

# 1. STRESZCZENIE PROTOKOŁU

## 1.1. Streszczenie

| Streszczenie protokołu                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tytuł badania:</b>                                 | Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy III dotyczące stosowania sonrotoklaksu (BGB-11417) w skojarzeniu z zanubrutynibem (BGB-3111) w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Skrócony tytuł badania:</b>                        | Badanie mające na celu ocenę sonrotoklaksu (BGB-11417) w skojarzeniu z zanubrutynibem (BGB-3111) w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Krótkie streszczenie:</b>                          | <p>Celem tego badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia o ustalonym czasie trwania sonrotoklaksem (zwanym także BGB-11417) w skojarzeniu z zanubrutynibem (zwanym także BGB-3111) (SZ) w porównaniu z leczeniem o ustalonym czasie trwania wenetoklaksem w skojarzeniu z akalabrutynibem (AV) u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL).</p> <p>Szczegóły badania obejmują:</p> <p>Czas trwania badania będzie wynosić około [REDACTED].</p> <p>Czas trwania leczenia wyniesie maksymalnie [REDACTED] u pacjentów w Grupie A i [REDACTED] u pacjentów w Grupie B. Czas trwania każdego cyklu wyniesie [REDACTED].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sponsor:</b>                                       | BeOne Medicines I GmbH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Wersja nr:</b>                                     | 1.0/EU-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Numery identyfikacyjne urzędu rejestracyjnego:</b> | <p>Numer IND USA: 151311</p> <p>Numer badania UE: 2025-524366-21-00</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Uzasadnienie:</b>                                  | <p>Przewlekła białaczka limfocytowa to złośliwe zaburzenie dotyczące limfocytów B. Jest to najczęściej występująca białaczka w świecie zachodnim, a jej częstość występowania wynosi 4,2 na 100 000 osób na rok. Częstość występowania wzrasta do &gt;30 na 100 000 na rok u osób w wieku powyżej 80 lat. Przewlekłą białaczkę limfocytową uważa się za chorobę poddającą się leczeniu, ale nieuleczalną. Pomimo wprowadzenia nowych leków (np. inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona [BTK], inhibitorów białka BCL-2), dzięki którym metody leczenia uległy zmianie, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, którzy nie mają dostępu do bezpieczniejszej i skuteczniejszej opcji leczenia o ustalonym czasie trwania.</p> <p>Wcześniej wykazano, że skojarzenie inhibicji BTK i BCL-2 ma działanie synergistyczne i jest wysoce skuteczne, prowadząc do głębokiej remisji. Istnieje hipoteza, że skojarzenie SZ może zapewniać poprawę, jeśli chodzi o czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) oraz niewykrywalną minimalną chorobę resztkową (undetectable minimal residual disease, uMRD) w porównaniu z lekami stosowanymi zgodnie z obecnym standardem opieki, czyli skojarzeniem AV u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL.</p> |
| <b>Cele i punkty końcowe:</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Cele</b>                                           | <b>Punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Streszczenie protokołu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pierwszorzędowe:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Porównanie skuteczności pomiędzy Grupą A (SZ) a Grupą B (AV) mierzonej czasem PFS ocenianym przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. independent review committee, IRC) u wszystkich włączonych pacjentów.                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS definiowany jako czas od daty randomizacji do daty progresji choroby w ocenie IRC lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Pośrednie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Porównanie wskaźnika uMRD przy czułości <math>&lt;10^{-4}</math> (uMRD4) w próbkach PB i BMA u pacjentów włączonych do Grupy A w porównaniu do pacjentów włączonych do Grupy B.</li> </ul>                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik uMRD4 zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których uzyskano uMRD4 zmierzony zarówno w próbkach PB, jak i BMA podczas wizyty █████ na podstawie sekwencjonowania nowej generacji (NGS [clonoSEQ]).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kluczowe drugorzędowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Porównanie czasu PFS określonego przez IRC u pacjentów wysokiego ryzyka włączonych do Grupy A w porównaniu z Grupą B.</li> <li>Porównanie całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) u pacjentów włączonych do Grupy A w porównaniu z Grupą B.</li> </ul>                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Określenie czasu PFS określonego przez IRC u pacjentów wysokiego ryzyka bez mutacji █████ i/lub z aberracją █████ – obecność (█████) i/lub z mutacją █████.</li> <li>OS definiowany jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Porównanie ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) określonego przez IRC u pacjentów włączonych do Grupy A w porównaniu z Grupą B.</li> <li>Porównanie wskaźnika uMRD przy czułości <math>&lt;10^{-5}</math> (uMRD5) w próbkach PB i BMA u pacjentów włączonych do Grupy A w porównaniu do pacjentów włączonych do Grupy B.</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których w ocenie IRC wykazano odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR), odpowiedź częściową z niepełną regeneracją szpiku (ang. complete remission with incomplete count recovery, CRi), częściową odpowiedź guzkową (ang. nodular partial response, nPR) lub odpowiedź częściową (ang. partial response, PR).</li> <li>Wskaźnik uMRD5 zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których uzyskano uMRD5 zmierzony zarówno w próbkach PB, jak i BMA podczas wizyty █████ na podstawie sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ).</li> <li>Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs), zdarzenia niepożądane zainteresowania klinicznego (ang. adverse events of clinical interest, AECl), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAEs), zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem punktu początkowego, badania przedmiotowe i pomiary parametrów życiowych.</li> </ul> |

| Streszczenie protokołu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalsze porównania wyników w Grupie A i Grupie B.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS określony na podstawie oceny badacza.</li> <li>Ogólny wskaźnik odpowiedzi (overall response rate, CRR) określony przez IRC i w ramach oceny przeprowadzanej przez badacza.</li> <li>ORR określony na podstawie oceny badacza.</li> <li>Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR; określony zarówno przez IRC, jak i w ramach oceny badacza) zdefiniowany jako czas od pierwszej kwalifikującej odpowiedzi (CR, CRi, nPR lub PR) do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</li> <li>Czas do następnego leczenia (ang. time to next treatment, TTNT) zdefiniowany jako czas od randomizacji do rozpoczęcia następnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą i leczeniem oraz funkcjonowania u pacjentów otrzymujących skojarzenie SZ w porównaniu z pacjentami otrzymującymi skojarzenie AV; oraz porównanie zmian w kluczowych punktach końcowych wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes, PRO) u pacjentów otrzymujących skojarzenie SZ w porównaniu z pacjentami otrzymującymi skojarzenie AV.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgłaszane przez pacjentów objawy ogólnego stanu zdrowia (ang. global health status, GHS), funkcjonowanie społeczne i fizyczne, obciążenie objawami oraz kondycja fizyczna / zmęczenie mierzone kwestionariuszem jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC IL-409) (w zakresie 30 elementów dotyczących jakości życia [QLQ-C30] i modułu dotyczącego CLL, CLL17).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Schemat badania:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Badanie to jest globalnym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniem fazy III porównującym stosowanie skojarzenia SZ o ustalonym czasie trwania ze stosowaniem skojarzenia AV o ustalonym czasie trwania u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Pacjenci zostaną zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ██████ monoterapii ██████, a następnie ██████ skojarzenia SZ (Grupa A) lub 2 cykle monoterapii akalabrutynibem jako leczeniem wprowadzającym, a następnie 12 cykli skojarzenia AV (Grupa B). Wszyscy pacjenci zostaną poddani serii badań w kierunku minimalnej choroby resztkowej (MRD) w próbkach krwi obwodowej (ang. peripheral blood, PB), a podczas ██████ zostanie pobrany aspirat szpiku kostnego (ang. bone marrow aspirate, BMA) w celu wykonania badania w kierunku MRD (harmonogramy pobierania próbek znajdują się w harmonogramach ocen). Próbkę PB i BMA zostaną przeanalizowane w laboratorium centralnym.</p> <p>Szacowany czas trwania badania wynosi około ██████, co wynika z zamiaru przeprowadzenia analizy końcowej OS 5 lat po włączeniu ostatniego pacjenta. Czynniki stratyfikacyjne obejmują wiek (wiek &lt;65 lat albo wiek ≥65 lat), status ██████ (mutacja albo brak mutacji) oraz status ██████</p> |

| Streszczenie protokołu |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>mutacji d [REDACTED] (brak [REDACTED] i obecność [REDACTED] typu dzikiego w porównaniu z obecnością [REDACTED] z mutacją). Status mutacji [REDACTED] będzie ustalany na podstawie wyników uzyskanych w laboratorium centralnym.</p> <p>Skuteczność będzie oceniana zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Warsztatu na temat Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (ang. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) z 2018 r.</p> <p>Zostanie powołana niezależna komisja ds. monitorowania danych, która będzie dokonywać przeglądu analiz okresowych i okresowo monitorować dane dotyczące bezpieczeństwa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Opis pacjentów:        | <p>U pacjentów w wieku ≥18 lat rozpoznanie CLL zostanie potwierdzone na podstawie kryteriów iwCLL z 2018 r., będzie to CLL wymagająca leczenia zdefiniowanego na podstawie ≥1 z poniższych kryteriów: postępująca niewydolność szpiku kostnego; masywna, postępująca lub objawowa splenomegalia; masywne, postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych; postępująca limfocytoza z szybkim czasem podwajania; objawowe lub funkcjonalne zajęcie pozawęzłowe, lub objawy uogólnienia się choroby.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Liczba pacjentów:      | <p>Około 500 pacjentów zostanie zrandomizowanych w stosunku 1:1 do Grupy A lub Grupy B.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Badany lek/leczenie:   | <p><b>Grupa badawcza (Grupa A):</b> sonrotoklaks plus zanubrutynib do [REDACTED], a następnie obserwacja.</p> <p><b>Grupa porównawcza (Grupa B):</b> wenetoklaks plus akalabrutynib do [REDACTED], a następnie obserwacja.</p> <p><b>Grupa badawcza, dawkovanie i droga podania (Grupa A):</b><br/> Pacjenci będą przyjmować zanubrutynib doustnie [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> przyjmować zanubrutynib w monoterapii, [REDACTED]<br/> mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. [REDACTED] pacjenci będą kontynuować przyjmowanie zanubrutynibu i rozpoczną przyjmowanie sonrotoklaksu [REDACTED], stosując podany [REDACTED], aż do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej [REDACTED] [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]<br/> [REDACTED]</p> <p><u>Harmonogram [REDACTED] zwiększania dawki sonrotoklaksu:</u></p> <div style="background-color: black; height: 150px; width: 100%;"></div> |

**Streszczenie protokołu****Grupa porównawcza, dawka i droga podania (Grupa B):**

Pacjenci rozpoczną przyjmowanie akalabrutynibu doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę od Dnia 1 Cyklu 1 będą kontynuować leczenie przez łącznie [REDACTED]. Każdy cykl leczenia w ramach badania trwa [REDACTED]. Wenetoklaks będzie podawany doustnie, raz na dobę, począwszy od [REDACTED], stosując podany cotygodniowy schemat zwiększania dawki: [REDACTED] zwiększania dawki [REDACTED] 20 mg/dobę, [REDACTED] zwiększania dawki ([REDACTED] 50 mg/dobę, [REDACTED] zwiększania dawki [REDACTED] 100 mg/dobę, [REDACTED] zwiększania dawki [REDACTED] 200 mg/dobę i [REDACTED] zwiększania dawki [REDACTED] 400 mg/dobę (dawka docelowa). Począwszy od Dnia 1 [REDACTED] dawka wenetoklaksu będzie wynosić 400 mg na dobę, a pacjenci będą kontynuować przyjmowanie zarówno akalabrutynibu, jak i wenetoklaksu do [REDACTED].

Harmonogram tygodniowego zwiększania dawki wenetoklaksu:

| Cykl/Wizyta | Dawka                        | Data rozpoczęcia                 |
|-------------|------------------------------|----------------------------------|
| [REDACTED]  | 20 mg/dobę                   | Data pierwszej dawki 20 mg/dobę  |
|             | 50 mg/dobę                   | Data pierwszej dawki 50 mg/dobę  |
|             | 100 mg/dobę                  | Data pierwszej dawki 100 mg/dobę |
|             | 200 mg/dobę                  | Data pierwszej dawki 200 mg/dobę |
|             | 400 mg/dobę (dawka docelowa) | Data pierwszej dawki 400 mg/dobę |

**Kwestie etyczne:**

Oczekuje się, że sonrotoklaks okaże się skuteczny w leczeniu CLL, ponieważ inne leki hamujące BCL-2 przynosiły korzyści kliniczne pacjentom z CLL w badaniach klinicznych. Sonrotoklaks może nawet okazać się bardziej skuteczny niż inne leki blokujące BCL-2, ponieważ sonrotoklaks wykazał większą swoistość i skuteczność przeciwko BCL-2 w badaniach nieklinicznych.

Badania wczesnej fazy wykazały obiecujący profil korzyści do ryzyka dla skojarzenia sonrotoklaksu z zanubrutynibem, u pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL. Wszystkie te dowody uzasadniają projekt tego badania mającego na celu dopuszczenie leku do obrotu.