

**Załącznik 2 Synopsis oraz spis procedur badania**

TYTUŁ BADANIA	Wieloośrodkowe badanie kliniczne 2 fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia sargramostimu ze schematem D-VCd (daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) u nieleczonych pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich
SKRÓCONA NAZWA BADANIA	STARLIGHT
NUMER EudraCT	2021-005769-42
NR PROTOKOŁU	WUM-KH-AL1
WSKAZANIE	Amyloidoza łańcuchów lekkich
SPONSOR	Warszawski Uniwersytet Medyczny ul. Żwirki i Wigury 61 02-091 Warszawa
JEDNOSTKA FINANSUJĄCA BADANIE	Agencja Badań Medycznych ul. Stanisława Moniuszki 1A 00-014 Warszawa
KOORDYNATOR KRAJOWY	prof. dr hab. med. Krzysztof Jamroziak
WERSJA I DATA STRESZCZENIA:	2.0 z dnia 12. 01. 2023
FAZA	Faza II, niekomercyjne badanie kliniczne
ÓŚRODKI BADAWCZE	5 ośrodków hematologicznych na terenie Polski
PLANOWANY CZAS TRWANIA BADANIA	Szacowany czas rozpoczęcia badania: 2023-04-01 Szacowany czas zakończenia badania: 2026-03-31
MODEL BADANIA	Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne
UZASADNIENIE BADANIA	Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL) jest nieuleczalnym nowotworem plazmocytowym i najczęstszą spośród heterogennej grupy ponad 30 rzadkich i ultrazadkich chorób nazwanych amyloidozami. W amyloidozie AL dochodzi do odkładania się amyloidu powstałego z nieprawidłowo sfałdowanych łańcuchów lekkich immunoglobulin, co prowadzi do krańcowej niewydolności zajętych narządów, najczęściej serca lub nerek. Aktualna terapia amyloidozy AL opiera się na

	<p>niszczeniu klonalnych plazmocytoz za pomocą chemioterapii, co prowadzi do zahamowania produkcji łańcuchów lekkich immunoglobulin, które są prekursorami amyloidu. Skuteczne zahamowanie produkcji amyloidu sprawia, że możliwa jest powolna resorpcja już wytworzonych złogów, co powoduje odpowiedzi narządowe u części chorych. Jak wykazują obserwacje in vitro i in vivo drogą usuwania złogów amyloidu jest fagocytoza przez makrofagi i neutrofile. Dotychczas nie zarejestrowano terapii, które w bezpośredni sposób działałyby na wytworzone złogi amyloidu, trwają jednak badania kliniczne z przeciwciałami opsonizującymi, których mechanizm to m.in. wiązanie i neutralizacja złogów amyloidu w procesie fagocytozy. W 2021 r., na podstawie wyników badania klinicznego III fazy ANDROMEDA zarejestrowano najskuteczniejszą dotychczas terapię amyloidozą AL: schemat D-VCD kojarzący przeciwciało monoklonalne anti-CD38, daratumumab, ze standardową chemioterapią bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon. W niniejszym badaniu wraz ze zmodyfikowanym schematem D-VCD zastosowany zostanie rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) – sargramostim. Obecnie wskazanie do jego stosowania w USA obejmuje mobilizację komórek progenitorowych oraz wspomaganie odbudowy białych krwinek po procedurze autologicznej transplantacji szpiku, leczeniu indukcyjnym ostrej białaczki szpikowej i mielosupresyjnej radiacji. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zaobserwowano związek pomiędzy wysokim stężeniem GM-CSF w płynie stawowym a mniejszym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera, która związana jest z odkładaniem się złogów amyloidu beta w mózgu. W badaniach na transgenicznym modelu mysim wykazano, że iniekcje GM-CSF prowadziły do szybkiej redukcji ilości amyloidu beta w mózgu i do poprawy neurologicznej. W niedawnym badaniu klinicznym u chorych z chorobą Alzheimera 3-tygodniowe leczenie sargramostimem skutkowało poprawą funkcji poznawczych, zmniejszeniem stężenia markerów neurodegeneracji w osoczu i zwiększeniem stężenia beta amyloidu (obniżonego w chorobie Alzheimera) w porównaniu z placebo. Zakładamy, że aktywacja fagocytów tkankowych dzięki zastosowaniu sargramostimu spowoduje skuteczniejszą fagocytozę złogów amyloidu, co wraz z aktywnym niszczeniem klonalnych plazmocytoz przez immunochemioterapię D-VCD może doprowadzić do zwiększenia częstości odpowiedzi narządowych.</p>
<b>CELE</b>	<p><b>Cele pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Określenie skuteczności leczenia wyrażonej odsetkiem</li> </ul>

	<p>pacjentów z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Określenie bezpieczeństwa leczenia na podstawie odsetka pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE).</li> </ul> <p><b>Cele drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Określenie częstości odpowiedzi hematologicznych ogółem (OHRR);</li> <li>• Określenie częstości odpowiedzi narządowych (OrRR);</li> <li>• Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD);</li> <li>• Ocena przeżycia wolnego od progresji hematologicznej (PFS);</li> <li>• Ocena przeżycia całkowitego (OS);</li> <li>• Ocena czasu do uzyskania odpowiedzi;</li> <li>• Ocena czasu do progresji narządowej;</li> <li>• Ocena tolerancji i bezpieczeństwa leczenia sargramostimem ze schematem D-Vcd;</li> <li>• Ocena jakości życia z zastosowaniem formularzy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D w okresie przesiewowym, w pierwszym dniu każdego cyklu oraz na wizycie EOT.</li> </ul> <p>Cele eksploracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wpływu makrofagów i monocytów szpiku kostnego na odpowiedzi hematologiczne i narządowe;</li> <li>• Ocena wpływu aberracji cytogenetycznych na odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Ocena spektrometrii masowej (MS) w typowaniu amyloidu;</li> <li>• Ocena mikroskopii immunoelektronowej (IEM) w typowaniu amyloidu;</li> <li>• Ocena korelacji biomarkerów sercowych z objawami niewydolności serca i czynnością serca.</li> </ul>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	<p><b>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek całkowitych odpowiedzi hematologicznych (CHRR) (od pierwszej oceny odpowiedzi do EOT);</li> <li>• odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (od podpisania świadomej zgody do EOT).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedzi hematologiczne ogółem (OHRR) (od pierwszej oceny odpowiedzi do EOT);</li> <li>• odpowiedzi narządowe (OrRR) (sercowe, nerkowe i wątrobowe) (od pierwszej oceny odpowiedzi do ostatniej oceny)</li> <li>• minimalna choroba resztkowa (MRD) oceniana cytometrycznie (mierzona podczas stwierdzenia CHR);</li> <li>• czas wolny od progresji hematologicznej (PFS) (od C1D1 do daty pierwszego udokumentowania progresji hematologicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej);</li> <li>• czas przeżycia całkowitego (OS) (od C1D1 do zgonu);</li> <li>• czas do uzyskania co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi hematologicznej (VGPR) (od C1D1 do dnia</li> </ul>

	<p>pierwszej oceny, w której spełnione są kryteria co najmniej VGPR);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi narządowej (dla serca, nerek, wątroby) (od C1D1 do dnia pierwszej oceny, w której spełnione są kryteria odpowiedzi dla danego narządu);</li> <li>• czas do progresji narządowej (dla serca, nerek, wątroby) (od C1D1 do dnia progresji dla danego narządu);</li> <li>• częstość zdarzeń niepożądanych (od podpisania świadomej zgody do EOT);</li> <li>• zmiana jakości życia w stosunku do jakości wyjściowej według kwestionariuszy European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 oraz European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L).</li> </ul> <p><b>Eksploracyjne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ predykcyjny liczby (odsetka) i immunofenotypu makrofagów (M1/M2) i monocytów w szpiku kostnym na odpowiedź hematologiczną i narządową (mierzone w okresie przesiewowym, C2D1 i EOT);</li> <li>• wpływ aberracji cytogenetycznych (del17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), hiperdiploidia) na odpowiedź hematologiczną i narządową;</li> <li>• ocena typowania amyloidu za pomocą spektrometrii mas (MS);</li> <li>• ocena typowania amyloidu za pomocą mikroskopii immunoelektronowej (IEM);</li> <li>• korelacja biomarkerów kardiologicznych (np. NT-proBNP, troponina T) z objawami niewydolności serca i zmianami w EKG i obrazie echokardiograficznym (mierzone wyjściowo i na wizycie EOT).</li> </ul>
<b>GRUPA BADANA</b>	<p>Pełnoletni, kobiety i mężczyźni z nieleczoną amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidoza AL).</p> <p>Liczba uczestników: 20 włączonych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leczenia.</p>
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2. Rozpoznanie histopatologiczne amyloidozy AL na podstawie wykrycia materiału barwionego czerwienią Kongo wykazującego zieloną dwójłomność w mikroskopii w świetle spolaryzowanym (w narządach innych niż szpik kostny) i typowania amyloidu AL w próbce tkanki za pomocą IHC albo mikroskopii immunoelektronowej albo spektrometrii mas.</li> <li>3. Choroba mierzalna na podstawie stwierdzenia przynajmniej jednego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. stężenie białka M w surowicy <math>\geq 0.5</math> g/dl w badaniu elektroforezy i immnofiksacji białek surowicy;</li> <li>b. stężenie wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin <math>\geq 50</math> mg/l z nieprawidłowym stosunkiem łańcuchów lekkich kappa/lambda albo różnicą między zajęтым i niezająтым wolnym łańcuchem lekkim (dFLC) <math>\geq 50</math> mg/l.</li> </ol> </li> <li>4. Jeden lub więcej narządów zajętych przez amyloidozę AL</li> </ol>

	<p>(zgodnie z kryteriami zajęcia narządowego).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. Stan ogólny w skali ECOG: 0, 1 lub 2.</li><li>6. Parametry laboratoryjne spełniające następujące kryteria:<ol style="list-style-type: none"><li>a. całkowita liczba neutrofilii (ANC) <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>;</li><li>b. stężenie hemoglobiny <math>\geq 8,0</math> g/dl (<math>\geq 5</math> mmol/l); przetoczenie krwi możliwe do 7 dni przed C1, D1;</li><li>c. liczba krwinek płytkowych <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>; przetoczenia płytek dozwolone bez ograniczeń w okresie skreeningu;</li><li>d. aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) <math>\leq 2,5</math> x górna granica normy (GGN);</li><li>e. aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) <math>\leq 2,5</math> x GGN</li><li>f. stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 1,5</math> x GGN;</li><li>g. szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) mierzona wzorem CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboraration) <math>\geq 20</math> ml/min.</li></ol></li><li>7. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z krwi w ciągu 14 dni przed cyklem pierwszym (C1), dniem pierwszym (D1) oraz powinny zachowywać całkowitą abstynencję od stosunków heteroseksualnych (gdy jest to zgodne z preferowanym i typowym stylem życia uczestniczki) lub zgodzić się na stosowanie równocześnie dwóch skutecznych metod zapobiegania ciąży, co obejmuje jedną metodę wysoce efektywną (podwiązanie jajowodów, wkładkę wewnątrzmaciczną, antykoncepcję doustną, we wstrzyknięciach, lub plastrach albo krążek lub implant dopochwowy albo sterylizację chirurgiczną u partnera) oraz jedną metodę dodatkową (prezerwatywę u siebie lub partnera, błonę dopochwową lub kapturek naszyjkowy). Antykoncepcję należy rozpocząć 4 tygodnie przed cyklem pierwszym (C1), dniem pierwszym (D1) i kontynuować przez rok po zakończeniu podawania cyklofosfamidu lub 3 miesiące po zakończeniu podawania daratumumabu w zależności co będzie trwać dłużej. Antykoncepcję należy stosować również w przypadku występowania wcześniej bezpłodności, chyba że wynika z usunięcia macicy i jajników.</li><li>8. Uczestniczący mężczyźni muszą być po uprzedniej sterylizacji chirurgicznej albo muszą wyrazić wolę stosowania metod antykoncepcyjnych w kontaktach seksualnych z partnerką mogącą zajść w ciążę (np. prezerwatywę ze środkiem plemnikobójczym albo przez partnerki błonę dopochwową lub kapturek naszyjkowy wraz z pianką, żelem, filmem, kremem lub czopkiem plemnikobójczym) w ciągu badania i 6 miesięcy po zakończeniu podawania cyklofosfamidu lub 3 miesiące po zakończeniu podawania daratumumabu w zależności co będzie trwać dłużej.</li><li>9. Zdolność zrozumienia celu badania oraz wymaganych przez protokół procedur i wola uczestnictwa w badaniu poprzez podpisanie formularza świadomej zgody przed</li></ol>
--	--

	<p>rozpoczęciem jakichkolwiek czynności w ramach badania.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia (pacjenci nie mogą spełniać żadnego z poniższych kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wcześniejsze leczenie amyloidozy AL lub szpiczaka z wyjątkiem deksametazonu (dawka maksymalna 160 mg lub jej ekwiwalent).</li><li>2. Wcześniejsza lub obecna diagnoza objawowego szpiczaka plazmocytoowego, włączając obecność zmian litycznych (choroby kostnej), plasmocytoma, <math>\geq 60\%</math> plazmocytoów w szpiku, hiperkalcemię (wapń w surowicy <math>&gt; 0,25</math> mmol/l (<math>&gt; 1</math>mg/dl) górnej granicy normy albo <math>&gt; 2.75</math> mmol/l (<math>&gt; 11</math>mg/dl).</li><li>3. Istotne problemy sercowo-naczyniowe jak:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Stężenie NT-proBNP <math>&gt; 8 500</math> pg/ml;</li><li>b. Niewydolność serca w skali NYHA (New York Heart Association, NYHA) klasyfikacja IIIB lub IV;</li><li>c. Niewydolność serca, która wynika w opinii badacza, z choroby niedokrwiennej serca (np. przebytego zawału serca z udokumentowaną historią w postaci wzrostu aktywności enzymów sercowych, zmian w EKG) lub z nieskorygowanej wady zastawkowej i nie jest wtórna do kardiomiopatii amyloidozowej;</li><li>d. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy lub zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą dawką lub przeszłokardialna interwencja sercowa z założeniem stentu w ciągu 6 miesięcy lub by-pass naczyń wieńcowych w ciągu 6 miesięcy;</li><li>e. Dla chorych z zastoinową niewydolnością serca, hospitalizacje związane z chorobą sercowo-naczyniową 4 tygodnie przed włączeniem;</li><li>f. Pacjenci z wywiadem utrwalonego częstoskurczu komorowego lub epizodem migotania komór lub z wywiadem w kierunku dysfunkcji węzła przedsionkowo-komorowego lub zatokowo-predsionkowego, dla których wskazana jest implantacja rozrusznika / ICD, która nie została przeprowadzona (pacjenci, którzy posiadają rozrusznik / ICD mogą być rekrutowani do badania);</li><li>g. Odstęp QT skorygowany wg formuły Fridericia (QTcF) <math>&gt; 500</math> ms w EKG na wizycie przesiewowej (pacjenci którzy mają rozrusznik, mogą być włączani do badania niezależnie od wyliczonego odstępu Qtc);</li><li>h. Ciśnienie tętnicze w pozycji stojącej <math>&lt; 90</math> mmHg lub objawowe niedociśnienie ortostatyczne, definiowane jako obniżenie ciśnienia skurczowego po przyjęciu pozycji stojącej <math>&gt; 20</math> mmHg, pomimo interwencji medycznej (np. midodryna, fludrokortyzon) przy nieobecności zmniejszonej objętości naczyniowej.</li></ol></li><li>4. Planowane mobilizacja, pobranie i przeszczepienie komórek krwiotwórczych w ciągu 6 cykli leczenia według protokołu. <i>Uwaga: Dozwolona jest mobilizacja, pobranie i przeszczepiania komórek krwiotwórczych po zakończeniu</i></li></ol>
--	--

	<p><i>badanego leczenia.</i></p> <p>5. Wywiad w kierunku nowotworów złośliwych (innych niż amyloidoza AL) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji (z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego lub podstawnocomórkowego raka skóry, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub innych zmian, które w zgodnej opinii badacza i sponsora uważa się za wyleczone lub związane z minimalnym ryzykiem wznowy lub progresji w ciągu 3 lat).</p> <p>6. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z FEV1 &lt; 50% wartości należnej. Ocena FEV1 jest wymagana tylko u pacjentów z podejrzeniem POChP i pacjenci z wartością FEV1 &lt; 50% wartości należnej powinni być wykluczeni z uczestnictwa w badaniu.</p> <p>7. Przewlekła umiarkowana lub ciężka astma w ciągu dwóch lat lub aktualnie niekontrolowana astma niezależnie od klasyfikacji. (Pacjenci z kontrolowaną astmą sporadyczną lub kontrolowaną przewlekłą lekką mogą być włączeni do badania)</p> <p>8. Seropozytywność w kierunku wirusa HIV.</p> <p>9. Seropozytywność w kierunku zapalenia wątroby typu B zdefiniowana jako dodatni test HbsAg antygen. Pacjenci, którzy przeszli infekcję wirusem zapalenia wątroby typu B (np. mają negatywny HBsAg ale pozytywne badania na przeciwciała anti-HBc lub anti-HBs) muszą być badani w kierunku anti-HBs metodą RT-PCR celem ustalenia liczby kopii wirusa HBV-DNA. Pacjenci, którzy mają HBV-PCR dodatni, nie zostaną zakwalifikowani do badania. Pacjenci z wynikami serologicznymi sugerującymi szczepienie przeciwko HBV (dodatnie anti-Hbs jako jedyny marker serologiczny) i znaną historią wcześniejszego szczepienia przeciw HBV nie muszą być testowani na obecność HBV DNA za pomocą PCR.</p> <p>10. Seropozytywność w kierunku HCV (z wyjątkiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej definiowanej jako niewykrywalne RNA HCV powyżej 12 tygodni po zakończonym leczeniu przeciwwirusowym).</p> <p>11. Neuropatia czuciowa 2 stopnia lub neuropatia 1 stopnia z bólem.</p> <p>12. Znana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania badanych leków lub któregośkolwiek z ich składników, w tym sargramostimu, daratumumabu, bortezomibu, boru, mannitolu, cyklofosfamidu, deksametazonu lub któregośkolwiek z ich metabolitów. Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na GM-CSF i produkty pochodzenia drożdżowego lub jakiegokolwiek składnik produktu. Znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na przeciwciała monoklonalne, hialuronidazę, ludzkie białka lub ich substancje pomocnicze lub znana nadwrażliwość na produkty pochodzące od ssaków.</p> <p>13. Współistniejąca choroba lub stan (np. aktywna systemowa</p>
--	--

	<p>infekcja), które mogą wpłynąć na możliwość przeprowadzenia procedur badania lub na jego wyniki, lub które w opinii badacza mogłyby być związane z ryzykiem dla pacjenta uczestniczącego w badaniu.</p> <p>14. Inne podtypy amyloidozy niż AL, włączając dziki typ amyloidozy ATTR.</p> <p>15. Znana lub podejrzewana niezdolność pacjenta do współpracy podczas realizacji protokołu badania (np. alkoholizm, uzależnienie od narkotyków lub leków, zaburzenia psychiczne) lub inne czynniki, które w opinii badacza, powodują, że udział pacjenta w badaniu nie leży w jego najlepszym interesie.</p> <p>16. Kobiety ciężarne, karmiące piersią lub planujące być w ciąży lub być dawczyniami komórek jajowych w ciągu roku po zaprzestaniu przyjmowania cyklofosfamidu lub 3 miesiące po zakończeniu daratumumabu w zależności co będzie trwać dłużej.</p> <p>17. Otrzymywanie jakiegokolwiek leku badanego (w tym również szczepionki w fazie badań) lub używane badanego wyrobu medycznego w ciągu 4 tygodni przed cyklem pierwszym (C1), dniem pierwszym (D1)</p> <p>18. Duże zabiegi operacyjne 2 tygodnie przed cyklem pierwszym (C1), dniem pierwszym (D1) i niepełne wyzdrowienie po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym u pacjenta kwalifikowanego do badania. Planowany zabieg chirurgiczny podczas trwania badania i 2 tygodnie po ostatniej dawce. Uwaga: udział mogą wziąć osoby z planowanymi zabiegami chirurgicznymi do wykonania w znieczuleniu miejscowym.</p> <p>19. Pacjenci leczeni silnymi induktorami cytochromu CYP3A4 muszą zakończyć leczenie co najmniej 5 okresów półtrwania przed pierwszą dawką.</p>
<b>OPIS BADANIA</b>	<p>Badanie składa się z okresu przesiewowego trwającego do 28 dni przed włączenie pacjenta do badania (Enrollment), sześciu 28-dniowych (+/-5 dni) cykli badanego leczenia (C1-C6) z wizytami w dniach 1, 2, 3, 4, 8, 15, 22, wizyty na koniec leczenia (EOT) 28 dni (+/-3 dni) po zakończeniu leczenia oraz 12-miesięcznego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia z 4 wizytami co 12 tygodni (+/- tydzień). Ponieważ sargramostim nie był dotychczas badany ze schematem D-VCd, badanie podzielono na 2 etapy:</p> <p><b>Etap I</b> (kohorta oceny bezpieczeństwa - safety run-in) obejmie 6 pacjentów i zostanie ukończony 30 dni po zakończeniu Cyklu 1 u ostatniego pacjenta z tej kohorty. Po zakończeniu pierwszego etapu, Komisja ds. Bezpieczeństwa i Nadzoru Merytorycznego przeprowadzi tymczasową analizę bezpieczeństwa w celu kontynuacji lub zakończenia badania. Jeśli badanie będzie kontynuowane, kolejnych 14 pacjentów zostanie włączonych do etapu II badania.</p>



	<p>Główne procedury badania obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Wywiady lekarskie i badanie przedmiotowe</b> – podczas każdej wizyty w ośrodku;</li><li>• <b>Ocena parametrów życiowych</b> (waga, wzrost [tylko w okresie przesiewowym], ciśnienie tętnicze, tętno, temperatura ciała, liczba oddechów) – w okresie przesiewowym, w dniach podania badanego leczenia w cyklach (z wyjątkiem masy ciała tylko w dniach 1, 8, 15, 22 podczas leczenia) i na wizycie EOT;</li><li>• <b>Ocena stanu sprawności w skali ECOG</b> – w okresie przesiewowym, pierwszego dnia każdego cyklu oraz 4 tygodnie po zakończeniu cyklu 6 (wizyta na zakończenie leczenia -EOT);</li><li>• <b>Ocena w skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)</b> - w okresie przesiewowym, pierwszego dnia każdego cyklu, na wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące;</li><li>• <b>Morfologia krwi obwodowej z rozmazem automatycznym</b> - w okresie przesiewowym i C1-C6 w dniach 1, 2, 3, 4, 8, 15 i 22, na wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące;</li><li>• <b>Oznaczenie grupy krwi z fenotypem i pośredni test antyglobulinowy (Coombsa)</b>– w okresie przesiewowym</li><li>• <b>Test ciężowy z krwi</b> – w okresie przesiewowym oraz pierwszego dnia każdego cyklu i na wizycie EOT</li><li>• <b>Badania biochemiczne</b> (sód, potas, fosforan nieorganiczny, chlorki, dwuwęglany, wapń całkowity, azot mocznika (BUN), kreatynina, kwas moczowy, bilirubina całkowita (rozbitcie na frakcje w przypadku poziomu bilirubiny całkowitej powyżej <math>\geq 2x</math> górnej granicy normy), alkaliczna fosfataza (ALP), transaminaza alaninowa (ALT), transaminaza asparaginianowa (AST), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), albumina, glukoza) - w okresie przesiewowym i C1-C6 w dniach 1, 8, 15 i 22 dzień cyklu, na wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące,</li><li>• <b>Stężenie białka całkowitego we krwi i moczu wraz z elektroforezą i immunofiksacją oraz stężenie wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa</b> w surowicy będzie wykonywane w trakcie okresu przesiewowego, w pierwszym dniu każdego cyklu, na wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące;</li><li>• <b>Serologiczne wykładniki zakażenia</b> wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C oraz wirusem ludzkiego upośledzenia odporności (HIV) - w trakcie okresu przesiewowego;</li><li>• <b>Stężenie NT-proBNP</b> w surowicy w trakcie okresu przesiewowego, co 4 tygodnie w trakcie leczenia, na</li></ul>
--	--

	<p>wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stężenie <b>troponiny T</b> – w okresie przesiewowym, na wizycie EOT oraz w trakcie obserwacji co 3 miesiące;</li><li>• <b>Tyreotropina (TSH), tyroksyna wolna (FT4)</b>, -w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>Elektrokardiogram 12-odprowadzeniowy</b> w spoczynku – podczas okresu przesiewowego, co 4 tygodnie w trakcie leczenia oraz na wizycie EOT;</li><li>• <b>Echokardiografia</b> - w trakcie okresu przesiewowego oraz na wizycie EOT;</li><li>• <b>Test PCR</b> w kierunku zakażenia <b>SARS-CoV-2</b> – w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>RTG klatki piersiowej</b> - w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>USG jamy brzusznej</b> – w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>Niskodawkowa TK kośćca</b> – w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>Spirometria</b> – w okresie przesiewowym tylko w przypadku występowania POChP lub astmy lub ich podejrzenia;</li><li>• <b>Potwierdzenie rozpoznania amyloidozy AL w okresie przesiewowym;</b></li><li>• <b>Analiza klonów MRD</b> w szpiku kostnym podczas badania przesiewowego i analiza MRD w momencie stwierdzenia CHR;</li><li>• <b>Ocena morfologii szpiku kostnego</b> podczas badania przesiewowego;</li><li>• <b>Ocena (cytometryczna i immunohistochemiczna) liczby i immunofenotypu makrofagów (M1/M2) i monocytów szpiku kostnego</b> w badaniu przesiewowym, po zakończeniu leczenia daratumumabem (C2D1) i na wizycie EOT;</li><li>• <b>Badanie genetyczne w kierunku dziedzicznej amyloidozy</b> metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w okresie przesiewowym;</li><li>• <b>Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) szpiku</b> w okresie przesiewowym w celu identyfikacji zmian cytogenetycznych o potencjalnym znaczeniu rokowniczym w tym del17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), hiperdiploidia;</li><li>• <b>Ocena jakości życia</b> z zastosowaniem formularzy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D w okresie przesiewowym, w pierwszym dniu każdego cyklu oraz na wizycie EOT;</li><li>• <b>Ocena zdarzeń niepożądanych</b> – od podpisania świadomej zgody do wizyty EOT;</li><li>• <b>Podawanie leków</b> w badanym schemacie chemioterapii (sargramostim plus zmodyfikowany schemat daratumumab, cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon [D-VCd]);</li><li>• <b>Pobranie próbek biologicznych do repozytorium:</b>(aspirat szpiku kostnego, krew obwodowa, aspirat tkanki tłuszczowej) w okresie</li></ul>
--	---

	<p>przesiewowym oraz aspirat szpiku kostnego, krew obwodowa na wizycie EOT;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wydanie Dzienniczka Pacjenta w dniu pierwszym każdego cyklu.</li> </ul>
<b>CZAS UCZESTNICTWA /OBSERWACJA UCZESTNIKÓW</b>	<p>Badanie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wizytę przesiewową/okres przesiewowy max. 28 dni- 4 tyg.</li> <li>• Aktywną fazę leczenia 6 – 28-dniowych cykli (+/-5 dni) C1-C6 - 24 tyg.</li> <li>• Wizyta na zakończenie leczenia (EOT) 28 dni (+/-3 dni) od zakończenia C6 – 4 tyg.</li> <li>• Okres obserwacji 12 miesięcy od wizyty EOT (ok 52 tyg.) z 4 wizytami co 12 tygodni (+/- tydzień)</li> </ul> <p>Całkowity czas uczestnictwa od okresu przesiewowego do zakończenia okresu obserwacji wynosi ok. 84 tygodnie</p>
<b>BADANE PRODUKTY LECZNICZE, DAWKA ORAZ PODANIE</b>	<p>W tym protokole termin IMP (badany produkt leczniczy) lub „badany lek” odnosi się do sargramostimu – badanego produktu leczniczego. Termin pomocniczy produkt leczniczy (AMP) odnosi się do D-VCd – daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu (immunochemoterapia) jako leczenia podstawowego.</p> <p>Sześć 28-dniowych cykli z podaniem leków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Sargramostim</b> 250 mcg/m<sup>2</sup>, maksymalna dawka 500 mcg, podskórnice, 2, 3 i 4 dzień C1-C6</li> <li>2. <b>Daratumumab</b> 1800 mg, podskórnice, 1, 8, 15, 22 dzień C1</li> <li>3. <b>Cyklofosfamid</b> 300 mg/m<sup>2</sup>, doustnie lub IV, maksymalna dawka 500 mg; 1, 8, 15, 22 dzień C1-C6</li> <li>4. <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup>; podskórnice, 1, 8, 15, 22 dzień C1-C6</li> <li>5. <b>Deksametazon</b> 40 mg tygodniowo doustnie lub IV; 1, 8, 15, 22 dzień C1-C6. W cyklu 1, 20 mg w dniu podania daratumumabu jako premedykacja i 20 mg w dniu następnym. W cyklach 2-6, 40 mg tygodniowo w jednym dniu lub podzielone na dwa dni</li> </ol> <p>Sargramostim (Leukine) i daratumumab (Darzalex Faspro) zostaną dostarczone do ośrodków badawczych przez Sponsora. Producenci cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu zostaną wybrani przez ośrodki zgodnie z lokalną praktyką.</p>
<b>ANALIZA STATYSTYCZNA</b>	<p>Do wyliczeń wielkości próby przyjęto założenie, że badanie będzie można uznać za zakończone sukcesem, jeżeli w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych uda się wykazać, że wyniki nie są gorsze niż w przypadku badania ANDROMEDA (wyniki ze wstępnej kohorty bezpieczeństwa), w którym w kohorcie obejmującej 28 pacjentów leczonych daratumumabem w połączeniu z VCD zaobserwowano całkowitą odpowiedź hematologiczną u 15 z 28 pacjentów (53,6%; 95% CI: 33,9% - 72,5% a u 12 z 28 (42,9%) pacjentów stwierdzone ciężkie zdarzenia niepożądane (95% CI: 24,6% - 62,8%). Założono wartość jednostronnego poziomu istotności <math>\alpha=0,05</math> oraz <math>\beta=80\%</math>.</p> <p>Odsetki całkowitych odpowiedzi hematologicznych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zostaną porównane w celu oceny nie</p>

	<p>gorszej skuteczności i bezpieczeństwa (non-inferiority) z wynikami badania ANDROMEDA. Dla punktów drugorzędowych związanych z czasem (czas wolny od progresji, czas przeżycia itp.) zostanie zastosowana metoda Kaplana-Meiera. ORR zostanie oszacowany z podaniem 95% przedziału ufności. Odpowiedzi narządowe będą przedstawiane oddzielnie dla każdego narządu w stosunku do stanu wyjściowego. Do przedstawienia wyników dotyczących jakości życia zostaną zastosowane metody statystyki opisowej – liczba, średnia, odchylenie standardowe, mediana, pierwszy kwartył (Q1), trzeci kwartył (Q2), minimum i maksimum w przypadku zmiennych ciągłych oraz częstości w przypadku zmiennych kategoriowych. Zdarzenia niepożądane zostaną zakodowane za pomocą Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</p>
--	--

## Schemat procedur w badaniu STARLIGHT

Cykl	SV	Cykl pierwszy							Cykle 2-6							EO	FU	
		D1	D2	D3	D4	D8	D15	D22	D1	D2	D3	D4	D8	D15	D22			
Procedury	x																	
Uzyskanie zgody pacjenta na udział w badaniu	x																	
Kryteria włączenia i wyłączenia	x																	
Dane demograficzne	x																	
Historia medyczna	x																	
Oceny zaawansowania choroby	x																	
Badanie fizykalne	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Parametry życiowe	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Test PCR - COVID 19	x																	
Wzrost i waga (1)	x	x				x	x	x	x				x	x	x	x		
Stopień sprawności w skali ECOG	x	x							x								x	
RTG klatki piersiowej	x																	
Spirometria (2)	x																	
USG jamy brzusznej	x																	
Badanie EKG	x								x								x	
Badanie echokardiograficzne	x																x	
Niskodawkowa tomografia komputerowa układu kostnego	x																x	
Ocena odpowiedzi na leczenie									x								x	x
Skala NYHA	x								x								x	x
Zdarzenia niepożądane	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Leczenie współistniejące	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Przeżycie i dalsze leczenie amyloidozy																		x
Wydanie dzienniczka pacjenta		x							x									
Szkolenie z uzupełniania dzienniczka pacjenta		x							x									
Wydanie karty pacjenta	x																	
skala QLQ-C30	x								x								x	
skala EQ-5D	x								x								x	
Morfologia z rozmazem	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biochemia	x	x				x	x	x	x				x	x	x	x	x	x
TSH, FT4	x																	
Stężenie troponiny T	x																x	x
Stężenie NT-proBNP	x								x								x	x
Oznaczenie grupy krwi z fenotypem, test IAT	x																	
Test ciążowy (3)	x								x								x	
Diagnostyka serologiczna HBV, HCV, HIV	x																	
Diagnostyka amyloidozy	x																	
Badanie elektroforezy i immnofiksacji białek surowicy SPEP pomiar białka monoklonalnego M	x								x								x	x
Badanie elektroforezy i immnofiksacji białek moczu UPEP pomiar białka monoklonalnego M	x								x								x	x
Badanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy FLC	x								x								x	x

Cytometryczna ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD) szpiku kostny ( <b>lab. centralne</b> ) (4)	x																			x <sup>4</sup>
Badanie histopatologiczne i cytologiczne aspiratu szpiku kostnego ( <b>lab. lokalne</b> )	x																			
Fluorescencyjna Hybrydyzacja In situ FISH aspiratu szpiku kostnego ( <b>lab. centralne</b> ) -	x																			
Liczba i immunofenotyp (M1/M2) makrofagów i monocytów w szpiku kostnym ( <b>lab. centralne</b> ) (5)	x																			x <sup>5</sup>
Sekwencjonowanie Nowej Generacji (NGS) w kier. amyloidozy dziedzicznej ( <b>lab. centralne</b> )	x																			
Pobranie aspiratu szpiku kostnego do repozytorium ( <b>lab. centralne</b> )	x																			x
Pobranie tkanki tłuszczowej do repozytorium ( <b>lab. centralne</b> )	x																			
Pobranie krwi obwodowej do repozytorium ( <b>lab. centralne</b> )	x																			x
przekazanie do repozytorium ew. innych tkanek (materiału archiwalnego z wcześniejszych badań, dostarczonego przez pacjenta) ( <b>lab. centralne</b> )	x																			
<p>Wykaz skrótów:  x - procedura wykonywana  1- pomiar wzrostu tylko na screeningu  2- spirometria u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem POCHP lub astmy  3- test ciąży u kobiet z potencjałem rozrodczym  x<sup>4</sup> - procedura wykonana u pacjentów z kompletną odpowiedzią hematologiczną (CHR)  x<sup>5</sup> - procedura wykonana w fazie leczenia tylko w dniu C2D1 (po zakończeniu podawania daratumumabu)  EOT -ocena po zakończeniu fazy leczenia  FU -faza obserwacyjna</p>																				

## Schemat podawania leków

Leczenie	Cykl leczenia 1										Cykle leczenia 2-6									
	D 1	D 2	D 3	D 4	D 8	D 9 <sup>2</sup>	D 15	D 16 <sup>2</sup>	D 22	D 23 <sup>2</sup>	D 1	D 2	D 3	D 4	D 8	D 9 <sup>2</sup>	D 15	D 16 <sup>2</sup>	D 22	D 23 <sup>2</sup>
<b>Sargramostim</b>		X	X	X								X	X	X						
Daratumumab	X				X		X		X											
Bortezomib	X				X		X		X		X				X		X		X	
Cyklofosfamid	X				X		X		X		X				X		X		X	
Deksametazon <sup>1</sup>	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X

## Wykaz skrótów:

x – podanie leku

1- Deksametazon w Cyklu 1 podawany w dawce 20 mg w następujących dniach: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. W tygodniach, w których daratumumab nie jest podawany tj. Cykle leczenia 2-6 deksametazon może być podawany w dawce 40 mg tygodniowo w jednym dniu lub w podziale na 2 dni.

2- W dniach 9, 16 oraz 23, w każdym cyklu deksametazon przyjmowany w domu.