# SOUHRN protokolu

**Číslo protokolu:** LOXO-BTK-20019

**Datum verze:** 22. října 2020

**Číslo verze:** 2.0

**Číslo EudraCT:** 2020-004553-72

**Fáze: 3.**

**Název zadavatele:** Loxo Oncology, Inc.

**Název klinického hodnocení:**

Randomizované otevřené klinické hodnocení fáze 3 porovnávající přípravek LOXO-305 oproti zkoušejícím lékařem vybranému inhibitoru BTK u pacientů s dříve léčeným, avšak inhibitorem BTK dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (BRUIN-MCL-321)

**Krátký název:**

Klinické hodnocení fáze 3 zkoumající přípravek LOXO-305 v porovnání s inhibitorem BTK dle výběru zkoušejícího lékaře u dříve léčeného lymfomu z plášťových buněk

**Odůvodnění klinického hodnocení:**

Lymfom z plášťových buněk (MCL) je vzácný a agresivní podtyp non-Hodgkinova lymfomu (NHL). Mladí a zdatní pacienti obvykle dostávají indukční chemoimunoterapii, následovanou vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk a nakonec udržovací léčbou rituximabem. U pacientů nevhodných pro transplantaci je přijatelným alternativním přístupem indukční chemoimunoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem. Nakonec žádný z těchto přístupů není považován za léčebný a relaps je téměř univerzální.

Ibrutinib byl schválen v několika zemích a ve vybraných zemích byly schváleny další kovalentní inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), acalabrutinib a zanubrutinib, jako záchranná léčba u pacientů progredujících po počáteční chemoimunoterapii s transplantací nebo bez ní. Souhrnná analýza ze tří klinických hodnocení s ibrutinibem u dříve léčených MCL zahrnujících 370 pacientů s relabujícím MCL zaznamenala ustálený medián přežití bez progrese (PFS) 12,5 měsíce. Srovnatelné výsledky byly zaznamenány u ostatních kovalentních inhibitorů BTK. Výrazným nedostatkem jsou chybějící srovnávací data mezi těmito inhibitory BTK.

LOXO-305 je perorálně dostupný, vysoce selektivní, adenosintrifosfátový (ATP)-kompetitivní inhibitor BTK. LOXO‑305 má jednocifernou nanomolární inhibiční aktivitu proti divokému typu BTK. LOXO-305 se liší od schválených inhibitorů BTK (ibrutinib, acalabrutinib a zanubrutinib) několika důležitými způsoby, mimo jiné na základě své selektivity, příznivých farmakokinetických (PK) a farmakologických vlastností a nekovalentního vazebného režimu. Tyto vlastnosti umožňují LOXO-305 dosáhnout PK expozic, které překračují minimální 90% inhibiční koncentraci BTK (IC90), a tak dodávají tonickou cílovou inhibici BTK po celou dobu dávkování, bez ohledu na vnitřní rychlost obratu BTK. LOXO‑305 je také vysoce selektivní molekula s více než 300krát větší selektivitou pro BTK oproti 370 jiným testovaným kinázám, která v koncentraci 1 µM nejeví statisticky významné účinky na nekinázové cíle, čímž se omezuje potenciál pro zprostředkovanou necílenou toxicitu.

V klinickém hodnocení fáze 1/2 (LOXO-BTK-18001, NCT03740529) prokázal LOXO-305 silnou a trvalou protinádorovou aktivitu proti různým malignitám B-buněk včetně MCL a zejména u pacientů s dříve léčeným MCL, kteří dostávali předchozí inhibitor BTK. Tyto výsledky poskytují základ k domněnce, že účinnost monoterapie LOXO-305 u pacientů dosud neléčených inhibitory BTK by měla být příznivě srovnávána s účinností dosaženou u stávajících kovalentních inhibitorů. Vzhledem k tomu se zadavatel domnívá, že je nutné přímé klinické hodnocení inhibitoru BTK. Možností volby lékaře pro srovnávací studii by tato úvaha o rozvržení klinického hodnocení měla být proveditelná, s širokou použitelností výsledků.

Toto globální klinické hodnocení LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) bude provedeno u pacientů s předléčeným MCL, kteří dosud nedostávali předchozí inhibitor BTK. Klinické hodnocení porovná účinnost a bezpečnost LOXO-305 podávaného jako kontinuální monoterapie se zkoušejícím lékařem zvolenou kontinuálně podávanou monoterapií se schváleným kovalentním inhibitorem BTK (ibrutinib, acalabrutinib nebo zanubrutinib). Klinické hodnocení bude prováděno globálně a výběr možností BTK zkoušejícím lékařem (Invesigator´s Choice of BTK - ICB) v každé zemi bude založen na místní dostupnosti.

Toto klinického hodnocení vygeneruje důležitá data charakterizující rozdíly v bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti mezi LOXO-305 a kovalentními inhibitory BTK v této populaci pacientů.