

## 1. Rezumatul protocolului

### 1.1. Rezumat

#### Titlul protocolului:

Un studiu de fază 2, în regim deschis, randomizat, pentru evaluarea eficacității și siguranței a 3 doze de pirtobrutinib la participanții cu leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitic cu celule mici, în formă recidivantă sau refractară, care au fost anterior sub tratament cu un inhibitor covalent al tirozin kinazei Bruton

#### Titlu scurt:

Un studiu de evaluare a eficacității și siguranței pirtobrutinibului la participanții cu leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitic cu celule mici, în formă recidivantă sau refractară, care au fost anterior sub tratament cu un inhibitor covalent al tirozin kinazei Bruton

#### Numerele de identificare a agenției de reglementare:

Nr. IND: 139876

Numărul UE pentru studiul clinic: 2024-515689-15-00

#### Justificare:

Acest studiu este o cerință postcomercializare a FDA (PMR 4557-2) pentru a evalua în continuare eficacitatea și siguranța a 3 doze de pirtobrutinib la pacienții cu leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitic cu celule mici (LLC/LLM), în formă recidivantă sau refractară, cărora li s-au administrat 1-3 linii de tratament, inclusiv un inhibitor covalent al tirozin kinazei Bruton (BTK – Bruton tyrosine kinase).

Deși au fost evaluate mai multe niveluri ale dozelor în cadrul studiului LOXO-BTK-18001, relativ puțini participanți au fost tratați cu doze mai mici de 200 mg. Prin urmare, trebuie explorat în continuare dacă o doză redusă ar putea îmbunătăți profilul de siguranță fără a compromite eficacitatea.

#### Obiective, criteriile finale de evaluare și estimări:

Obiective	Criterii finale de evaluare
<b>Primar</b>	
Compararea ratei generale de răspuns a <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirtobrutinib 200 mg până la [REDACTED] și</li> <li>• pirtobrutinib 200 mg până la [REDACTED] și</li> </ul>	Rata generală de răspuns, așa cum a fost evaluată de către investigator conform iwCLL 2018.  Rata generală de răspuns este definită drept proporția de participanți care obțin cel mai bun răspuns global la inițierea terapiei secundare anticancer sau înainte de aceasta ca <ul style="list-style-type: none"> <li>• RC</li> <li>• RCi</li> <li>• RPn sau</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RP</li> </ul>
<b>Secundar</b>	
Determinarea incidenței de EAIS de grad $\geq 3$ care apar la fiecare nivel de doză de pirtobrutinib	EAIS $\geq$ de gradul 3
Determinarea duratei răspunsului pentru fiecare nivel de doză de pirtobrutinib	Durata răspunsului. Durata răspunsului este definită drept timpul scurs de la data primei RC, RCi, RPn sau RP documentate până la evoluția bolii (conform iwCLL 2018) sau până la decesul din orice cauză.
Determinarea siguranței și tolerabilității pentru fiecare nivel de doză de pirtobrutinib	Incluzând, dar fără a se limita la <ul style="list-style-type: none"> <li>• EAAT <math>\geq</math> de gradul 3</li> <li>• EAG</li> <li>• întreruperi din cauza unui EA</li> <li>• întreruperi ale administrării dozei din cauza unui EA și</li> <li>• reduceri ale doză din cauza unui EA</li> </ul>

Abrevieri: EA = eveniment advers; EAG = eveniment advers grav; EAIS = eveniment advers de interes special; EAAT = eveniment advers apărut la tratament; iwCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Atelierul internațional privind leucemia limfocitară cronică); RC = remisiune completă; RCi = remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; RP = remisiune parțială; RPn = remisiune parțială nodulară.

### Design general:

Acesta este un studiu de fază 2, în regim deschis, randomizat, pentru evaluarea eficacității și siguranței diferitelor niveluri de doză de pirtobrutinib la participanții cu LLC/LLM, în formă recidivantă sau refractară, cărora li s-au administrat 1-3 linii de tratament, inclusiv un inhibitor covalent al BTK.

Acest studiu va evalua în continuare siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea a 3 doze diferite de pirtobrutinib (200 mg, **CCI**), administrate o dată pe zi.

### Rezumat scurt:

Începerea tratamentului în Ciclu 1 Ziua 1 (C1Z1) trebuie să aibă loc în termen de 5 zile lucrătoare de la randomizare. Cu permisiunea sponsorului, poate apărea o întârziere suplimentară de maximum 7 zile între randomizare și C1Z1 din cauza vacanțelor, a sfârșitului de săptămână, a vremii nefavorabile sau a altor circumstanțe neprevăzute.

Participanții vor lua pirtobrutinib în mod continuu în acest studiu până când sunt îndeplinite criteriile de întrerupere sau până când sunt îndeplinite criteriile pentru finalizarea studiului.

### Urmărire post-tratament

Urmărirea pe termen scurt începe atunci când participantul și investigatorul sunt de acord că participantul nu va mai lua tratamentul de studiu.

Urmărirea pe termen lung începe atunci când participantul finalizează vizita de urmărire pe termen scurt și se termină fie cu finalizarea studiului, retragerea consimțământului, pierderea din urmărire sau decesul participantului, în funcție de care dintre aceste evenimente survine primul.

### Populația de studiu:

În general, o persoană poate participa la acest studiu dacă:

- are vârsta de minimum 18 ani sau dacă are vârsta legală în locația în care se desfășoară studiul
- are un diagnostic confirmat de LLC/LLM
- trebuie să urmeze tratament pentru LLC/LLM
- i s-a administrat cel puțin 1, dar nu mai mult de 3 linii de tratament pentru LLC/LLM și a primit un inhibitor covalent al BTK drept unul dintre aceste tratamente și
- are capacitatea de a se plimba singur și de a avea grijă de sine însuși.

În general, o persoană nu poate participa la acest studiu dacă

- a suferit de un alt tip de cancer în ultimii 3 ani. Pot apărea excepții cu aprobarea documentată din partea sponsorului. Exemplele de excepții includ
  - cancer de piele care nu este melanom
  - celule anormale din colul uterin care nu s-au răspândit în alte părți ale corpului
  - cancer de prostată localizat complet în interiorul glandei prostatei și nu s-a răspândit și
  - cancer mamar care nu s-a răspândit dincolo de țesutul mamar și nu a fost prezent de mai mult de 3 ani.
- intervenție chirurgicală majoră planificată în viitorul apropiat
- istoric de boli cardiovasculare semnificative și
- existența anumitor boli hepatice sau ficat afectat din cauza tratamentelor medicamentoase anterioare.

### Numărul de participanți:

Aproximativ 249 de participanți vor fi repartizați aleatoriu pentru tratamentul de studiu într-un raport de CCI

### Grupuri de medicație și durată:

Acest studiu va evalua 3 niveluri de doze de pirtobrutinib (200 mg, CCI), administrate o dată pe zi.

Participanții vor lua pirtobrutinib în mod continuu în acest studiu până când sunt îndeplinite criteriile de întrerupere sau până când sunt îndeplinite criteriile pentru finalizarea studiului.

### Considerații etice ale profilului beneficiu/risc:

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu pirtobrutinib la participanții cu LLC/LLM susțin profilul general beneficiu/risc al persoanelor care iau parte la acest studiu.

### Comitet de monitorizare a datelor: Nu

Un comitet de evaluare intern al societății Lilly va revizui datele privind siguranța și eficacitatea în timpul studiului.