

5. STRESZCZENIE PROTOKOŁU

|  |
|--|
| <b>TYTUŁ BADANIA</b><br>AVO-CLL - wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy 3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu do wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu I linii nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki limfocytowej   |
| <b>SPONSOR</b><br>Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu<br>ul. Sokołowskiego 4,<br>58-309 Wałbrzych, Polska   |
| <b>BADANE PRODUKTY LECZNICZE</b><br>Akalabrutynib<br>Obinutuzumab<br>Wenetoklaks   |
| <b>WSKAZANIE DO PRZEPROWADZENIA BADANIA KLINICZNEGO</b><br>Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), ICD-10: C91.1   |
| <b>SCHEMAT BADANIA</b><br>Prospektywne wieloośrodkowe randomizowane otwarte badanie kliniczne prowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Po potwierdzeniu kryteriów kwalifikacji przeprowadzona zostanie randomizacja pacjentów do jednego z dwóch ramion terapeutycznych:<br>Grupa A: pacjenci leczeni akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem<br>Grupa B: pacjenci leczeni wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem<br>Harmonogram badania obejmuje 3 okresy: <ul style="list-style-type: none"><li>• maksymalnie 35 dniowy okres skringowy podczas którego będzie potwierdzone rozpoznanie CLL oraz potwierdzone zostaną kryteria kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu</li><li>• 52-tygodniowy dla grupy A lub 56 tygodniowy dla grupy B okres leczenia aktywnego podczas którego pacjenci będą leczeni w schemacie akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (grupa A) przez 13 cykli 28-dniowych lub w schemacie wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem przez 14 cykli 28-dniowych.</li><li>• 24 miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia.</li></ul> Łączny planowany czas obserwacji klinicznej to około 3 lata. |

#### **CELE BADANIA**

**Główny cel badania:** ocena skuteczności terapeutycznej, bezpieczeństwa i tolerancji akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem wobec wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

**Dodatkowy cel badania:** ocena jakości życia uczestników badania za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-c30, EQ-5D, FACIT-Fatigue oraz porównanie wyników grupy uczestników leczonych akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem (grupa A) wobec grupy uczestników leczonych wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem (grupa B).

#### **POPULACJA BADANA**

72 pacjentów w wieku powyżej 18 lat, obu płci, z rozpoznaniem CLL, którzy nie byli wcześniej leczeni i spełniają wszystkie kryteria kwalifikacji do badania.

#### **KRYTERIA KWALIFIKACJI DO BADANIA**

##### **Kryteria włączenia do badania**

1. Wyrażona w formie pisemnej świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym
2. Wiek pacjentów powyżej 18 lat, (kobiety i mężczyźni)
3. Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej nie leczonej przed wizytą skriningową
4. Obecność w okresie skriningowym poniższych parametrów:
  - obecność monoklonalnych limfocytów z koekspresją markerów limfocytów B (CD19, CD20 i CD23) oraz CD5
  - liczba prolimfocytów  $< 55\%$  liczby limfocytów krwi obwodowej
  - bezwzględna liczba limfocytów krwi obwodowej  $> 5000 /\mu\text{l}$
5. Obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL) 2018 r.
6. Wyniki badań laboratoryjnych:
  - bezwzględna liczba ANC  $\geq 0,75 \times 10^9 /\text{l}$  lub  $\geq 0,50 \times 10^9 /\text{l}$  u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego;
  - liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9 /\text{l}$  lub  $\geq 30 \times 10^9 /\text{l}$  u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego;
  - bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ;
  - AST, ALT, GGTP w surowicy  $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ ;
  - szacunkowy klirens kreatyniny (eGFR)  $\geq 30 \text{ ml/min}$ ;
  - ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAg
7. Wynik oceny sprawności wg skali ECOG  $\leq 2$ .

8. Stosowanie skutecznej antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym w trakcie trwania leczenia oraz przynajmniej 2 dni po ostatniej dawce akalabrutynibu, 30 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu oraz 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu
9. Stosowanie skutecznej formy antykoncepcji przez mężczyzn w trakcie badania oraz 90 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku
10. Mężczyźni muszą powstrzymać się od donacji nasienia w trakcie trwania badania oraz przez 90 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego

**Kryteria wyłączenia z badania**

1. Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie systemowe CLL
2. Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki OUN
3. Rozpoznana białaczka prolimfocytarna lub przebyty lub podejrzewany zespół Richtera;
4. Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna płamica małopłytkowa
5. Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
6. Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu złośliwego leczonego bez oznak aktywnej choroby >3 lat przed badaniem przesiewowym i o niskim ryzyku nawrotu
7. Poważna choroba sercowo–naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania
8. Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
9. Aktualnie stosowane lub planowane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku
10. Obecne lub planowane leczenie inhibitorami pompy protonowej
11. Obecne lub planowane leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A
12. Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w czasie 3 miesięcy przed wizytą skriningową
13. zakażenie wirusem HIV w wywiadzie
14. Skazy krwotoczne w wywiadzie
15. Obecność przeciwwskazań do stosowania produktów leczniczych użytych w badaniu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych
16. Brak pełnej zdolności do czynności prawnych

17. Brak możliwości prawidłowego rozeznania celu badania i ryzyka z nim związanego

#### **PUNKTY KOŃCOWE**

##### **Pierwszorzędowy punkt końcowy**

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression free survival, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu, punkt końcowy istotny klinicznie.

##### **Drugorzędowe punkty końcowe**

Odpowiedź na leczenie (w tym MRD), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia.

Wielkość zmiany jakości życia.

Bezpieczeństwo leczenia na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych.

Całkowite przeżycie, definiowane jest jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

#### **OCENA BEZPIECZEŃSTWA I TOLERANCJI**

Ocena tolerancji i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych pod względem częstości występowania i nasilenia. Przeprowadzone będzie porównanie w tym zakresie grupy A do grupy B.

#### **MONITOROWANIE I KONTROLA JAKOŚCI**

W celu potwierdzenia wiarygodności danych oraz potwierdzenia prawidłowości prowadzenia badania klinicznego w zakresie obowiązujących przepisów, zaleceń ICH-GCP i protokołu badania prowadzone będzie bieżące monitorowanie badania. Monitorowanie będzie realizowane przez zakontraktowaną zewnętrzną organizację prowadzącą badania kliniczne na zlecenie. Zakres weryfikacji danych źródłowych: 100%. Nie przewiduje się zdalnej weryfikacji danych źródłowych. Przebieg badania może być również kontrolowany przez audytorów wyznaczonych przez Sponsora i na jego rzecz. W razie potrzeby Badacz udostępni do wglądu całą dokumentację badania inspektorom organu rządowego tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

#### **ANALIZA STATYSTYCZNA**

Analiza statystyczna zostanie przeprowadzona w celu udowodnienia

Hipotezy zerowej ( $H_0$ ), która brzmi: Nie ma statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą A (leczenie w schemacie akalabrutynib + obinutuzumab) a grupą B (leczenie w schemacie wenetoklaks + obinutuzumab) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych.

lub

Hipotezy alternatywnej (H1), która brzmi: Istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy grupą A (leczenie w schemacie akalabrutynib + obinutuzumab) a grupą B (leczenie w schemacie wenetoklaks + obinutuzumab) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych.

Ponadto parametry bezpieczeństwa zostaną przedstawione metodą statystyki opisowej.

Populacje pacjentów do analizy statystycznej:

**Populacja objęta pełną analizą:** wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego zgodnie z randomizacją. Uczestnicy, którzy zakończą leczenie przed ostatnim dniem ostatniego cyklu spełniają warunki osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego (Przeżycie liczone jako czas od randomizacji do progresji).

**Populacja zgodna z protokołem badania:** wszyscy pacjenci, którzy ukończyli leczenie w ostatnim dniu ostatniego cyklu.

**Populacja do oceny bezpieczeństwa:** Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.

