

STRESZCZENIE PROTOKOŁU BADANIA KLINICZNEGO WRAZ Z POPRAWKĄ NR 1

PRODUKT BADANY: SAR650984 (isatuximab)	NUMER BADANIA: EFC14335 NAZWA BADANIA: ICARIA - MM
TYTUŁ	Randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie 3 fazy porównujące leczenie isatuximabem (SAR650984) w kombinacji z pomalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu z leczeniem pomalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.
MIEJSCE PROWADZENIA BADANIA	Świat
FAZA BADANIA	III
CEL(-E) BADANIA	Cel pierwszorzędowy: Wykazanie korzyści ze stosowania isatuximabu w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w niskiej dawce deksametazonem pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w niskiej dawce deksametazonem u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (MM). Kluczowe cel(-e) drugorzędowy(-e) - Ocena całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR) według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG) w każdej z grup - Porównanie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy dwiema grupami Inne cel(-e) drugorzędowy(-e) - Ocena czasu do progresji choroby (TTP) w każdej z grup - Ocena PFS w populacji wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowanej jako pacjenci będący nosicielami mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) w każdej z grup - Ocena czasu trwania odpowiedzi (DOR) w każdej z grup - Ocena bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych - Określenie profilu farmakokinetycznego (FK) isatuximabu w skojarzeniu z pomalidomidem - Ocena immunogenności isatuximabu - Ocena związanej z chorobą i związanej ze stanem zdrowia ogólnej jakości życia (HRQL), objawów związanych z chorobą i zastosowanym leczeniem.

	Cele eksploracyjne • Badanie związku między uwarunkowaniami genetycznymi i immunologicznymi a skutecznością leczenia • Badanie związku między farmakokinetyką (FK) a farmakodynamiką (FD) • Ocena częstości występowania minimalnej choroby resztkowej (MRD) w obu grupach terapeutycznych.
PLAN PRZEBIEGU BADANIA	Jest to prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie prowadzone metodą otwartej próby w 2 grupach równoległych, oceniające korzyści kliniczne ze stosowania isatuximabu w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w niskiej dawce deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w niskiej dawce deksametazonem w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa rzuty leczenia obejmujące podawanie lenalidomidu i inhibitora proteasomu (bortezomibu, karfilzomibu lub iksazomibu) w monoterapii lub w skojarzeniu i wykazano progresję choroby w dniu zakończenia ostatniego leczenia lub w ciągu 60 dni od jego zakończenia. Grupy randomizacyjne/terapeutyczne: Po potwierdzeniu spełnienia kryteriów kwalifikacyjnych pacjenci będą w sposób losowy przydzielani z użyciem technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT) w stosunku 1 : 1 do jednej z dwóch grup: • isatuximab w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w niskiej dawce deksametazonem (IPd, grupa badana) • pomalidomid i podawany w niskiej dawce deksametazon (Pd, grupa kontrolna) Isatuximab, pomalidomid i deksametazon są określane w tym protokole jako „leki badane”. Randomizacja będzie stratyfikowana według wieku (<75 lat wobec ≥75 lat) i liczby wcześniejszych rzutów leczenia (dwa lub trzy wobec więcej niż trzech). Pełna procedura przeszczepienia (indukcja, mobilizacja, kondycjonowanie, przeszczep, konsolidacja i leczenie podtrzymujące) będzie uważana za jeden rzut. Każdy inny schemat będzie uważany za jeden rzut, bez względu na przyczynę dyskontynuacji (progresja, zdarzenie niepożądane lub na żądanie pacjenta). Czas trwania leczenia Pacjenci będą mogli kontynuować leczenie do wystąpienia następujących zdarzeń: wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych (AE) lub żądania przerwania leczenia przez pacjenta.
BADANA POPULACJA Kryteria selekcji	Kryteria włączenia: Pacjenci będą rozważani jako kandydaci do włączenia do tego badania, jeśli będą spełniać wszystkie wymienione poniżej kryteria: I 01. Wiek ≥18 lat

	I 02. Udokumentowane rozpoznanie szpiczaka mnogiego, z chorobą mierzalną. - stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl oznaczone metodą immunoelektroforezy białek surowicy i/lub - stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny, oznaczone metodą immunoelektroforezy białek moczu I 03. Wymagane jest, aby u pacjentów zastosowano wcześniej co najmniej 2 rzuty leczenia szpiczaka, które musiały obejmować co najmniej 2 kolejne cykle podawania lenalidomidu i inhibitora proteasomów (bortezomibu, karfilzomibu lub iksazomibu), w monoterapii lub w skojarzeniu. Uwaga: leczenie indukcyjne, po którym następuje autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT i leczenie konsolidacyjne/podtrzymujące, uważa się za jeden rzut leczenia. I 04. Wymagane jest, aby u pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia lenalidomidem i inhibitorem proteasomów (bortezomibem, karfilzomibem lub iksazomibem) w monoterapii lub w skojarzeniu, zdefiniowane jako jedno z następujących zdarzeń (niepowodzenie leczenia lenalidomidem i inhibitorem proteasomów mogło wystąpić w trakcie dowolnego rzutu leczenia): • doszło do progresji choroby w trakcie leczenia lenalidomidem i/lub inhibitorem proteasomów lub w ciągu 60 dni od jego zakończenia • doszło do progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od przerwania leczenia przypadku wcześniejszej odpowiedzi $\geq$PR na stosowanie lenalidomidu i/lub inhibitora proteasomów • rozwinęła się nietolerowana toksyczność po minimum 2 kolejnych cyklach schematu leczenia zawierającego lenalidomid i inhibitor proteasomów (bortezomib, karfilzomib or iksazomib) w monoterapii lub w skojarzeniu. Nietolerancję definiuje się następująco: - w przypadku schematów zawierających inhibitor proteasomów: każda toksyczność prowadząca do odstawienia inhibitora proteasomów, taka jak neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 lub ból neuropatyczny stopnia ≥ 2. Neuropatia obwodowa musi być stopnia ≤ 1 przed przystąpieniem pacjenta do badania (według kryteriów NCI-CTCAE v4.03) - w przypadku schematów zawierających lenalidomid: każda toksyczność prowadząca do odstawienia lenalidomidu, taka jak wysypka stopnia 3. Wysypka nie mogła być stopnia 4 i inne objawy toksyczności niehematologicznej nie mogły być stopnia 4. Wszystkie objawy toksyczności niehematologicznej muszą być stopnia ≤ 1 przed przystąpieniem do badania
--	---

	I 05. U pacjentów musiało dojść do progresji choroby w chwili zakończenia wcześniejszego leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia, tzn. choroba musiała być u nich oporna na ostatni rzut leczenia. Ta populacja pacjentów obejmuje następujące dwie kategorie: • choroba oporna na leczenie: pacjenci, którzy byli oporni na leczenie wszystkimi wcześniej zastosowanymi rzutami leczenia, jednak u których uzyskano co najmniej minimalną odpowiedź (MR) w jednym poprzednim rzucie leczenia • choroba nawrotowa i oporna na leczenie: pacjenci, u których doszło do nawrotu po co najmniej jednym wcześniej zastosowanym rzucie leczenia, i oporni na ostatni rzut leczenia. Pacjenci mogą być oporni na inne wcześniejsze rzuty leczenia. Uwaga: wymagane jest, aby u pacjentów została uzyskana co najmniej minimalna lub lepsza odpowiedź w trakcie co najmniej jednego wcześniej zastosowanego rzutu leczenia (tj. do badania nie kwalifikują się osoby z chorobą pierwotnie oporną na leczenie) I 06. Pacjent udzielił dobrowolnej, pisemnej świadomej zgody przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem, które nie są elementem zwykłej opieki medycznej, przy czym rozumie się, że pacjent może wycofać tę zgodę w dowolnym momencie bez niekorzystnych skutków dla dalszej standardowej opieki medycznej Kryteria wyłączenia: Pacjenci, którzy spełnią wszystkie kryteria włączenia, zostaną poddani ocenie przesiewowej pod kątem następujących kryteriów wyłączenia: E 01. Pierwotnie oporny na leczenie szpiczak mnogi zdefiniowany jako: pacjenci, u których nigdy nie uzyskano co najmniej minimalnej odpowiedzi (MR) w trakcie dowolnego leczenia w przebiegu choroby. E 02. Choroba mierzalna wyłącznie na podstawie oznaczeń wolnych łańcuchów lekkich. E 03. Pacjent po wcześniejszym leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD38 z progresją w chwili zakończenia tego leczenia lub w ciągu 60 dni od jego zakończenia. E 04. Wcześniejsze leczenie pomalidomidem. E 05. Jakiegokolwiek przeciwszpiczakowe leczenie farmakologiczne w okresie 14 dni przed randomizacją, włącznie z deksametazonem. E 06. Przebyty przeszczep allogeniczny hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC) z aktywną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) (GvHD o dowolnym stopniu nasilenia i/lub leczona immunosupresyjnie w okresie ostatnich 2 miesięcy). E 07. Dowolna poważna procedura medyczna w okresie 14 dni
--	--

	przed rozpoczęciem badanego leczenia: plazmaferaza, poważna operacja chirurgiczna (kyfoplastyki nie uważa się za poważną operację), radioterapia. E 08. Pacjent, który otrzymywał dowolne inne badane (eksperymentalne) leki lub leczenie zabronione w trakcie tego badania w dłuższym z następujących okresów: 28 dni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją E 09. Status ECOG >2. E 10. Liczba płytek krwi <75 000 komórek/mm³, jeśli <50% komórek jądrazastych szpiku kostnego stanowią komórki plazmatyczne, i <30 000 komórek/mm³, jeżeli ≥50% komórek jądrazastych szpiku kostnego stanowią komórki plazmatyczne. Przetaczanie płytek nie jest dozwolone w ciągu trzech dni przed przesiewowym(screening) badaniem hematologicznym. E 11. Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) <1000 mm³/μl (1 x 10⁹/l). Nie jest dozwolone stosowanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w celu osiągnięcia tego poziomu. E 12. Klirens kreatyniny <30 ml/min (wg wzoru MDRD) E 13. Stężenie bilirubiny całkowitej > 2 x GGN. E 14. Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >14 mg/dl (>3,5 mmol/l). E 15. AST i/lub ALT>3 x GGN. E 16. Utrzymująca się toksyczność (z wyłączeniem łysienia i objawów toksyczności wymienionych w kryteriach kwalifikacyjnych) dowolnego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, w stopniu >1 (NCI-CTCAE v4.03). E 17. Nadwrażliwość na IMiD (talidomid lub lenalidomid), zdefiniowana jako dowolna reakcja nadwrażliwości prowadząca do odstawienia IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność, która spełnia definicję nietolerancji (zob. I04). E 18. Nadwrażliwość na deksametazon, sacharozę, histydynę (w postaci zasady i soli chlorowodorkowej) i polisorbat 80 bądź też na dowolny ze składników badanego leczenia, która nie poddaje się premedykacji z użyciem steroidów lub blokerów receptora H2 i mogłaby uniemożliwić dalsze leczenie tymi lekami. E 19. Istotne choroby serca; zawał serca w okresie ostatnich 12 miesięcy; niestabilna, niedostatecznie kontrolowana dusznica bolesna. E 20. Rozpoznanie lub leczenie innego nowotworu złośliwego w okresie 3 lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego po całkowitej resekcji lub raka kolczystokomórkowego skóry, nowotworu złośliwego in situ lub wiążącego się z niskim ryzykiem raka gruczołu krokowego po radykalnym leczeniu. E 21. Stwierdzone zakażenie wirusem HIV+ lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A, B lub C. E 22. Zespół złego wchłaniania lub jakiegokolwiek stan, który może w istotny sposób zaburzyć wchłanianie pomalidomidu.
--	---

	E 23. Aktywna pierwotna amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (potwierdzone uszkodzenia narządowe w przebiegu amyloidozы lub w trakcie leczenia amyloidozы). E 24. Współistniejąca białaczka plazmocytoza. E 25. Brak możliwości zastosowania lub brak zgody pacjenta na zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. E 26. Konieczność codziennego podawania kortykosteroidów (w dawce równoważnej 10 mg/dobę prednizonu) przez więcej niż 7 dni (z wyjątkiem kortykosteroidów wziewnych). E 27. Kobieta w ciąży karmiąca piersią lub planująca zajście w ciążę w trakcie udziału w badaniu. Kobieta zdolna do zajścia w ciążę, która nie chce zapobiegać ciąży poprzez stosowanie 2 niezawodnych metod antykoncepcji przez okres ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badanego leczenia, w trakcie leczenia (w tym w okresach przerw w dawkowaniu) i w okresie do 3 miesięcy po ostatniej dawce badanych leków i/lub która nie chce lub nie może być poddawana próbom ciążowym przed rozpoczęciem badanego leczenia (2 ujemne próby), co tydzień w trakcie 1. miesiąca leczenia, a następnie przed każdym zastosowaniem cyklu leczenia lub co 2 tygodnie w przypadku nieregularnych cykli miesięczkowych w okresie do 3 miesięcy po ostatniej dawce badanego leczenia. E 28. Mężczyźni, którzy nie wyrażą zgody na bezwzględną wstrzeźliwość seksualną lub na stosowanie prezerwatywy w trakcie stosunków seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą zdolną do zajścia w ciążę w trakcie udziału w badaniu, podczas przerw w dawkowaniu i przez co najmniej 3 miesiące po odstawieniu badanego leczenia, nawet jeżeli wykonano u nich udane podwiązanie nasieniowodów Uwaga 1: kobieta zdolna do zajścia w ciążę to kobieta, która: 1) w pewnym punkcie w czasie miała pierwszą miesiączkę, 2) nie przeżyła histerektomii ani obustronnej ooforektomii, 3) nie jest w naturalnym stanie pomenopauzalnym (zanik miesiączki po leczeniu przeciwnowotworowym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę) od co najmniej 24 kolejnych miesięcy (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w trakcie ostatnich 24 kolejnych miesięcy). Uwaga 2: całkowita abstynencja jest dopuszczalna wtedy, gdy postępowanie takie jest zgodne z preferowanym i typowym trybem życia pacjenta. Okresowa abstynencja (np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna, poowulacyjna) oraz stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcyjnymi. E 29. Wszyscy pacjenci, którzy nie wyrażą zgody na pobrania krwi w trakcie stosowania badanego leczenia i przez 4 tygodnie po jego odstawieniu. E 30. Wszyscy pacjenci, którzy nie zobowiążą się, że będą przechowywać badane leki wyłącznie do osobistego użytku. E 31. Jakiegokolwiek szczegółowe przepisy obowiązujące w danym kraju, które uniemożliwią pacjentowi udział w badaniu.
--	---

Całkowita przewidywana liczba pacjentów	Okolo 300 pacjentów (po 150 pacjentów w każdej grupie). Rekrutacja zostanie zatrzymana po analizie PFS lub gdy randomizacji zostanie poddanych okolo 300 pacjentów, jeśli nastąpi to wcześniej.
Przewidywana liczba ośrodków	Okolo 150
BADANE METODY LECZENIA	
Badane produkty lecznicze	Isatuximab
Postać preparatu:	Produkt leczniczy występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolkach zawierających 20 mg/ml (500 mg/25 ml) isatuximabu w 20 mM histydyny, 10% (w/v) sacharozy, 0,02% (w/v) polisorbatu 80 w pH 6,0. Jest pakowany w szklane fiolki o pojemności 30 ml, wyposażone w zamknięcia elastomerowe. Każda fiołka zawiera 500 mg isatuximabu. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 25 ml.
Droga(-i) podania:	IV
Schemat dawkowania:	Isatuximab w dawce 10 mg/kg będzie podawany IV w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu, a następnie w dniach 1 i 15 późniejszych cykli. Każdy cykl będzie trwał 28 dni. W przypadku toksyczności zostaną zastosowane modyfikacje dawkowania.
Badane produkty lecznicze	Pomalidomid
Postać preparatu:	Produkt leczniczy występuje w postaci kapsułek po 1 mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg.
Droga(-i) podania:	Doustna
Schemat dawkowania:	Pomalidomid będzie podawany w dawce 4 mg w dniach od 1 do 21 w trakcie trwającego 28 dni cyklu. Pacjenci będą proszeni o prowadzenie dzienniczka, w którym będą odnotowywać dawki pomalidomidu, aby udokumentować wszystkie podania doustne. W przypadku toksyczności zostaną zastosowane modyfikacje dawkowania.
Badane produkty lecznicze	Deksametazon
Postać preparatu:	Produkt leczniczy występuje w postaci tabletek po 4 mg i 8 mg, a także w postaci o stężeniu 4 mg/ml do wstrzyknięć dożylnych.
Droga(-i) podania:	Doustna/IV
Schemat dawkowania:	Deksametazon będzie podawany w dawce 40 mg u pacjentów w wieku <75 lat oraz 20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat, w dniach 1, 8, 15 i 22 w trakcie 28-dniowego cyklu. Pacjenci będą proszeni o prowadzenie dzienniczka, w którym będą odnotowywać dawki doustne deksametazonu, aby udokumentować wszystkie podania doustne. W przypadku toksyczności zostaną zastosowane modyfikacje dawkowania. Deksametazon będzie również służył jako premedykacja ostrych reakcji na wlew w grupie IPd.

Niebadane produkty lecznicze Premedykacja (dotyczy wyłącznie grupy IPd) Produkt Droga(-i) podania: Schemat dawkowania: Produkt Droga(-i) podania: Schemat dawkowania:	Acetaminofen lub równoważny lek Doustna Acetaminofen lub równoważny lek będzie podawany w dawce od 650 do 1000 mg 15-30 minut (jednak nie więcej niż 60 minut) przed wlewem isatuximabu. Ranitydyna lub równoważny lek (inne leki z grupy antagonistów H2 [np. cymetydyna], doustne inhibitory pompy protonowej [np. omeprazol, esomeprazol]). IV Ranitydyna lub równoważny lek będzie podawany w dawce 50 mg 15-30 minut (jednak nie więcej niż 60 minut) przed wlewem isatuximabu.
Produkt Droga(-i) podania: Schemat dawkowania:	Difenhydramina lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometażyna, dekschlorfenyramina i inne dostępne na rynku leki. Podanie dożylnie jest rekomendowane przynajmniej w przypadku 4 pierwszych wlewów). IV Difenhydramina lub równoważny lek będzie podawany w dawce od 25 do 50 mg 15-30 minut (jednak nie więcej niż 60 minut) przed wlewem isatuximabu.
PUNKT(-Y) KOŃCOWY(-E)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Pierwszorzędownym punktem końcowym jest czas przeżycia bez progresji (PFS). PFS jest zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego udokumentowania progresji choroby (PD) (według ustaleń Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi IRC) lub do daty zgonu z dowolnej przyczyny, jeśli nastąpi wcześniej. Odpowiedź będzie ustalana według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG). Progresja będzie potwierdzana w dwóch kolejnych ocenach. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe: - Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): zdefiniowany jako odsetek pacjentów z rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (stringent CR), odpowiedzią całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) i odpowiedzią częściową (PR), według oceny przeprowadzonej przez IRC przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG. - Przeżycie całkowite (OS): zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Inne drugorzędowe punkty końcowe - Czas do progresji choroby (TTP) zdefiniowany jako

	okres od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zdefiniowanej według IRC). • PFS zgodnie z powyższą definicją w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym: del(17p), t(4;14), t(14;16), potwierdzonym metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH). • Czas trwania odpowiedzi (DOR): zdefiniowany jako czas od pierwszej odpowiedzi ustalonej przez IRC do daty pierwszej PD ustalonej przez IRC lub do zgonu, jeśli nastąpi wcześniej. • Ocena bezpieczeństwa na podstawie AE/TEAE/SAE, wyników badań laboratoryjnych, podstawowych parametrów życiowych i badania przedmiotowego, reakcji związanych z wlewem (IAR), innych pierwotnych nowotworów złośliwych. TEAE zdefiniowano jako nowe AE, wcześniej raportowane AE ulegające pogorszeniu (w opinii badacza) lub stają się SAE w okresie TEAE. Okres TEAE zdefiniowano jako czas od pierwszej podania leku badanego do 30 dni po ostatnim podaniu leku badanego. Zdarzenia niepożądane i parametry laboratoryjne będą oceniane w stopniach wg kryteriów NCI-CTCAE v4.03. • Badanie farmakokinetyki: będą pobierane próbki krwi u wszystkich pacjentów leczonych isatuximabem. Analiza ta będzie obejmować ocenę zmienności osobniczej FK, zmienności FK w różnych sytuacjach klinicznych, i ocenę wpływu pomalidomidu na parametry FK. • W trakcie całego badania będzie oceniana obecność przeciwciał przeciwciekowych (ADA) skierowanych przeciwko isatuximabowi w grupie IPd. • Oceny QLQ-C30, MY20 i EQ-5D-5L będą rejestrowane elektronicznie w trakcie całego badania. Pacjenci przeprowadzą ocenę punktów końcowych w ośrodku (PRO) przed omówieniem stanu zdrowia/zaawansowania choroby, przed podaniem leków badanych i wykonaniem innych procedur związanych z badaniem w trakcie leczenia, podczas wizyty kończącej leczenie (EOT; 30 [+/-5] dni po ostatniej dawce leku) i 60 dni [+/-5 dni] po ostatniej dawce leku: - HRQL dla choroby będzie oceniany przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 - objawy związane z chorobą i leczeniem będą oceniane przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC MY20 - stan zdrowia będzie oceniany przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Eksploracyjne punkty końcowe • Badanie genetyczne (takie jak genotypy HLA), receptorów hamujących komórek NK (KIR) oraz
--	--

	polimorfizm FcyR. Następnie będą one oceniane ich korelacje z punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności, w tym ORR, DOR, PFS i OS. - Ocena parametrów FK jako czynniki rokownicze. - Wykonanie aspiracji szpiku kostnego w celu oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD) u pacjentów z CR.
SCHEMAT OCEN	Oceny, które zostaną przeprowadzone jedynie w baseline: - uzyskanie danych demograficznych i wywiadu lekarskiego - dotychczasowy przebieg choroby zasadniczej- szpiczaka mnogiego (rozpoznanie, stopień zaawansowania w chwili rozpoznania i przystąpienia do badania, wcześniej stosowane rodzaje leczenia skierowane przeciwko szpiczakowi mnogiemu) - Analiza molekularna próbek krwi (badanie genetyczne i szpiku kostnego (FISH w celu określenia wysokiego ryzyka cytogenetycznego i MRD) - Fenotypowanie krwi pełnej, z uwzględnieniem z prób krzyżowych i obecności przeciwciał przeciwko określonym auto- i alloantygenom, (wyłącznie w grupie IPd). Ocena bezpieczeństwa będzie prowadzona w trakcie całego okresu badania i będzie obejmować: - podstawowe parametry życiowe i badanie przedmiotowe - ocenę zdarzeń niepożądanych. Stopień nasilenia będzie ustalany wg NCI CTCAE v4.03 - badania laboratoryjne krwi i moczu, w tym próbę ciążową z surowicy przed każdym cyklem u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę (laboratorium miejscowe) - ECOG PS - cytokiny (czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α), IL-1-β, interleukiny (IL) IL-4, IL-6 i interferon gamma (IFN)), składniki dopełniacza (C3a, C4, CH50), tryptaza w surowicy w grupie IPd (laboratorium centralne) - markery zespołu rozpadu guza (TLS) (kwas moczowy, kreatynina, potas, fosforan, wapń i skorygowany wapń (miejscowe laboratorium) - stężenie ludzkich przeciwciał przeciwciekowych (ADA) w grupie IPd (laboratorium centralne) - inne pierwotne nowotwory złośliwe w trakcie leczenia i w dowolnym momencie po leczeniu, aż do końca badania. Następujące procedury oceny choroby będą wykonywane w fazie przesiewowej (screening) w celu zakwalifikowania pacjenta do badania i ponownie w dniu 1 cyklu 1 przed podaniem badanych leków (faza wyjściowa oceny odpowiedzi na leczenie), a następnie w dniu 1 każdego cyklu w trakcie leczenia aż do progresji choroby lub

	dyskontynuacji leczenia w badaniu z innego powodu niż progresja choroby, co 4 tygodnie w trakcie obserwacji do PD (nawet w przypadku pacjentów, którzy rozpoczną dalszą terapię przeciwszpizakową bez udokumentowanej progresji choroby): • oznaczenie ilościowe białka M (w surowicy i w całodobowej zbiórce moczu, metodą immunoelektroforezy i immunofiksacji białek) (laboratorium miejscowe i centralne) • oznaczenie ilościowe wolnych łańcuchów lekkich (laboratorium miejscowe i centralne) • oznaczenie ilościowe immunoglobulin (laboratorium miejscowe i centralne) oraz • aspiracja szpiku kostnego (lub biopsja według wskazań klinicznych) w baseline, a następnie w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby (laboratorium miejscowe w odniesieniu do obecności komórek plazmatycznych, a w przypadku CR – laboratorium centralne, w celu oceny MRD) • Ocena zaawansowania choroby w układzie kostnym: - badanie przeglądowe RTG całego kośćca lub nisko-dawkowe badanie TK w baseline, a następnie raz w roku lub według wskazań klinicznych • Ocena zaawansowania choroby pozaszpikowej (plazmocytoma), uwzględniając zmiany w kościach: - jeśli znana na baseline to badanie TK/RM należy wykonać na baseline i powtarzać co 12 tygodni (+/- 1 tydzień) lub według wskazań klinicznych - jeśli istnieje podejrzenie choroby pozaszpikowej na baseline to badanie TK/RM należy wykonać na baseline, aby potwierdzić w ocenie centralnej jej obecność, a w przypadku potwierdzenia badanie TK/RM należy wykonać co 12 tygodni (+/- 1 tydzień) lub według wskazań klinicznych - ocenę należy przeprowadzić w przypadku podejrzenia progresji lub wg. wskazań klinicznych u pacjentów bez wcześniej zidentyfikowanej choroby pozaszpikowej Uwaga: W celu oceny zmian w kościach lub choroby pozaszpikowej należy stosować tą samą metodę badania (badanie przeglądowe RTG kośćca, nisko-dawkowe badanie TK całego ciała, TK lub RM) w trakcie całego badania klinicznego dla indywidualnego pacjenta. Wszystkie obrazy zostaną wysłane do centralnej oceny. Będą zbierane informacje na temat kolejnych kursów leczenia przeciwszpizakowego. PRO będą oceniane elektronicznie w dniu 1 przed pierwszym podaniem badanych leków, w dniu 1 każdego cyklu w trakcie całego
--	--

	okresu leczenia w ramach badania, podczas wizyty kończącej leczenie (EOT; 30 $\pm$ 5 dni po ostatniej dawce leku) i 60 dni $\pm$ 5 dni] po ostatniej dawce leku. Próbki na badania FK będą pobierane od wszystkich pacjentów otrzymujących isatuximab, co przedstawiono na schemacie blokowym badań FK/FDy w punkcie 1.2 (laboratorium centralne).
CZAS TRWANIA OKRESU BADANIA (na jednego pacjenta)	Czas trwania badania przypadający na jednego pacjenta będzie obejmował okres przesiewowy trwający do 3 tygodni. Długość cyklu wynosi 28 dni. Pacjenci będą kontynuować badane leczenie do chwili wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania AE, żądania pacjenta przerwania badania lub innych okoliczności. Po przerwaniu badanego leczenia pacjenci zgłoszą się ponownie do ośrodka 30 dni po ostatniej dawce badanych leków w celu odbycia oceny na koniec leczenia (EOT) i 60 dni po ostatniej dawce badanych leków w celu odbycia oceny ADA (wyłącznie w grupie IPd). Jeżeli oznaczenie ADA w dniu 60 będzie dodatnie lub niejednoznaczne, będzie powtarzane co 30 dni aż do uzyskania wyniku ujemnego. Jeżeli isatuximab zostanie odstawiony przed odstawieniem pomalidomidu i deksametazonu, ADA będą oznaczane w D1 2 następnych cykli. Jeżeli oznaczenie ADA w drugim cyklu podawanym bez isatuximabu będzie dodatnie lub niejednoznaczne, będzie powtarzane w każdym cyklu aż do uzyskania wyniku ujemnego. W trakcie obserwacji kontrolnej (FU) pacjenci z PD będą kontaktowani co 3 miesiące (12 tygodni) do zgonu lub do daty granicznej, jeśli nastąpi wcześniej. Pacjenci, którzy przerwą badane leczenie przed udokumentowaniem PD, będą obserwowani co 4 tygodnie do chwili wystąpienia progresji choroby (nawet ci pacjenci, którzy podejmą kolejne leczenie przeciwszpizakowego bez PD), a następnie po udokumentowanej progresji choroby co 3 miesiące (12 tygodni) pod kątem przeżycia do momentu zgonu lub do daty granicznej, jeśli nastąpi wcześniej. Data graniczną zbierania danych do analizy PFS będzie data wystąpienia 162 zdarzeń PFS. Data graniczną zbierania danych do analizy OS będzie data wystąpienia 220 zgonów. Jeżeli pacjent będzie dalej stosował leczenie w dniu będącym datą graniczną OS i będzie odnosił korzyści z badanego leczenia, będzie mógł kontynuować badane leczenie do chwili wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania AE, żądania pacjenta przerwania badania lub innych okoliczności. W odniesieniu do cykli zakończonych po dacie granicznej będą dalej zbierane informacje dotyczące wszystkich nowych AE związanych z leczeniem, w tym ciężkich, wszystkich utrzymujących się SAE (związanych z leczeniem lub nie) i wszystkich utrzymujących się, związanych z leczeniem, AE, a także przyczyny zakończenia leczenia.

1 SCHEMATY BLOKOWE

1.1 SCHEMAT BLOKOWY BADANIA

Ocena ^a	Faza przesiewowa /wyjściowa	Cykl 1 ^c				Kolejne cykle ^c		Koniec leczenia (EOT)	Okres obserwacji kontrolnej po leczeniu	
		D1	D8	D15	D22	D1	D15		60 dni po podaniu ostatniej dawki badanych leków	Co 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanych leków ^{ee}
Świadoma zgoda, kryteria włączenia/wylączenia	X									
Randomizacja ^b	X									
Dane demograficzne, wywiad internistyczny/chirurgiczny ^d	X									
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe i wywiad dotyczący szpiczaka ^e	X									
Badanie przedmiotowe ^f	X	X	X	X	X	X	X	X		
Podstawowe parametry życiowe ^g	X	X	X	X	X	X	X	X		
EKG z 12 odprowadzeń ^h	X	Odpowiednio do wskazań klinicznych				C2D1 ^h Odpowiednio do wskazań klinicznych		X		
Skala sprawności ECOG PS	Rejestrowane elektronicznie punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	X	
	QLQ-C30 ^j	X				X	X	X	X	
	MY20 ^j	X				X	X	X	X	
Oceny w LABORATORIUM LOKALNYM	EQ-5D-5L ⁱ	X				X	X	X	X	
	Próba ciążowa z surowicy ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^j
	Badania biochemiczne krwi ^k	X	X	X	X	X	X	X		
	Badania hematologiczne ^l	X	X	X	X	X	X	X		
	Fenotypowanie krwi pełnej (tylko w grupie badanej) ^m	X								
	Badania krzepnięcia krwi ⁿ	X								
	Badanie ogólne moczu ^o	X								
	Badania czynności tarczycy ^p	X						X		

x_i

Ocena ^a	Faza przesiewowa /wyjściowa	Cykl 1 ^c				Kolejne cykle ^c		Koniec leczenia (EOT)	Okres obserwacji kontrolnej po leczeniu	
		D1	D8	D15	D22	D1	D15		60 dni po podaniu ostatniej dawki badanych leków	Co 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanych leków ^{ee}
Ocena zmian w kościec ^{bb}	X	Odpowiednio do wskazań klinicznych								jeśli EOT bez PD w ocenie choroby, jak w trakcie badanego leczenia do PD ^{ff}
Ocena guza płazmocytoowego (badanie metodą TK/RM) ^{bb}	X	Jeżeli obecny wyjściowo ^{bb}								
Badane rodzaje leczenia:										
Prenedykacja przed podaniem isatuximabu (wyłącznie w grupie IPd)		X	X	X	X	X	X			
Wlew isatuximabu: 10 mg/kg IV (wyłącznie w grupie IPd)		X	X	X	X	X	X			
Podawanie pomalidomidu: 4 mg na dobę doustnie ^{cc}		D1-21								
Podawanie deksametazonu: 40 (20) mg doustnie/IV ^{cc}		D1, 8, 15, 22								
Profilaktyka przeciwzakrzepowa		W sposób ciągły w trakcie całego okresu badania								
Ocena AE ^{dd}	X	W sposób ciągły w trakcie całego okresu badania						X	X (AE związane z leczeniem, wszystkie SAE)	
Wcześniej/jednocześnie stosowane leki ^{ee}	X	W sposób ciągły w trakcie całego okresu badania								
Kolejne kursy leczenia przeciwszpczakowego									X (wyłącznie w razie EOT bez PD)	X (co miesiąc do PD, w razie EOT bez PD)
Status przeżycia ^{ff}									X (wyłącznie w razie EOT bez PD)	X (co miesiąc do PD, w razie EOT bez PD)
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe					X			X	X (wyłącznie w razie EOT bez PD)	X (co miesiąc do PD, w razie EOT bez PD)

^a Ocena: oceny muszą zostać przeprowadzone przed podaniem badanych leków i przed premedykacją w grupie IPd, chyba że będzie wskazane inaczej.

^b Randomizacja: musi zostać przeprowadzona, gdy pacjent, od którego uzyskano zgodę, odbył wszystkie niezbędne procedury przesiewowe i został zakwalifikowany do udziału w badaniu (na podstawie wyników oceny szpiczaka uzyskanych od laboratorium centralnego (patrz przypis „Z”) i wyników badań hematologicznych/biochemicznych w laboratorium miejscowym) przez badacza lub wyznaczoną do tego osobę. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci muszą zostać poddani randomizacji, z użyciem technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT). Należy dołożyć wszelkich starań, aby rozpocząć leczenie w ciągu 3 dni roboczych, nawet jeżeli można dopuścić do 5 dni roboczych.

^c Cykli: długość cyklu wynosi 28 dni. Dzień 1 cyklu 1 oznacza dzień, w którym pacjent otrzymuje pierwsze podanie badanych leków. Dzień 1 każdego kolejnego cyklu odpowiada dniowi 29 poprzedniego cyklu. Możliwe odchylenie terminu dnia 8, dnia 15 i dnia 22 podczas cyklu 1 wynosi ± 1 dzień. W kolejnych cyklach możliwe odchylenie terminu dnia 15 wynosi ± 2 dni i każde opóźnienie w stosunku do tego odchylenia lub pominięcie terminu z powodu AE będzie dokumentowane w elektronicznej karcie obserwacji klinicznej (eCRF) (szczegółowe dane dotyczące modyfikacji dawkowania podano w punkcie 8.2.3 Protokołu badania).

d Dane demograficzne: obejmują wiek, płeć i rasę. Wywiad internistyczny/chirurgiczny: obejmuje istotne dane z wywiadu dotyczące występujących w przeszłości/powiązanych patologii, w tym wywiad dotyczący zaburzeń wydolności oddechowej, innych niż spowodowane przez szpiczaka mnogiego; będą zbierane dane na temat palenia tytoniu.

e Wcześniejsze leczenie przeciwszpiczakowe i wywiad dotyczący szpiczaka: obejmuje datę początkowego rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego, stopień zaawansowania choroby w chwili postawienia rozpoznania i przystąpienia do badania, typ choroby w chwili postawienia rozpoznania i przystąpienia do badania (komponent łańcuchów ciężkich i lekkich), wcześniejsze leczenie przeciwszpiczakowe (nazwa leku, z uwzględnieniem przeszczerpów, daty rozpoczęcia i zakończenia, cel leczenia, data progresji choroby, najlepsza odpowiedź i przyczyna przerwania leczenia).

f Badanie przedmiotowe: będzie wykonywane w ramach badań przesiewowych (≤ 7 dni przed randomizacją), przed podaniem badanych leków w dniu 1, dniu 8, dniu 15 i dniu 22 cyklu 1, w dniu 1 każdego kolejnego cyklu oraz w trakcie wizyty EOT. Składa się z badania przedmiotowego głównych układów organizmu, w tym układu neurologicznego, pokarmowego, oddechowego (objawy podmiotowe i przedmiotowe, częstość oddechów), badania wielkości wątroby i śledziony, badania przedmiotowego węzłów chłonnych, pomiarów masy ciała i wzrostu (wzrostu wyłącznie w ramach oceny wyjściowej). Wyłącznie główne rozpoznania będą wpisywane do eCRF jako AE lub dane z wywiadu medycznego. Objawy podmiotowe i przedmiotowe związane ze szpiczakiem mnogim, utrzymujące się w fazie wyjściowej, zostaną udokumentowane w historii choroby i będą raportowane na stronie dotyczącej AE, jeśli ulegną pogorszeniu lub staną się ciężkie w trakcie badania leczenia. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w fazie wyjściowej będą dokumentowane na stronach dotyczących badań laboratoryjnych.

g Podstawowe parametry życiowe: ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca i temperatura ciała są wymagane w fazie przesiewowej, a następnie w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1 w obu grupach. W przypadku późniejszych cykli pomiary podstawowych parametrów życiowych należy wykonywać w dniu 1 każdego cyklu w obu grupach. Ponadto w grupie IPd podstawowe parametry życiowe muszą być mierzone tuż przed rozpoczęciem wlewu i 1 godzinę po rozpoczęciu wlewu i zakończeniu wlewu w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1 i dniach 1 i 15 każdego kolejnego cyklu do cyklu 4 oraz odpowiednio do wskazań klinicznych. Ostateczne pomiary zostaną wykonane podczas wizyty EOT w obu grupach.

h EKG z 12 odprowadzeń: musi zostać wykonane w ramach oceny przesiewowej, C2D1 (przed podaniem leków), podczas wizyty EOT, i odpowiednio do wskazań klinicznych.

i ePRO (EORTC QLQ-C30, MY20 i EQ-5D-5L): odpowiednie kwestionariusze muszą być wypełniane przez pacjenta w ośrodku przed omówieniem stanu jego zdrowia/choroby i przed podaniem badanych leków czy wykonaniem innych procedur związanych z badaniem w dniu 1 każdego cyklu, podczas wizyty EOT i 60 dni ($\pm$ 5 dni) po ostatnim podaniu badanych leków. Szacunkowy czas potrzebny na wypełnienie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi około 10-15 minut. Szacunkowy czas potrzebny na wypełnienie kwestionariuszy MY20 i EQ-5D-5L wynosi około 5-10 minut.

j Próba ciążowa z surowicy u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę musi zostać wykonana w ciągu 10-14 dni i ponownie w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia badanego leczenia. Próby ciążowe należy powtarzać co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie co 28 dni w trakcie leczenia i podczas przerw w leczeniu oraz 28 dni po odstawieniu badanego leczenia i później co miesiąc do upływu 3 miesięcy od odstawienia badanego leczenia. U kobiet z nieregularnymi miesiączkami próby ciążowe należy powtarzać co 14 dni w trakcie leczenia i podczas przerw w leczeniu oraz 14 i 28 dni i później co miesiąc po odstawieniu badanego leczenia, do upływu 3 miesięcy. Wszyskim pacjentom należy przekazać informacje na temat środków ostrożności związanych z ciążą, ryzyka narażenia płodu na leki i innych zagrożeń. Wszyscy pacjenci włączeni do omawianego badania muszą być zarejestrowani w programie POMALYST REMS i muszą przestrzegać wszystkich wymagań tego programu. Kobieta zdolna do zajścia w ciążę to dojrzała płciowo kobieta, która: 1) nie przebyła histerektomii ani obustronnej ooforektomii lub 2) nie jest w naturalnym stanie pomenopauzalnym od co najmniej 24 kolejnych miesięcy.

k Badania biochemiczne krwi: należy je wykonać w fazie przesiewowej i powtarzać w ciągu 1 dnia przed dniem 1 cyklu 1, następnie przed premedykacją w grupie IPd i przed podaniem pomalidomidu w grupie kontrolnej Pd w dniu 1, dniu 8, dniu 15 i dniu 22 cyklu 1 oraz w dniu 1 każdego kolejnego cyklu, podczas wizyty EOT i odpowiednio do wskazań klinicznych. Badania biochemiczne krwi obejmują oznaczenia: SGOT (AST), SGPT (ALT), bilirubiny (całkowitej i bezpośredniej), fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), sodu, potasu, chlorków, dwuwęglanów/dwuilenku węgla, wapnia, skorygowanego stężenia wapnia w surowicy, magnezu, fosforanów, kwasu moczowego, stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanego klirensu kreatyniny (wg wzoru MDRD), mocznika lub azotu mocznikowego we krwi, glukozy na czczo (zgodnie z wytycznymi ośrodków), albuminy i białka całkowitego. Odchylenia od normy wyników badań biochemicznych zostaną odnotowane jako AE wyłącznie wtedy, gdy będą miały charakter ciężki lub doprowadzą do istotnej modyfikacji lub przerwania badanego leczenia.

l Badania hematologiczne: należy je wykonać w fazie przesiewowej i powtarzać w ciągu 1 dnia przed dniem 1 cyklu 1, następnie przed premedykacją w grupie IPd i przed podaniem pomalidomidu w grupie Pd w dniu 1, dniu 8, dniu 15 i dniu 22 cyklu 1 oraz w dniu 15 cyklu 2 i cyklu 3, a następnie w dniu 1 każdego kolejnego cyklu, podczas wizyty EOT i odpowiednio do wskazań klinicznych. Badania hematologiczne obejmują: stężenie hemoglobiny, hematokryt, erytrocyty, leukocyty z rozkładem, bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych i liczbę płytek krwi. W przypadku występowania neutropenii stopnia 4 ocenę bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych należy wykonywać co 2-3 dni do chwili jej zmniejszenia do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$, a następnie co najmniej co tydzień do chwili jej zmniejszenia do wartości $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Odchylenia od normy wyników badań hematologicznych zostaną odnotowane jako AE wyłącznie wtedy, gdy będą miały charakter ciężki lub doprowadzą do istotnej modyfikacji lub przerwania badanego leczenia.

m Fenotypowanie krwi pełnej, z uwzględnieniem informacji z prób krzyżowych i badań przesiewowych przeciwciał, wyłącznie w grupie IPd, należy wykonać przed podaniem leków w C1D1, jeśli wyniki te nie były wcześniej dostępne, przy czym karta grupy krwi będzie przechowywana przez pacjenta z kartą badania. Przetoczenia krwi należy odnotować w eCRF. Bank krwi należy poinformować, że pacjent jest leczony lekiem skierowanym przeciwko białku CD38 i możliwe jest zaburzenie testu Coombsa.

n **Badanie krzepnięcia:** – musi zostać wykonane w ramach oceny przesiewowej, a następnie odpowiednio do wskazań klinicznych. Badania krzepnięcia obejmują czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR) oraz czasu kaolinowo-kefalinowy (aPTT).

o **Badanie ogólne moczu:** – musi zostać wykonane w ramach oceny przesiewowej, a następnie odpowiednio do wskazań klinicznych. Ilościowa analiza moczu wyściowo i jakościowa analiza moczu (próbki paskowe) po rozpoczęciu badanego leczenia. Analiza ilościowa obejmuje oznaczenia erytrocytów, białka, glukozy, pH, ciał ketonowych, bilirubiny i leukocytów.

p **Badania czynności tarczycy** (ocena TSH, T3 i T4): musi zostać wykonana w fazie wyjściowej, a następnie powtarzana raz na rok do EOT lub odpowiednio do wskazań klinicznych i w momencie EOT.

q **Stężenie mikroglobuliny β_2 w surowicy:** oznaczenie należy wykonać w fazie przesiewowej.

r **Markery zespołu rozpadu guza (TLS):** ich oznaczenia należy wykonać w przypadku podejrzenia TLS (kwas moczowy, kreatynina, potas, fosforan, wapń i skorygowany wapń).

s **Ocenę w LABORATORIUM CENTRALNYM:** informacje na temat pobierania próbek i ich wysyłania można znaleźć w podręczniku wykonywania badań laboratoryjnych.

t **Farmakokinetyka (FK):** zob. schemat blokowy badań farmakokinetycznych/farmakodynamicznych.

u Po cyklu 4, próbki PK będą pobierane w D1 każdego kolejnego cyklu leczenia, ale nie w D15.

v **ADA** (przeciwciała przeciwkowe [włącznie w grupie IPd]): oznaczenia te należy wykonywać w dniu 1 każdego cyklu przed każdym podaniem isatuximabu, w dniu 15 cyklu 1, podczas wizyty EOT i 60 dni (± 5 dni) po ostatnim podaniu IMP. Jeżeli wynik badania wykonanego 60 dni po ostatnim podaniu IMP jest dodatni lub niejednoznaczny, konieczne jest pobieranie dodatkowych próbek na oznaczenia ADA co 30 dni (± 5 dni), aż do uzyskania wyniku ujemnego. Jeżeli isatuximab zostanie odstawił przed odstawieniem pomalidomidu i deksametazonu, ADA będą oznaczane w D1 2 następujących cykli. Jeżeli oznaczenie ADA w drugim cyklu podawanym bez isatuximabu będzie dodatnie lub niejednoznaczne, będzie powtarzane w każdym cyklu aż do uzyskania wyniku ujemnego.

w **Badania laboratoryjne związane z IAR po podaniu isatuximabu:** (TNF- α , IL-1- β , IL-4, IL-6 i IFN- γ) – próbki wyjściową należy pobrać przed pierwszym podaniem isatuximabu w cyklu 1. Następnie, jeżeli wystąpi reakcja związana z wiewem isatuximabu (IAR) stopnia ≥ 2 , konieczne jest pobranie dodatkowych próbek krwi w trakcie utrzymywania się AE, na analizy uwalniania cytokin (TNF- α , IL-1- β , IL-4, IL-6 i IFN- γ), markerów aktywacji komplementu (C3a, C4, CH50) i tryptazy w surowicy.

x **Aspiracja/biopsja szpiku kostnego** (odpowiednio do wskazań klinicznych, zgodnie z praktyką ośrodka)

- Podczas fazy przesiewowej: aspiracja szpiku kostnego na badania metodą FISH uwzględniając ale nie tylko del(17p), t(4;14), t(14;16) i MRD (analizy w laboratorium centralnym), aspiracja lub biopsja szpiku kostnego (odpowiednio do wskazań klinicznych) w celu oceny choroby (laboratorium miejscowe). Probki przesyłane do laboratorium centralnego zostaną pobrane od wszystkich pacjentów, jednak będą analizowane wyłącznie w przypadku pacjentów poddanych randomizacji. Jeżeli miejscowa ocena cytogenetyczna zostanie przeprowadzona metodą FISH z użyciem oczyszczonych komórek plazmatycznych CD138+ lub cIg FISH, najbardziej aktualne, lokalne wyniki badań metodą FISH zostaną również niezależnie ocenione.

- W trakcie badanego leczenia: w celu potwierdzenia CR (laboratorium miejscowe) i aspiracja szpiku kostnego w celu oceny MRD w przypadku CR (laboratorium centralne), a w przypadku dodatniego wyniku MRD należy je powtórzyć 3 miesiące później pod kątem późnego wyniku ujemnego (można pobrać jedną dodatkową próbkę, jeżeli u pacjenta będzie się utrzymywał dodatni wynik MRD), w razie podejrzenia PD. Należy pobrać nie więcej niż 3 próbki po leczeniu.

y **Próbka krwi na oznaczenia determinantów immunogenetycznych** (genotypu HLA i KIR oraz polimorfizmu Fc γ R): wykonać w dniu 1 cyklu 1 przed podaniem badanych leków (laboratorium centralne).

z **Badania farmakogenetyczne** (krew): opcjonalna próbka krwi na badania farmakogenetyczne w obu grupach, na mocy oddzielnej (farmakogenetycznej) zgody. Wykonać w dniu 1 cyklu 1 przed podaniem badanych leków (laboratorium centralne).

aa **Ocena choroby na podstawie badań laboratoryjnych** (laboratorium miejscowe i centralne w każdym zaplanowanym punkcie w czasie): w fazie przesiewowej, wszystkie oceny laboratoryjne muszą zostać przeprowadzone w okresie 21 dni przed randomizacją. Pacjenci będą kwalifikowani do badania na podstawie wyników badań w laboratorium centralnym. Żeby pacjent mógł zostać poddany randomizacji, muszą być dostępne wyniki oznaczeń białka M w surowicy i w moczu w laboratorium centralnym. W przypadku braku wyników badań z laboratorium centralnego ośrodki mogą wykorzystać do kwalifikacji pacjentów do badania wyniki z miejscowego laboratorium. Wyniki z laboratorium centralnego mogą nie być dostępne w szczególności z następujących przyczyn: nie było możliwości przeanalizowania próbek przez laboratorium centralne (z różnych powodów) lub przed udostępnieniem wyników z laboratorium centralnego musiały zostać podjęte decyzje dotyczące leczenia pacjenta. Wszystkie badania laboratoryjne muszą zostać wykonane **ponownie** przed pierwszym podaniem badanych leków w dniu 1 cyklu 1 i oceny odpowiedzi zostaną obliczone w porównaniu z ocenami w dniu 1 cyklu 1. Wyłącznie w grupie IPd zostanie pobrana dodatkowa próbka surowicy we wszystkich punktach w czasie w celu dokonania oceny potencjalnego zaburzania przez isatuximab oznaczeń białka M (laboratorium centralne).

Odpowiedź będzie oceniana na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych w dniu 1 każdego cyklu, w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie i w każdym wypadku w razie podejrzenia progresji choroby. Decyzja badacza o kontynuacji lub nie badanego leczenia będzie podejmowana na podstawie wyników badań w laboratorium miejscowym. Analizy skuteczności będą prowadzone według oceny przez IRC, która będzie się opierać na danych z laboratorium centralnego.

- Immunoelektroforeza (SPEP) i immunofiksacja białka M w surowicy: badania te należy wykonywać w fazie przesiewowej i ponownie w dniu 1 cyklu 1 (-1 dzień) przed podaniem badanego leczenia, a następnie w dniu 1 (-1 dzień) każdego kolejnego cyklu przed podaniem badanego leczenia i podczas wizyty EOT. Po C1D1 immunofiksację należy wykonywać w razie ujemnego wyniku badania SPEP.
- Immunoelektroforeza (UPEP) i immunofiksacja białka M w moczu (ze zbiórki całodobowej): badania te należy wykonywać w fazie przesiewowej, w dniu 1 cyklu 1 i w dniu 1 każdego kolejnego cyklu, przed podaniem badanego leczenia, a następnie podczas wizyty EOT. W razie ujemnego wyniku oznaczenia białka M w moczu wyściowo i w dniu 1 cyklu 1 ocenę tę należy powtarzać jedynie co 3 cykle (w trakcie cyklu 4, cyklu 7, cyklu 10 itd.) oraz do chwili potwierdzenia CR na podstawie wyników badań krwi. Po dniu 1 cyklu 1 immunofiksację należy wykonywać w przypadku ujemnego wyniku badania UPEP u pacjentów, u których choroba jest wykrywalna na podstawie badań moczu.
- Wolne łańcuchy lekkie w surowicy (sFLC, oznaczenie ilościowe i stosunek zajęte/niezajęte): wykonywać w fazie przesiewowej, w dniu 1 cyklu 1 i w dniu 1 każdego kolejnego cyklu (analiza w centralnym laboratorium jeśli białko M nie będzie wykrywalne a immunofiksacja da wynik negatywny).
- Immunoglobuliny (IgG, IgA, IgM, IgD i IgE): w fazie przesiewowej, w dniu 1 cyklu 1 i w dniu 1 każdego kolejnego cyklu, przed podaniem badanego leczenia, a następnie podczas wizyty EOT (IgD lub IgE wyłącznie wtedy, gdy komponent ciężkiego łańcucha znany jest jako D lub E)

W przypadku pacjentów, którzy przerwą badane leczenie z innych przyczyn niż progresja choroby, badania białka M w surowicy, białka M w moczu (plus lub minus sFLC w razie konieczności potwierdzenia CR) należy wykonywać co miesiąc (laboratorium centralne i miejscowe) w okresie obserwacji kontrolnej do chwili wystąpienia progresji choroby.

bb Ocena radiologiczna:

Ocena zmian w kośćcu: badanie przeglądowe RTG całego kośćca (w tym czaszki, kręgosłupa, wszystkich kości długich, miednicy i klatki piersiowej) lub metodą nisko-dawkowej TK całego ciała w fazie przesiewowej (w ciągu 21 dni przed randomizacją), potem raz w roku i kiedykolwiek w trakcie badania według wskazań klinicznych lub w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie lub w razie podejrzenia

Ocena choroby pozaszpikowej (plasmocytoma) z uwzględnieniem plasmocytomy w kościach:

- jeśli choroba pozaszpikowa jest znana, należy wykonać TK lub RM w fazie przesiewowej, a następnie co 12 tygodni (+/- 1 tydzień) i według wskazań klinicznych
- jeśli istnieje podejrzenie choroby pozaszpikowej (plasmocytoma) w fazie przesiewowej, należy wykonać TK/RM w celu potwierdzenia jej obecności i jeśli potwierdzona należy wykonywać badania co 12 tygodni (+/- 1 tydzień) i według wskazań klinicznych
- należy wykonać w przypadku podejrzenia progresji lub według wskazań klinicznych w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej choroby pozaszpikowej.

Uwaga: W celu oceny zmian w kośćcu lub choroby pozaszpikowej w trakcie całego badania, dla każdego indywidualnego pacjenta, musi być stosowana ta sama metoda oceny (badanie przeglądowe RTG całego kośćca lub nisko dawkowa TK całego ciała; TK lub RM). Wszystkie obrazy zostaną wysłane do centralnej oceny.

cc Dawkowanie doustne pomalidomidu i deksametazonu będzie dokumentowane w dziennikach pacjentów.

dd **Ocena AE/SAE:** wszystkie AE, w tym nowo występujące AE oraz pogorszenia wyjściowych objawów podmiotowych i przedmiotowych, muszą być zgłaszane od chwili podpisania świadomej zgody do upływu 30 dni od ostatniego podania badanych leków. Jeżeli można postawić rozpoznanie, jako AE zostanie odnotowane wyłącznie rozpoznanie główne (bez jego objawów podmiotowych i przedmiotowych). Po trwającej 30 dni obserwacji kontrolnej wszystkie utrzymujące się AE związane z badaniem leczeniem, wszystkie utrzymujące się SAE bez względu na ich ewentualny związek z badaniem leczeniem i wszystkie nowe AE związane z badaniem leczeniem, bez względu na ich nasilenie, należy raportować i obserwować do chwili ich ustąpienia lub stabilizacji. Ciężkość będzie oceniana według NCI-CTC v4.03.

ee Będą zbierane informacje na temat **wcześniej stosowanych leków** (do których nie zalicza się wcześniejszych kursów leczenia przeciwszpikowego) podawanych w okresie 21 dni przed randomizacją.

ff Obserwacja kontrolna

Pacjenci, którzy przerwą badanie leczenie **z powodu PD**: wizyta kontrolna będzie się odbywać co 3 miesiące od daty ostatniego podania badanych leków do zgonu pacjenta: będą zbierane informacje na temat AE według przypisu dd, ePRO (na wizycie EOT i 60 dni (+/- 5 dni) po ostatniej dawce leków), drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, dalszego leczenia przeciwszpikowego i statusu przeżycia. Będą dokładane wszelkie starania, aby podać obserwacji wszystkich pacjentów. Jeżeli obserwacja kontrolna pod kątem przeżycia zostanie pominięta lub nie zostanie udokumentowana w zaplanowanym odstępie czasu, musi zostać natychmiast wykonana. W celu dokonywania kolejnych obserwacji pod kątem przeżycia wizyty FU pacjenta muszą być planowane zgodnie z pierwotnie zaplanowanymi odstępami kolejnych obserwacji pod kątem przeżycia. Jeżeli pacjent nie będzie w stanie zgłosić się na wizytę do ośrodka klinicznego, obserwacja może być prowadzona drogą rozmów telefonicznych badacza lub wyznaczonej osoby z pacjentem lub opiekunem bądź też członkiem rodziny pacjenta, jednak takie sytuacje powinny być wyjątkowe i należy dolożyć wszelkich starań, aby umówić się z pacjentem na wizytę kontrolną w ośrodku klinicznym.

Pacjenci, którzy przerwą badane leczenie bez PD, będą poddawani obserwacji co miesiąc pod kątem ePRO (na wizycie EOT i 60 dni (+/- 5 dni) po ostatniej dawce leków), drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, oceny choroby na podstawie wyników badań laboratoryjnych (w laboratorium miejscowym i centralnym), oceny radiologicznej co 12 tygodni (+/- 1 tydzień) w przypadku wyjściowej obecności choroby poza

Streszczenie Protokołu Badania Klinicznego EFC14335 z Poprawką nr 1

SAR650984-EFC14335 – isatuximab

Na podstawie Amended Clinical Study Protocol 1, version 1.0 dated 01-Nov-2016

szpikowej (guz plazmocytowy) w fazie wyjściowej (nawet w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli nowe leczenie przeciwszpikawkowe bez PD). Po PD pacjent będzie poddawany obserwacji co 3 miesiące w sposób opisany powyżej.

28-Mar-2017

Numer wersji: 1

Wyłącznie w grupie IPd

a Próbkę pobrana tuż przed (w ciągu 10 min) i bezwzględnie przed rozpoczęciem wlewu isatuximabu (tj. po podaniu premedykacji przed wlewem isatuximabu).

- EOI = zakończenie wlewu; ADA = przeciwciężło przeciwlękowe (immunogenność); P = osocze; 1 cykl = 28

Study Synopsis EFC14335 including Protocol Amendment no. 1 – Final Polish version 1 dated 28-Mar-2017

Streszczenie Protokołu badania wraz z Poprawką nr 1 – wersja polska końcowa nr 1 z 28-Mar-2017.

Na podstawie Amended Clinical Study Protocol 1 z 01-Lis-2016 - wersja 1

Based on Amended Clinical Study Protocol 1 dated 01-Nov-2016 version 1

Translation from English to Polish by: INTERTEXT

Tłumaczenie z j. angielskiego na j. polski: INTERTEXT

Validation of translation done by: Sławomir Terebinski, MD, Medical Advisor

Walidacja tłumaczenia: lek. Med. Sławomir Terebiński, Doradca Medyczny

 

Signature
Podpis

Date
Data

