissance de ce document, je m'engage à le respecter et à m'assurer de prendre connaissance d'éventuelles modifications en temps opportun.**

## Section pour mise à jour

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :			Initiales :

À partir du document suivant :

Nom du document			
	Version :		Date :

---

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :			Initiales :

À partir du document suivant :

Nom du document			
	Version :		Date :

---

Ce document interne a été modifié par :

Nom :			
Titre :			
Signature :			
Date :			Initiales :

À partir du document suivant :

Nom du document			
	Version :		Date :

**J'ai pris connaissance de ce document, je m'engage à le respecter et à m'assurer de prendre connaissance d'éventuelles modifications en temps opportun.**

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	

<b>Nom :</b>			
<b>Titre :</b>			
<b>Signature :</b>			
<b>Date :</b>		<b>Initiales :</b>	