

1. Souhrn protokolu

1.1. Synopse

Název protokolu:

Otevřená, randomizovaná studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost 3 dávek pirtobrutinibu u účastníků s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií / lymfomem z malých lymfocytů, kteří v minulosti obdrželi léčbu kovalentním inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy

Zkrácený název:

Studie hodnotící účinnost a bezpečnost pirtobrutinibu u účastníků s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií / lymfomem z malých lymfocytů, kteří v minulosti obdrželi léčbu kovalentním inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy

Identifikační čísla kontrolního úřadu:

IND: 139876

Číslo klinického hodnocení v EU: 2024-515689-15-00

Odůvodnění:

Tato studie je prováděna na základě poregistračního požadavku FDA (PMR 4557-2) k dalšímu vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti 3 různých dávek pirtobrutinibu u pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií / malobuněčným lymfocytickým lymfomem (CLL/SLL) po 1 až 3 liniích léčby zahrnujících mj. podávání kovalentního inhibitoru Brutonovy tyrozinkinázy (BTK).

Ačkoli bylo ve studii LOXO-BTK-18001 hodnoceno několik dávek, relativně málo účastníků bylo léčeno dávkami nižšími než 200 mg. Proto je třeba dále zkoumat, zda by nižší dávka mohla zlepšit bezpečnostní profil bez ohrožení účinnosti.

Cíle, cílové parametry a odhadované proměnné:

| Cíle | Cílové parametry |
|---|--|
| Primární | |
| Porovnání celkového podílu pacientů s léčebnou odpovědí <ul style="list-style-type: none"> pirtobrutinibu 200 mg a CCI a pirtobrutinibu 200 mg a CCI. | Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí podle zkoušejícího na základě kritérií iwCLL z roku 2018. Celkový podíl pacientů s léčebnou odpovědí je definován jako podíl účastníků, kteří při zahájení následné onkologické léčby nebo před jejím zahájením dosáhnou nejlepší celkové odpovědi <ul style="list-style-type: none"> CR CRi nPR nebo |

| Cíle | Cílové parametry |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> PR |
| Sekundární | |
| Stanovení výskytu nežádoucích příhod AESI ≥ 3 . stupně závažnosti, které se vyskytují u všech velikostí dávek pirtobrutinibu | AESI ≥ 3 . stupně závažnosti |
| Stanovení doby trvání odpovědi na jednotlivé velikosti dávky pirtobrutinibu | Doba trvání odpovědi Doba trvání odpovědi je definovaná jako doba od data první zaznamenané odpovědi CR, CRi, nPR nebo PR do první progresse onemocnění (podle kritérií iwCLL z roku 2018) nebo do pacientova úmrtí bez ohledu na příčinu |
| Stanovení bezpečnosti a snášenlivosti jednotlivých dávek pirtobrutinibu | Např.: <ul style="list-style-type: none"> nežádoucí příhody během léčby ≥ 3. stupně závažnosti, závažné nežádoucí příhody, předčasné ukončení léčby kvůli nežádoucí příhodě, přerušování podávání kvůli nežádoucí příhodě, snížení dávky kvůli nežádoucí příhodě. |

Zkratky: AE = nežádoucí příhoda; AESI = nežádoucí příhoda zvláštního významu; CR = úplná remise; CRi = úplná remise s neúplným hematologickým zotavením;

iwCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Mezinárodní workshop na téma chronická lymfocytární leukémie); nPR = nodulární parciální remise; PR = parciální remise.

Celkové uspořádání:

Jedná se o otevřenou randomizovanou studii fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost různých dávek pirtobrutinibu u účastníků s relabující nebo refrakterní CLL/SLL po 1 až 3 liniích léčby zahrnujících mj. podávání kovalentního inhibitoru BTK.

Jejím cílem je podrobněji vyhodnotit bezpečnost, snášenlivost a účinnost 3 různých dávek pirtobrutinibu (200 mg, **CCI**) jednou denně.

Stručný souhrn:

Léčba by měla být zahájena 1. den 1. cyklu do 5 pracovních dnů po randomizaci. Se souhlasem zadavatele bude možný odklad maximálně o dalších 7 dnů mezi randomizací a 1. dnem 1. cyklu z důvodu svátku, víkendu, nepříznivého počasí nebo jiných nepředvídaných okolností.

Účastníci budou v této studii dostávat pirtobrutinib nepřetržitě, dokud nebudou splněna kritéria pro předčasné ukončení léčby nebo ukončení samotné studie.

Sledování po léčbě

Krátkodobé sledování po léčbě začne, jakmile se účastník a zkoušející dohodnou, že účastník už nebude v hodnocené léčbě pokračovat.

Dlouhodobé sledování po léčbě začne absolvováním následné kontrolní návštěvy během krátkodobého sledování po léčbě a skončí dokončením studie, odvoláním souhlasu, ztrátou kontaktu s pacientem nebo úmrtím účastníka podle toho, co nastane dříve.

Soubor účastníků klinického hodnocení:

Obecně se klinického hodnocení může každý, kdo splňuje následující kritéria:

- je starší 18 let, resp. je v místě, kde studie probíhá, považován za zletilou osobu,
- má potvrzenou diagnózu CLL/SLL,
- musí podstupovat léčbu CLL/SLL,
- je minimálně po jedné, ale maximálně po 3 liniích léčby CLL/SLL a jedna z těchto linií léčby spočívala v podávání kovalentního inhibitoru BTK,
- dokáže sám chodit a postarat se o sebe. Obecně se klinického

hodnocení nemůže zúčastnit osoba, která splňuje následující kritéria:

- v posledních 3 letech prodělala jiný typ nádorového onemocnění. Výjimky jsou možné s písemným souhlasem zadavatele. Takovými výjimkami mohou být např.
 - karcinom kůže, jestliže se nejedná o melanom,
 - abnormální buňky děložního hrdla, pokud se nerozšířily do jiných částí těla,
 - karcinom prostaty, pokud se nacházel celý uvnitř předstojné žlázy a nerozšířil se, nebo
 - karcinom prsu, pokud se nerozšířil mimo prsní tkáň a nebyl přítomen déle než 3 roky.
- v blízké budoucnosti plánuje závažný chirurgický zákrok,
- v minulosti prodělala závažné kardiovaskulární onemocnění nebo
- má určité onemocnění jater nebo polékové poškození jater.

Počet účastníků:

Do skupin s hodnocenou léčbou bude náhodným výběrem v poměru CCI [redacted] zařazeno přibližně 249 účastníků.

Skupiny léčby a trvání léčby:

V této studii budou hodnoceny 3 dávky pirtobrutinibu (200 mg, CCI [redacted]) jednou denně.

Účastníci budou v této studii dostávat pirtobrutinib nepřetržitě, dokud nebudou splněna kritéria pro předčasné ukončení léčby nebo ukončení samotné studie.

Etické aspekty a poměr přínosů a rizik:

Celkový poměr přínosů a rizik u osob účastnících se této studie je podporován bezpečností a účinností léčby pirtobrutinibem pro účastníky s CLL/SLL.

Komise monitorující údaje: ne

Údaje o bezpečnosti a účinnosti bude v průběhu studie vyhodnocovat interní hodnotící komise společnosti Lilly.