

DODATEK PROTOKOLU

Název protokolu:	REFRaME-O1: Otevřená studie fáze 2/3 hodnotící účinnost a bezpečnost luveltamab tazevibulinu (STRO-002) oproti chemoterapii dle volby zkoušejícího (IC) u žen s relabujícím epitelialním karcinomem vaječníků (včetně vejcovodů nebo primárního peritoneálního karcinomu) rezistentním k platině a exprimujícím folátový receptor alfa (FOLR1)	
Číslo protokolu:	STRO-002-GM3	
Hodnocené léčivo:	luveltamab tazevibulin (STRO-002)	
Hodnocená indikace:	Relabující/refrakterní (vyjma primárně refrakterního) serózní epitelialní karcinom vaječníků, vejcovodů nebo primární peritoneální karcinom rezistentní vůči platině a exprimující FOLR1 po standardní léčbě	
Krátký název:	Studie zkoumající účinnost a bezpečnost luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii IC u žen s karcinomem vaječníků (včetně vejcovodů nebo primárního peritoneálního karcinomu) exprimujícím FOLR1	
Fáze klinického hodnocení:	Fáze 2/3	
Název a sídlo zadavatele:	Sutro Biopharma, Inc. 111 Oyster Point South San Francisco, CA 94080 USA Tel. č.: 650-881-6500 Č. faxu: 650-872-8924	
Identifikační čísla regulačního úřadu:	Registr	Identifikační číslo
	IND	134847
	NCT	05870748
	EudraCT	2022-003843-82
	EU CT	2023-506196-10-00
Odpovědný lékař:	Anne Borgman, MD	
Zkoušející lékař:	Craig Berman, MD	
Prohlášení o dodržování předpisů:	Tato studie bude provedena v souladu s etickými principy vyplývajícími z Helsinské deklarace, klinických výzkumných pokynů stanovených americkou Sbírkou federálních zákonů (CFR) (hlava 21, části 50, 56 a 312) a Směrnice správné klinické praxe (GCP) vydané Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (ICH). Hlavní dokumenty studie budou archivovány v souladu s platnými předpisy.	
Verze protokolu a datum:	Verze dokumentu	Datum
	Originál (v1.0)	24. října 2022
	Verze 2.0	2. prosince 2022
	Dodatek 1, verze 3.0	20. listopadu 2023

DŮVĚRNÉ

Informace uvedené v tomto dokumentu zahrnují důvěrné informace, které nelze zveřejnit, pokud takové zveřejnění nevyžadují platné zákony a předpisy. Osoby, kterým jsou tyto informace sdělovány, musí být v každém případě informovány o tom, že informace jsou důvěrné a nesmějí je dále sdělovat. Tato omezení týkající se zveřejnění se budou stejně tak vztahovat i na všechny budoucí informace, které vám budou poskytnuty a budou označeny jako důvěrné.

1.0 SOUHRN PROTOKOLU

1.1 Synopse

Název protokolu:

REFRaME-O1: Otevřená studie fáze 2/3 hodnotící účinnost a bezpečnost luveltamab tazevibulinu (STRO-002) oproti chemoterapii dle volby zkoušejícího (IC) u žen s relabujícím epiteliálním karcinomem vaječníků (včetně vejcovodů nebo primárního peritoneálního karcinomu) rezistentním k platině a exprimujícím folátový receptor alfa (FOLR1)

Krátký název:

Randomizovaná, kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii u žen s karcinomem vaječníků exprimujícím FOLR1.

Identifikační číslo (čísla) regulačního úřadu:

Registr	ID
IND	134847
NCT	05870748
EudraCT	2022-003843-82
EU CT	2023-506196-10-00

Odůvodnění:

Primárním účelem této studie je zjistit účinnost a bezpečnost luveltamab tazevibulinu ve srovnání s chemoterapií IC u subjektů hodnocení s relabujícím epiteliálním karcinomem vaječníků rezistentním vůči platině a exprimujícím FOLR1. Luveltamab tazevibulin je konjugát protilátky a léku (ADC) zaměřený na FOLR1, který je exprimován přibližně u 80 % případů rekurentních karcinomů vaječníků a jehož exprese se udržuje v metastatických ložiscích a u rekurentních karcinomů u pacientek a po chemoterapeutických režimech.

Cíle a cílové parametry studie

Primární cíle	Primární cílové parametry
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit účinnost luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii IC 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS dle RECIST 1.1 • Objektivní míra odpovědi (ORR) dle RECIST 1.1
Sekundární cíl	Sekundární cílové parametry
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit další ukazatele účinnosti luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii IC 	<ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Trvání odpovědi (DOR) dle RECIST 1.1
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit bezpečnost a snášenlivost luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii IC 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence a závažnost AE a klinických laboratorních abnormalit dle NCI CTCAE V5.0
<ul style="list-style-type: none"> • Zhodnotit kvalitu života v souvislosti s karcinomem vaječníků pomocí dotazníku Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-OV28. 	<ul style="list-style-type: none"> • Změna v 8. týdnu (pro q4w) nebo v 9. týdnu (pro q3w) oproti výchozímu stavu měřená jako skóre na dílčí stupnici abdominálních/GI příznaků
Výzkumné cíle	Výzkumné cílové parametry
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit incidenci imunogenicity související s léčivým přípravkem 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence (vazebných a neutralizačních) ADA proti luveltamab tazevibulinu
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit farmakodynamické účinky luveltamab tazevibulinu 	<ul style="list-style-type: none"> • Odpověď CA-125 dle kritérií GCIG
<ul style="list-style-type: none"> • Posoudit PK luveltamab tazevibulinu 	<ul style="list-style-type: none"> • Koncentrace ADC, celkového množství protilátek a cytotoxické hlavice SC209 a příslušné PK parametry.
<ul style="list-style-type: none"> • Porovnat PK profil subjektů hodnocení léčených luveltamab tazevibulinem v tekuté formě oproti lyofilizované formě (PK podstudie) 	<ul style="list-style-type: none"> • PK parametry ADC, celkového množství protilátek a SC209
<ul style="list-style-type: none"> • Vyhodnotit kvalitu života pomocí generického dotazníku kvality života při nádorovém onemocnění EORTC (QLQ-C30), dotazníku kvality života EQ-5D-5L (5 dimenzí, z nichž každá má 5 úrovní závažnosti) navrženého EuroQoL Group a nástroje FOSI-8 (Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index) s 8- položkami, které měří odpověď na léčbu na základě hodnocení symptomů 	<ul style="list-style-type: none"> • Změna souhrnného skóre v dotaznících EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, EQ -5D -5L a FOSI -8 od výchozího stavu do 8. týdne (pro q4w) nebo 9. týdne (pro q3w).

ADC = konjugát protilátky a léku; ADA = protilátka proti léku; AE = nežádoucí příhoda; CA-125 = nádorový antigen 125; FOLR1 = folátový receptor alfa; GCIG = Gynecologic Cancer Intergroup; GI = gastrointestinální; IC = dle volby zkoušejícího; NCI CTCAE = Obecná terminologická kritéria Národního onkologického institutu definující nežádoucí příhody; PFS = přežití bez progresu; PK = farmakokinetika; q3w = každé 3 týdny; q4w = každé 4 týdny; RECIST = kritéria hodnocení odpovědi u solidních tumorů.

Celkový design:

Jedná se o randomizovanou, multicentrickou, mezinárodní, otevřenou, dvoudílnou studii fáze 2/3 určenou k posouzení účinnosti a bezpečnosti luveltamab tazevibulinu oproti chemoterapii IC u subjektů hodnocení s relabujícím epiteliálním karcinomem vaječníků rezistentním vůči -platině a exprimujícím FOLR1.

Část 1 je studie fáze 2, jejímž cílem je vybrat optimalizovaný režim jednorázového dávkování. Část 2 je otevřená, randomizovaná studie fáze 3 s ramenem aktivního komparátoru.

Část 1 se bude skládat ze 2 kohort dávkování luveltamabu tazevibulinu (kohorty A a B), přičemž subjekty hodnocení budou randomizovány v poměru 1:1. Subjekty hodnocení budou stratifikovány podle stavu FOLR1 (intenzita zbarvení $\geq 2+ \geq 75\%$ versus $< 75\%$).

Aby byla zajištěna kontinuita zařazování, bude Část 2 zpočátku sestávat ze 2 kohort s dávkováním luveltamab tazevibulinu z Části 1 a kontrolního ramene s chemoterapií IC, randomizovaných v poměru 1:1:1. Výběr optimalizovaného dávkovacího režimu bude vycházet ze všech důkazů včetně PK, účinnosti a bezpečnostního profilu luveltamab tazevibulinu.

Jakmile bude vybrán optimalizovaný dávkovací režim, bude nevybrané dávkovací rameno uzavřeno pro zařazování a všechny subjekty hodnocení následně zařazené do Části 2 budou randomizovány v poměru 1:1 do vybraného ramene s luveltamab tazevibulinem nebo do kontrolního ramene s chemoterapií IC. Jestliže bude jako optimalizovaný dávkovací režim zvolena kohorta B, subjekty hodnocení s plánovanou dávkou 5,2 mg/kg je třeba převést na nižší dávku 4,3 mg/kg. Zkoušející musí pro každý subjekt hodnocení vybrat zamýšlený režim chemoterapie IC (gemcitabin, paklitaxel, PLD nebo topotekan) ještě před randomizací. Subjekty hodnocení budou stratifikovány podle počtu režimů v platina-rezistentním nastavení, stavu FOLR1 (intenzity zbarvení $\geq 2+ \geq 75\%$ versus $< 75\%$), předchozího stavu z hlediska užívání bevacizumabu (naivní versus již bevacizumabem léčeni) a určeného režimu chemoterapie IC.

V této studii bude počet subjektů hodnocení bevacizumab-naivních omezen na 35 % studijní populace. V této studii bude také omezen počet subjektů hodnocení s expresí FOLR1 $\geq 75\%$ PS2+ na maximálně 35 % zařazených subjektů hodnocení.

Ve studii je plánována změna formy luveltamab tazevibulinu ze zmrazené tekuté (forma A) na lyofilizovanou (forma B). PK podstudie posoudí PK parametry u přibližně 25 subjektů hodnocení z Části 2 léčených optimalizovaným dávkovacím režimem luveltamab tazevibulinu ve formě B.

Část 1 (pouze):

Minimálně 25 subjektů hodnocení v kohortě A dostane v 1. a 2. cyklu luveltamab tazevibulin v dávce 5,2 mg/kg s primárně profylakticky podávaným pegfilgrastimem v 8. den obou cyklů. V případě všech následujících dávek (od 3. cyklu dále) budou subjekty hodnocení dostávat luveltamab tazevibulin v dávce 4,3 mg/kg. Minimálně 25 subjektů hodnocení v kohortě B dostane v každém cyklu luveltamab tazevibulin v dávce 4,3 mg/kg. Dávka luveltamab tazevibulinu bude vypočítána na základě upravené ideální tělesné hmotnosti (AIBW).

Subjekty hodnocení budou léčeny ve 21denních cyklech (každé 3 týdny) až do radiograficky zdokumentované progresse onemocnění, nežádoucí příhody (AE) vyžadující trvalé přerušení léčby hodnoceným lékem, volitelného odstoupení ze studie, dokončení nebo ukončení studie. Subjekty hodnocení, u kterých se objeví radiografický průkaz progresse onemocnění, mohou i nadále

dostávat luveltamab tazevibulin, pokud podle názoru zkoušejícího budou mít z léčby nadále klinický přínos za předpokladu, že se nevyskytnou AE související s léčivým přípravkem vyžadující přerušeni léčby.

Část 2 (pouze):

Do Části 2 bude zařazeno a v ní léčeno přibližně 550 subjektů hodnocení s cílem zařadit přibližně 258 subjektů hodnocení léčených luveltamab tazevibulinem v optimalizovaném dávkovacím režimu a 258 subjektů hodnocení v kontrolní skupině s chemoterapií IC. Chemoterapie IC bude předem vybrána pro všechny zařazené subjekty hodnocení ještě před randomizací.

Část 1 a 2:

Všechny subjekty hodnocení zařazené do studie (Část 1 a 2) budou nejprve posouzeny z hlediska způsobilosti během screeningového období (trvajícím ≤ 21 dnů). Všechny zařazené subjekty hodnocení budou po celou dobu trvání studie pečlivě sledovány z hlediska výskytu AE a nejméně 30 dní po poslední dávce hodnoceného léku nebo do zahájení jiné systémové protinádorové léčby – podle toho, co nastane dříve. Nežádoucí příhody budou klasifikovány podle Obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí příhody Národního onkologického institutu, verze 5.0 (NCI CTCAE v5.0).

U všech subjektů hodnocení je třeba získat nádorovou tkáň a zaslat ji do centrální biomarkerové laboratoře k imunohistochemické analýze (IHC) pomocí testu VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx pro určení způsobilosti ke studii.

Nádorová tkáň může být buď archivním nebo čerstvým bioptickým/chirurgickým vzorkem (pokud archivní nádorová tkáň není k dispozici nebo není pro centrální laboratorní analýzu dostačující). U všech subjektů hodnocení bude požadováno, aby měly nádorovou tkáň s expresí FOLR1 ≥ 25 % životoschopných nádorových buněk vykazujících zbarvení membrány jakékoli intenzity na základě IHC analýzy.

Pro hodnocení stavu onemocnění se bude vyžadovat, aby všechny subjekty hodnocení měly alespoň 1 měřitelnou lézi podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST v1.1) pro zařazení do studie. Při hodnocení účinnosti bude použito zaslepené nezávislé centrální hodnocení (BICR) radiografické odpovědi nebo progresu podle RECIST 1.1.

Studie vyžaduje plánovaná fyzikální vyšetření, laboratorní testy, odběry krve na farmakokinetiku (PK), biomarker nádorového antigenu 125 (CA-125) a imunogenicitu; elektrokardiogramy (EKG), radionuklidovou ventrikulografii (MUGA)/echokardiogram (ECHO), vyšetření plicních funkcí (požadováno u všech subjektů hodnocení s anamnézou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) nebo jiného plicního onemocnění se známou zhoršenou plicní funkcí), oční vyšetření prováděné oftalmologem a radiografické snímkování. Podrobnosti a harmonogram jsou uvedeny v Harmonogramu vyšetření (SoA).

Laboratorní vyšetření budou probíhat v místní laboratoři. PK testy a vyšetření na protilátky proti léku (ADA) budou probíhat v centrální laboratoři.

Dohled nad bezpečností studie bude zahrnovat zavedení nezávislého výboru pro monitorování údajů (IDMC) s podrobnostmi uvedenými ve statutu IDMC.

Počet subjektů hodnocení:

Do studie bude zařazeno a v ní léčeno přibližně 600 subjektů hodnocení, což zahrnuje 50 subjektů hodnocení v Části 1 a přibližně 550 subjektů hodnocení v Části 2. V Části 2 bude 516 subjektů hodnocení randomizováno k optimální dávce luveltamab tazevibulinu a chemoterapii IC s cílem dosáhnout počtu 258 subjektů hodnocení v každém léčebném rameni.

Intervenční skupiny a doba trvání:

Dávkovací schémata luveltamab tazevibulinu a chemoterapie IC jsou uvedeny v tabulce níže. Jakmile bude vybrána optimalizovaná dávka luveltamab tazevibulinu, bude zařazování do studie omezeno na randomizaci k optimalizovanému dávkovacímu režimu nebo chemoterapii IC v poměru 1:1. Druhé léčebné rameno s luveltamab tazevibulinem bude pro další zařazování do studie uzavřeno.

Subjekty hodnocení budou dostávat hodnocený lék luveltamab tazevibulin ve 21denních cyklech (každé 3 týdny) nebo chemoterapii IC ve 21denních nebo 28denních cyklech (podle vybraného režimu chemoterapie) až do radiograficky zdokumentované progresse onemocnění, nežádoucí příhody (AE) vyžadující trvalé přerušení léčby hodnoceným lékem, volitelného odstoupení ze studie, dokončení nebo ukončení studie. Subjekty hodnocení, u kterých se objeví radiografický průkaz progresse onemocnění, mohou i nadále dostávat luveltamab tazevibulin nebo chemoterapii IC, pokud podle názoru zkoušejícího budou mít z léčby nadále klinický přínos za předpokladu, že se nevykytnou AE související s léčivým přípravkem vyžadující přerušení léčby.

Podle protokolu je pro luveltamab tazevibulin povoleno snížení dávky u subjektu hodnocení z důvodu toxicity. Úpravy dávky chemoterapie budou prováděny v souladu se schválenými indikacemi/pokyny zdravotnického zařízení.

Kohorty ve studii a dávkovací schéma hodnoceného léku/chemoterapie

Část 1 (1:1) prvních 50 subjektů hodnocení	
Kohorta A (n = 25)	<ul style="list-style-type: none">5,2 mg/kg, AIBW, i.v., q3w s profylakticky podávaným pegfilgrastimem po dobu 2 cyklů4,3 mg/kg, AIBW, i.v., q3w počínaje 3. cyklem
Kohorta B (n = 25)	<ul style="list-style-type: none">4,3 mg/kg, AIBW, i.v., q3w
Část 2 (1:1:1): Od subjektu hodnocení 51 dále (dávkovací režim luveltamab tazevibulinu pro kohortu A : dávkovací režim luveltamab tazevibulinu pro kohortu B: chemoterapie IC)	
Kohorta A*	<ul style="list-style-type: none">5,2 mg/kg, AIBW, i.v., q3w s profylakticky podávaným pegfilgrastimem po dobu 2 cyklů4,3 mg/kg, AIBW, i.v., q3w počínaje 3. cyklem

Kohorta B*	<ul style="list-style-type: none">• 4,3 mg/kg, AIBW, i.v. q3w
Chemoterapie dle volby zkoušejícího	<ul style="list-style-type: none">• Gemcitabin 1 000 mg/m² 1., 8. a 15. den q4w nebo 1 000 mg/m² 1. a 8. den q3w• Paklitaxel 80 mg/m² 1., 8. a 15. den q4w• Pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) 40 mg/m² q4w• Topotekan 4,0 mg/m² 1., 8. a 15. den q4w nebo 1,25 mg/m² 1.–5. den q3w
* Pozn.: Jedna z dávek luveltamabu tazevibulinu bude po výběru konečného optimalizovaného dávkovacího schématu přerušena a poté bude randomizace 1:1 (luveltamab tazevibulin: chemoterapie IC)	

AIBW = upravená ideální tělesná hmotnost; IC = dle volby zkoušejícího; i.v. = intravenózní; q#w = každé # týdny.

Kritéria pro zařazení:

Subjekty hodnocení jsou způsobilé k zařazení do studie pouze tehdy, pokud jsou splněna všechna následující kritéria:

- 1) High-grade serózní epiteliální karcinom vaječníků, vejcovodů nebo primární peritoneální karcinom s patologickou dokumentací typu nádoru.
- 2) Věk \geq 18 let v době podpisu formuláře informovaného souhlasu (ICF). Pokud vnitrostátní/místní požadavky definují dospělost ve vyšším věku, mohou být v dané zemi zařazeny pouze subjekty hodnocení, které splňují místní věkové požadavky.
- 3) Výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 až 1.
- 4) Očekávaná délka života $>$ 3 měsíce.
- 5) Pozitivní exprese FOLR1 stanovená testováním v centrální laboratoři.
- 6) Relabující epiteliální karcinom vaječníků rezistentní vůči platině a absolvování celkem 1 až 3 režimů:
 - a) Subjekty hodnocení, které dostaly pouze 1 linii léčby na bázi platiny, musí mít úplnou odpověď (CR) nebo částečnou odpověď (PR) a poté progresi mezi \geq 3 a $<$ 6 měsíci po datu poslední dávky platiny.
 - b) U subjektů hodnocení, které podstoupily 2 nebo 3 linie léčby platinou, musí dojít k progresi za \leq 6 měsíců od data podání poslední dávky platiny.
 - c) U onemocnění rezistentního vůči platině byl podán \leq 1 režim na jiné bázi než na bázi platiny.
- 7) Musí být považovány za kandidáty na léčbu gemcitabinem, paklitaxelem, topotekanem nebo PLD pro onemocnění rezistentní vůči platině v rámci standardní léčby v daném zdravotnickém zařízení.
- 8) Předchozí léčba bevacizumabem je vyžadována:
 - a) Je-li v souladu s indikacemi a je dostupná v rámci standardní léčby v souladu s pokyny daného zdravotnického zařízení.

- b) Pokud subjekt hodnocení nemá zdokumentovanou kontraindikaci k podání bevacizumabu dle schválených indikací bevacizumabu a pokynů daného zdravotnického zařízení (např. píštěl, nekontrovaná hypertenze, což je třeba projednat a nechat schválit lékařským monitorem nebo pověřencem zadavatele ještě před zařazením do studie).
- 9) Alespoň 1 radiograficky měřitelná (cílová) léze dle kritérií RECIST v1.1.
- 10) Odpovídající funkce kostní dřeně definovaná jako:
- a) Absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ – použití růstových faktorů k dosažení této úrovně NENÍ povoleno a během 3 týdnů po první dávce studijní léčby musí být pacientka stabilizována bez jakéhokoli růstového faktoru.
 - b) Hemoglobin $\geq 9\text{ g/dl}$ – použití růstových faktorů nebo transfuze k dosažení této úrovně NENÍ povoleno a musí být stabilní bez jakéhokoli růstového faktoru nebo po transfuzi do 3 týdnů od první dávky studijní léčby.
 - c) Počet trombocytů $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ – transfuze k dosažení této úrovně NENÍ povolena.
- 11) Odpovídající funkce jater definovaná jako:
- a) Alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST) $< 2,5$ násobek horního limitu normy (ULN).
 - b) Celkový bilirubin $< 1,5$ násobek ULN
 - Subjekty hodnocení se známou Gilbertovou chorobou: Celkový bilirubin $\leq 3,0$ násobek ULN
- 12) Odpovídající funkce ledvin definovaná jako:
- Clearance kreatininu (CrCl) $\geq 30\text{ ml/min}$
- 13) Sérový albumin $\geq 2,5\text{ g/dl}$
- 14) Vypočtený interval QT korigovaný na srdeční frekvenci pomocí Fridericiaova korekčního vzorce (QTcF), EKG při screeningu a EKG 1. dne 1. cyklu před podáním dávky musí být $< 470\text{ ms}$.
- 15) Schopnost dodržovat harmonogramy léčby, PK a testování.
- 16) Subjekty hodnocení ve fertilním věku musí mít negativní těhotenský test v rámci 7 dnů před podáním první dávky hodnoceného léku a být v průběhu léčby ochotny sexuálně abstinovat (zdržet se heterosexuálního pohlavního styku) nebo používat antikoncepční metodu s $< 1\%$ mírou selhání. Všechny subjekty hodnocení musí souhlasit s tím, že se během léčby a po dobu ≥ 6 měsíců od podání poslední dávky luveltamab tazevibulinu budou vyhýbat otěhotnění a kojení.

Žena není ve fertilním věku, pokud podstoupila chirurgickou sterilizaci (totální hysterektomii nebo bilaterální ooforektomii nebo bilaterální tubální ligaci ≥ 6 týdnů před užitím hodnoceného léku) nebo pokud je po menopauze a nemá menstruační krvácení žádného druhu včetně menstruace, nepravidelného krvácení, špinění atd. po dobu ≥ 12 měsíců, má vhodný klinický profil a neexistuje žádná jiná příčina amenorey (např. hormonální terapie, předchozí chemoterapie).

(Pozn.: Tato kritéria pro zařazení mohou být rozšířena/upravena tak, aby zohledňovala požadavky pro danou zemi/region)

Kritéria pro vyřazení:

Subjekty hodnocení jsou vyřazeny ze studie, pokud se na ně vztahuje některé z následujících kritérií:

- 1) Low grade karcinom vaječnicků (stadium 1).
- 2) Světlobuněčné, mucinózní, endometrioidní, sarkomatózní a smíšené histologické karcinomy vaječnicků.
- 3) Předchozí léčba pomocí ADC zaměřených na FOLR1 (např. mirvetuximab a MORAB-202; bez ohledu na typ hlavice) nebo pomocí ADC obsahujících inhibitor tubulinu (např. upifitamab rilsodotin, který obsahuje derivát auristatinu inhibující polymeraci tubulinu).
- 4) Onemocnění primárně refrakterní k platině (žádná odpověď [PR nebo CR] nebo progresse onemocnění < 3 měsíce po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny).
- 5) Více než 3 linie předchozí léčby.

Pravidla studie pro hodnocení počtu předchozích režimů:

- Adjuvance s neoadjuvancí nebo bez ní se považuje za 1. linii léčby.
- Udržovací léčba (např. bevacizumab a inhibitory poly [adenosin difosfát-ribóza] polymerázy [PARP] [PARPi]) bude považována za součást předchozí linie léčby (tj. nebude počítána samostatně), pokud subjekt hodnocení dosáhne CR nebo PR a mezi ukončením předchozího režimu a zahájením udržovací léčby nedošlo ke klinické, biochemické nebo radiografické progresi.
- Pokud je jedna složka režimu s více léčivými látkami přerušena nebo změněna z důvodu toxicity při absenci klinické, radiografické nebo biochemické progresse, bude tato změna považována za součást předchozího režimu (tj. nebude započítána samostatně).
- Pokud je léčebný režim ukončen z důvodu nežádoucích příhod s dokumentovanou absencí klinické, radiografické nebo biochemické progresse po 1 cyklu, nebude tento režim započítán jako samostatná linie léčby. Není-li dokumentace k dispozici, před schválením zařazení do studie bude nutno konzultovat se zadavatelem.
- Radiační léčba nebude považována za samostatnou linii léčby.

- Hormonální léčba nebude považována za samostatnou linii léčby.
- 6) Anamnéza závažných alergických nebo anafylaktických reakcí na léčbu monoklonálními protilátkami nebo na léčbu fúzními proteiny souvisejícími s protilátkami.
 - 7) Předchozí protinádorová léčba (před první dávkou hodnoceného léku):
 - Chemoterapie ≤ 3 týdny,
 - PARPi ≤ 2 týdny,
 - Jiné léčebné protinádorové protilátky ≤ 3 týdny,
 - Radio- nebo toxin-imunokonjugáty (např. ADC) ≤ 10 týdnů, nebo
 - Radiační léčba/velká operace ≤ 2 týdny před podáním první dávky hodnoceného léku.
 - 8) Stávající klinicky významné oční poruchy mj. včetně následujících: aktivní nebo chronické onemocnění rohovky, anamnéza transplantace rohovky nebo aktivní oční onemocnění vyžadující pokračující léčbu/monitorování, jako je nekontrolovaný glaukom, věkem podmíněná vlhká forma makulární degenerace vyžadující intravitreální injekce, aktivní diabetická retinopatie s makulárním edémem, makulární degenerace, přítomnost papiledému a/nebo monokulární vidění, keratitida, symptomatické katarakty s výrazným poklesem zrakové ostroty (\geq stupeň 3), glaukom, retinopatie, uveitida a Sjögrenův syndrom. Subjekty hodnocení s krátkozrakostí, sklivcovými zákalky a nadměrným slzením nejsou vyloučeny.
 - 9) Předchozí transplantace solidních orgánů.
 - 10) Současné známky/příznaky střevní neprůchodnosti a/nebo známky/příznaky střevní neprůchodnosti ≤ 3 měsíce po zahájení léčby.
 - 11) Senzorická nebo motorická neuropatie $>$ stupeň 1.
 - 12) Zbytková toxicita dle CTCAE v5.0 \geq stupeň 2 z předchozí protinádorové léčby, s výjimkou alopecie 2. stupně a hypotyreózy 2. stupně v důsledku předchozí protinádorové léčby.
 - 13) Subjekty hodnocení s malignitou v minulosti nebo aktuální malignitou je třeba projednat se zadavatelem, aby bylo možné určit jejich způsobilost k zařazení do studie. Mezi ne-vylučující malignity patří například: karcinom děložního čípku stadia 1A–1B (dle Salib a kol., 2020; FIGO 2018); neinvazivní bazocelulární nebo spinocelulární karcinom kůže; lokalizovaný maligní melanom s CR trvající > 10 let; nízko-rizikový karcinom prsu in situ léčený s jasným léčebným záměrem; povrchový neinvazivní karcinom močového měchýře léčený s jasným léčebným záměrem.
 - 14) Chronické nebo probíhající aktivní infekční onemocnění vyžadující systémovou léčbu, jako je mj. chronická renální infekce, chronická hrudní infekce s bronchiectázií a tuberkulóza.
 - 15) Probíhající imunosupresivní terapie včetně systémových kortikosteroidů. Pozn.: Fyziologická substituční léčba a použití topických nebo inhalačních kortikosteroidů je povoleno. K léčbě nevolnosti vyvolané -chemoterapií může být podle pokynů zdravotnického zařízení použit dexamethason.

- 16) Klinicky významné srdeční onemocnění včetně nestabilní anginy pectoris, akutního infarktu myokardu během ≤ 6 měsíců od podání první dávky hodnoceného léku nebo následně po screeningu: městnavé srdeční selhání (stupeň II nebo vyšší dle New York Heart Association), ejekční frakce levé komory (LVEF) < 45 % ve výchozím stavu a klinicky významná arytmie. Povolené výjimky zahrnují asymptomatickou stabilní fibrilaci síní po dobu ≥ 6 měsíců před zařazením do studie se souhlasem zadavatele. Extra systoly nebo drobné abnormality vedení jsou povoleny.
- 17) Významné souběžné, nekontrolované onemocnění, mimo jiné ledvinové, jaterní, hematologické, gastrointestinální, endokrinní, plicní, neurologické, mozkové nebo psychiatrické onemocnění.
- 18) Klinické příznaky meningeálního nebo aktivního postižení centrálního nervového systému v anamnéze.
- 19) Anamnéza těžké CHOPN nebo aktivní pneumonitidy ≤ 6 měsíců od první dávky hodnoceného léku. Subjekty hodnocení s anamnézou CHOPN nebo jiného plicního onemocnění, které může omezit plicní funkci, musí při screeningu podstoupit vyšetření funkce plic (PFT), přičemž budou vyloučeny při úrovni FEV1 < 50 % predikované normální hodnoty.
- 20) Anamnéza cévní mozkové příhody nebo závažného cerebrovaskulárního onemocnění (tj. tranzitorní ischemické ataky) ≤ 6 měsíců od zahájení léčby.
- 21) Průkaz klinicky významné tekutiny v tzv. "třetím prostoru" (např. pleurální výpotek, ascites, anasarka atd.) vyžadující terapeutický zásah (paracentézu nebo pleurocentézu) během 8 týdnů před první dávkou hodnoceného léku.
- 22) Známá séropozitivita viru lidské imunodeficiencie.
- 23) Ženy, které jsou těhotné nebo kojící, a všechny ženy ve fertilním věku, které nejsou během léčby ochotny používat antikoncepční metodu s mírou selhání < 1 % při léčbě a po dobu ≥ 6 měsíců po podání poslední dávky luveltamab tazevibulinu.
- 24) Aktivní hepatitida B nebo hepatitida C podle pokynů Centra pro kontrolu nemocí a pozitivní sérologie (pokud není způsobena očkováním nebo pasivní imunizací v důsledku imunoglobulinové léčby s následujícími výjimkami:
 - a) Subjekt hodnocení měl HCV, ale dostal jako standardní léčbu přímo působící antivirotika a dosáhl trvalé virologické odpovědi 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12), bez detekovatelné virové RNA.
 - b) Subjekt hodnocení měl HBV, ale při screeningu je HBV povrchový antigen a virová DNA negativní.
 - c) Subjekt hodnocení měl HBV, ale dostal antivirovou léčbu a má nedetekovatelnou virovou DNA po dobu 6 měsíců před screeningem.
- 25) Souběžná účast v jiném léčebném klinickém hodnocení.

Shrnutí statistických úvah:

Obecné úvahy: Údaje budou sumarizovány pomocí popisné statistiky včetně počtu subjektů hodnocení, průměru, směrodatné odchylky, mediánu, minima a maxima. Údaje týkající se kategorií budou sumarizovány podle počtu a procenta subjektů hodnocení.

Analýza ORR: Primární cílový parametr, ORR, je definován jako procento subjektů hodnocení s potvrzenou CR nebo PR dle RECIST 1.1. Subjekty hodnocení bez hodnocení nádoru po zahájení léčby budou považovány za non-respondéry. ORR bude srovnávána mezi léčebnými rameny pomocí stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu. Pro každé rameno bude hlášen 95% CI vypočtený Clopper-Pearsonovou metodou.

Analýza PFS: Primární cílový parametr, PFS, je definován jako doba mezi datem randomizace a datem PD dle RECIST 1.1 nebo úmrtí z jakékoli příčiny. K porovnání PFS mezi 2 léčebnými rameny (optimalizovaný dávkovací režim užívání luveltamab tazevibulinu vs. chemoterapie IC) v populaci ITT (intent-to-treat) zahrnující všechny randomizované subjekty hodnocení bude použit 2stranný log-rank test stratifikovaný podle počtu režimů v platina -rezistentním nastavení, stavu FOLR1, předchozího stavu z hlediska užívání bevacizumabu a určeného režimu chemoterapie IC.

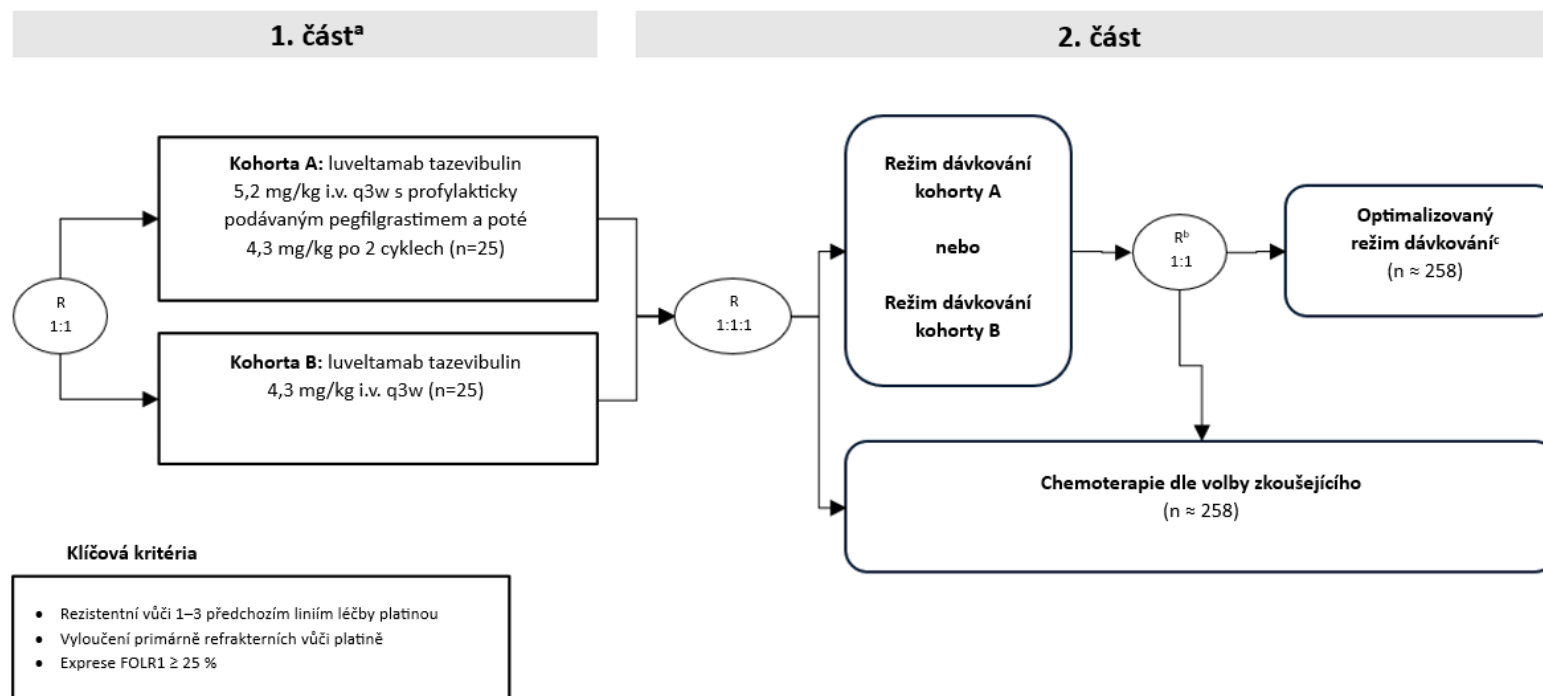
Bezpečnost: Hodnocení bezpečnosti bude zahrnovat fyzikální vyšetření, hodnocení AE, klinické laboratorní testy, stav ECOG, PFT (je-li požadováno), EKG, snímky MUGA/ECHO a oftalmologické vyšetření. Všechny bezpečnostní údaje budou shrnuty pro bezpečnostní populaci pomocí popisných statistik podle daného léčebného ramena.

Farmakokinetická analýza: PK s malým počtem vzorků se bude provádět u všech subjektů hodnocení, které ve studii dostávají luveltamab tazevibulin, u Části 1 bude harmonogram PK s intenzivním odběrem vzorků, jak je uvedeno v [tabulce 3](#). Přibližně 25 subjektů hodnocení z Části 2, které jsou léčeny optimalizovanou dávkou luveltamab tazevibulinu ve formě B (lyofilizovaná forma), se zúčastní PK podstudie s intenzivním odběrem vzorků za účelem srovnání PK profilů 2 forem luveltamab tazevibulinu.

Výbor pro monitorování údajů/další výbor: Ano

Pro tuto studii bude jmenován nezávislý výbor pro monitorování údajů (IDMC). Podrobnosti budou uvedeny ve stanovách IDMC.

1.2 Schéma fáze 2/3



FOLR1 = folátový receptor alfa; i.v. = intravenózní; q3w = každé 3 týdny; R = randomizace.

- Průběžná analýza bude provedena, až nejméně 25 subjektů hodnocení z obou kohort v Části 1 dokončí 4 cykly léčby.
- Zařazování do studie bude omezeno na randomizaci 1:1 k optimalizovanému dávkovacímu režimu nebo IC chemoterapii. Nevybrané léčebné rameno s luveltamab tazevibulinem bude pro další zařazování do studie uzavřeno.
- Optimalizovaný dávkovací režim v Části 2 bude určen po přezkoumání údajů o účinnosti a bezpečnosti při průběžné analýze.

1.3 Harmonogram vyšetření

Tabulka 1 Luveltamab tazevibulin a chemoterapie IC – 3týdenní cyklus (gemcitabin a topotekan)

	Screening ^a	Fáze léčby					EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
Cyklus (21 dnů/cyklus)		1–2			≥ 3			
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Obecná vyšetření								
Infuze luveltamab tazevibulinu		X			X			
Podávání pegfilgrastimu ^{d,e}			X ^e			X ^{d,e}		
Infuze topotekanu q3w (pouze Část 2)		X ^f			X ^f			
Infuze gemcitabinu q3w (pouze Část 2)		X	X		X	X		
Randomizace	≤ 3 dny 1. den 1. cyklu							
Informovaný souhlas ^g	X							
Přezkoumání způsobilosti	X							
Vzorky tkáně ^h	X							
Zdravotní anamnéza ⁱ	X							
BRCA/HRD/ stav biomarkerů ^j	X							
Souběžná léčba/procedury	X	X	X	X	X	X	X	

	Screening ^a	Fáze léčby					EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
		1–2			≥ 3			
Cyklus (21 dnů/cyklus)		1 ^c	8	15	1 ^c	8		Q12 týdnů po EOT
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Nežádoucí příhody ^k	X	X	X	X	X	X	X	X
Fyzikální vyšetření ^l	X	X			X		X	
Obecná vyšetření								
Oftalmologické vyšetření ^m	X				X ^m		X	
Vitální funkce	X	X	X	X	X		X	
PFT ⁿ	X							
12svodové EKG ^o	X	X ^o			X ^o		X ^o	
MUGA nebo ECHO	X							
ECOG status	X	X			X		X	
Status přežití								X
Hodnocení QoL EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, FOSI-8 ^p (pouze Část 2)	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X ^q			X ^q		X	
Laboratorní vyšetření								
Hepatitida B a C	X							
Hematologie ^r	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X		X	X		X	
PT/PPT/fibrinogen ^s	X	X			X		X	

	Screening ^a	Fáze léčby					EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
Cyklus (21 dnů/cyklus)		1–2			≥ 3			
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Biochemické vyšetření séra ^t	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X		X	X		X	
Amyláza, lipáza a TSH	X							
CPK	X							
Analýza moči	X							
Laboratorní vyšetření (pokračování)								
Těhotenský test ^u	≤ 7 dnů 1. den 1. cyklu	X			X		X	
Imunogenicita (ADA) ^v		X			X		X	
PK	PK u subjektů hodnocení užívajících luveltamab tazevibulin dle rozpisu v PK tabulce (Tabulka 3)							
Hodnocení tumorů								
CT/MRI ^w	X	Fixní plán každých 6 týdnů (±5 dní) od data první dávky hodnoceného léku (1. den cyklu 1) po dobu prvních 36 týdnů, poté každých 9 týdnů (±5 dní) a při návštěvě EOT. Za účelem potvrzení odpovědi je třeba ≥ 4 až ≤ 6 týdnů po odpovědi provést další zobrazovací vyšetření					X	
CA-125	X	X			X		X	

ADA = protilátky proti léku; BRCA = gen podmiňující karcinomu prsu; CA-125 = nádorový biomarker 125; CPK = kreatinfosfokináza; COPD= chronická obstrukční plicní nemoc; CT = výpočetní tomografie; Dem = demografie; DLT = toxicita omezující dávku; dMMR = deficitní oprava chybného párování; EKG = elektrokardiogram; ECHO = echokardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOT = ukončení- léčby; ER = estrogenový receptor/progesteronový receptor; FEV1 = objem vzduchu vydechnutý během 1 sekundy usilovného výdechu; F/U = následné sledování; HER2 = lidský receptor pro epidermální růstový faktor 2; HRD = deficit homologní rekombinace; ICF = formulář informovaného souhlasu; IHC = imunohistochemie; LTFU = dlouho-dobé následné sledování; m = měsíc; MRI = zobrazování magnetickou rezonancí, MSI-H = vysoká mikrosatelitová nestabilita; MUGA = radionuklidová ventrikulografie; N/A = neuplatňuje se; NTRK = neurotrofní receptorová tyrosinkináza ; PFT = vyšetření funkce plic; PK = farmakokinetika; PT = protrombinový čas; PTT = parciální tromboplastinový čas; QoL = kvalita života; SAE = závažná nežádoucí příhoda; TMB = mutační nálož nádoru; TSH = thyreotropní hormon.

Poznámky pod čarou:

- a. Screeningové vyšetření je třeba provést do 21 dnů před prvním podáním hodnoceného léku, není-li uvedeno jinak. Screeningové vyšetření exprese FOLR1 lze provést > 21 dnů před prvním podáním hodnoceného léku (získáním archivní nebo čerstvé biopsie a jejím odesláním k testování do centrální laboratoře). Screeningové laboratorní hematologické a biochemické vyšetření je nutno provést do 14 dnů před zahájením podávání hodnoceného léku. Pokud je to možné, před provedením dalších screeningových vyšetření v rámci studie by měla centrální laboratoř potvrdit úroveň exprese nádorového FOLR1 ≥ 25 % životaschopných nádorových buněk vykazujících zbarvení membrány jakékoli intenzity.
- b. Bezpečnostní návštěva EOT se uskuteční 30 (± 7) dnů po podání poslední dávky hodnoceného léku a je třeba ji naplánovat ještě před zahájením nové léčby. Je nutno zaznamenat všechny AE, k nimž dojde do 30 dnů od poslední léčebné dávky.
- c. Hodnocení, která musí být provedena v den 1, zahrnují léčbu luveltamab tazevibulinem, hodnocení AE, PK a EKG. Všechna ostatní požadovaná hodnocení 1. dne mohou být provedena do 24 hodin před 1. dnem.
- d. Pro cyklus 3 a dále jsou dny návštěvy 8. dne vyžadovány pouze u subjektů hodnocení, které dostávají profylakticky pegfilgrastim.
- e. Pegfilgrastim, podávaný v rámci profylaktické léčby, bude podáván 8. dne (+2 dny) každého cyklu. Profylaxe je nutná u všech subjektů hodnocení léčených dávkou 5,2 mg/kg. V případě dávky 4,3 mg/kg nebo nižší se podle protokolu doporučuje profylaktické užívání pegfilgrastimu u vysoce rizikových subjektů hodnocení. U subjektů hodnocení, které nejsou vysoce rizikové a nejsou povinny dostávat pegfilgrastim, lze vyšetření 8. dne (+ 2 dny) provést virtuálně (např. videohovor nebo telefonní hovor) podle pokynů daného zdravotnického zařízení. Při podávání pegfilgrastimu nesmí být podávány infuze luveltamab tazevibulinu minimálně 14 dnů po podání pegfilgrastimu.
- f. Topotekan se podává denně ve dnech 1-5; ve dnech 2-5 se hodnocení neprovádí.
- g. ICF lze podepsat > 21 dnů před první dávkou. V rámci studie se však nesmí provádět žádná vyšetření, dokud subjekt hodnocení nepodepíše ICF.

- h. Při screeningu bude odebrána archivní nebo čerstvá biopsie nádorové tkáně pro FOLR1 IHC barvení membrány nádorových buněk. Pro všechny subjekty hodnocení budou vyžadovány řezy na IHC a osoby bez archivované tkáně budou muset podstoupit biopsii. Předložte prosím (ideálně) parafinové bloky fixované ve formalínu nebo alespoň 10 nebarvených řezů ze stejného bloku. Tkáň může být předložena k vyšetření po podpisu informovaného souhlasu a > 21 dnů před 1. dnem 1. cyklu. Pro zařazení do studie je vyžadován pozitivní stav FOLR1 (úroveň exprese $\geq 25\%$ životaschopných nádorových buněk vykazujících zbarvení membrány jakékoli intenzity) vyhodnocený IHC pomocí testu VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx.
- i. Příznaky a symptomy, které se objeví mezi screeningovou návštěvou a první dávkou luveltamabu tazevibulinu, by měly být zaznamenány jako anamnéza.
- j. Do eCRF budou zaznamenány údaje o deficienci/proficienci homologní rekombinace, ER/PR, HER2, TMB, MSI-H, dMMR nebo stavu fúzního genu NTRK, mutačním stavu BRCA a dalších biomarkerech, včetně známé předchozí exprese folátového receptoru alfa, pokud jsou známy. Není-li při screeningu znám stav biomarkerů, není testování nutné s výjimkou folátového receptoru alfa.
- k. AE a SAE budou hlášeny pouze po dobu 30 dnů po podání poslední dávky luveltamabu tazevibulinu.
- l. Tělesná výška bude zaznamenána pouze při screeningové návštěvě. Tělesná hmotnost bude zaznamenána při každé návštěvě 1. dne kvůli výpočtu dávky. Fyzikální vyšetření musí zahrnovat dotaz, zda se u subjektu hodnocení vyskytly nějaké oční problémy/diskomfort. Během léčebné fáze (po 1. dnu 1. cyklu) a při návštěvě EOT bude provedeno fyzikální vyšetření zaměřené na symptomy.
- m. Oftalmologické vyšetření je nutno provést při screeningu, každé 4 cykly počínaje 4. cyklem, bude-li to klinicky indikováno, a při návštěvě EOT. Upozornění: Oftalmologické vyšetření lze naplánovat do ± 10 dnů od plánované návštěvy. Při screeningu bude provedeno oftalmologické vyšetření certifikovaným oftalmologem, které bude zahrnovat zrakovou ostrost (s korekčními čočkami nebo bez nich; podle toho, co nejlépe odráží obvyklé fungování subjektu hodnocení), vyšetření na šterbinové lampě, měření nitroočního tlaku a nepřímou fundoskopii.
- n. PFT se vyžaduje u subjektů hodnocení s CHOPN nebo jiným plicním onemocněním v anamnéze omezujícím plicní funkce. Subjekty hodnocení s anamnézou CHOPN musí při screeningu podstoupit vyšetření funkce plic (PFT), přičemž budou vyloučeny při úrovni FEV1 < 50 % predikované hodnoty.
- o. Vyšetření EKG bude prováděno lokálně při screeningu, před podáním dávky v 1. den 1. až 6. cyklu, před podáním dávky 1. dne pouze v sudých cyklech počínaje 8. cyklem (např. 8., 10. cyklu atd.) a při EOT. EKG je třeba provést před PK odběrem, bude-li to možné.
- p. Nástroje PRO lze použít na pracovišti studie den před léčbou, nicméně při všech návštěvách je třeba je použít před ostatními klinickými vyšetřeními či zákroky.
- q. Použití nástrojů PRO musí proběhnout v 1. den 1., 4., 7., 9., 13. cyklu a při EOT.
- r. Hematologické laboratorní vyšetření zahrnuje hemoglobin, hematokrit, koagulaci, bílé krvinky a diferenciál s absolutním počtem neutrofilů a počtem krevních destiček. Při screeningu (≤ 14 dnů před první dávkou) a před podáním dávky ve dnech jejího podání budou provedena hematologická laboratorního vyšetření. Při každém dalším cyklu se pro podání hodnoceného léku vyžaduje ANC $\geq 1\,500$ buněk/ μl a počet trombocytů $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. Jeden den před prvním dnem cyklu (1. den cyklu) je možno získat laboratorní výsledky před zahájením léčby. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamabu tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.

- s. Testy PT/PTT a fibrinogenu budou provedeny při screeningu a první den každého cyklu. Další testy mohou být provedeny podle uvážení zkoušejícího, přičemž výsledky je třeba zaznamenat ve zdrojovém dokumentu a eCRF. Jeden den před prvním dnem cyklu (1. den cyklu) je možno získat laboratorní výsledky před zahájením léčby. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamab tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.
- t. Chemické vyšetření séra zahrnuje celkovou bílkovinu, albumin, kreatinin, dusík močovinový v krvi nebo močovinou, celkový bilirubin, alkalickou fosfatázu, alaninaminotransferázu, aspartátaminotransferázu, glukózu, sodík, draslík, chloridy, vápník, laktátdehydrogenázu, kyselinu močovou a fosfor. Chemické vyšetření séra se provádí při screeningu (≤ 14 dní před první dávkou) a před podáním dávky ve dnech dávkování. Další testy mohou být provedeny podle uvážení zkoušejícího, přičemž výsledky je třeba zaznamenat ve zdrojovém dokumentu a eCRF. Clearance kreatininu musí být vypočtena podle Cockcroftovy Gaultovy rovnice nebo stanovena pomocí vyšetření ledvin nebo 24hodinového sběru moči. Jeden den před prvním dnem cyklu (1. den cyklu) je možno získat laboratorní výsledky před zahájením léčby. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamab tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.
- u. Pouze ženy ve fertilním věku musí mít proveden těhotenský test v séru ≤ 7 dní před podáním první dávky luveltamabu tazevibulinu a při EOT. Tento test může být proveden častěji, pokud to vyžaduje místní předpis. Kromě toho bude těhotenský test z moči nebo séra proveden 1. dne každého cyklu před podáním dávky počínaje 1. dnem 2. cyklu a dále každý měsíc po dobu nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku. Pozitivní těhotenský test z moči musí být potvrzen sérovým těhotenským testem, přičemž podávání dávky je odloženo až do potvrzení.
- v. Vzorky ADA se týkají pouze subjektů hodnocení léčených luveltamab tazevibulinem. ADA provede centrální laboratoř. Vyšetření ADA bude prováděno před podáním dávky 1. dne 1. až 6. cyklu, před podáním dávky 1. dne pouze v sudých cyklech počínaje 8. cyklem (např. 8., 10. cyklu atd.) a při EOT.
- w. Hodnocení tumorů při screeningu a pak pravidelně každých 6 týdnů (± 5 dnů) od data první dávky hodnoceného léku (1. den 1. cyklu) po dobu prvních 36 týdnů a pak každých 9 týdnů (± 5 dnů) a při návštěvě EOT. Další zobrazovací vyšetření by mělo být provedeno za účelem potvrzení radiologické odpovědi (PR nebo CR) nejméně 4, ale ne déle než 6 týdnů po datu první odpovědi. Zobrazovací vyšetření je také vyžadováno při EOT, pokud subjekt hodnocení neměl již dříve radiograficky vyhodnocenou PD dle kritérií RECIST v1.1 a poslední zobrazovací vyšetření v rámci studie proběhlo ≥ 4 týdnů před datem EOT. Po screeningu je časově rozpětí pro všechny CT skeny ± 5 dnů. Pokud jsou prováděna zobrazovací vyšetření mimo plán nebo pokud existuje podezření na progresi, je třeba vyvinout veškeré úsilí k provedení následných zobrazovacích vyšetření v souladu s původním plánem zobrazovacích vyšetření.

Tabulka 2 Chemoterapie IC – 4týdenní cyklus (gemcitabin, PLD, topotekan a paklitaxel)

	Screening ^a	Fáze léčby						EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
Cyklus (28 dnů/cyklus)		1–2			≥ 3				
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8	15		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Obecná vyšetření									
Infuze topotekanu q4w ^d (pouze Část 2)		X	X	X	X	X	X		
Infuze paklitaxelu (pouze Část 2)		X	X	X	X	X	X		
Infuze gemcitabinu q4w (pouze Část 2)		X	X	X	X	X	X		
PLD (pouze Část 2)		X			X				
Randomizace	≤ 3 dny 1. den 1. cyklu								
Informovaný souhlas ^e	X								
Přezkoumání způsobilosti	X								
Vzorky tkáně ^f	X								
Zdravotní anamnéza ^g	X								
BRCA/HRD/ stav biomarkerů ^h	X								
Souběžná léčba/procedury	X	X	X	X	X	X ⁱ		X	

	Screening ^a	Fáze léčby						EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
Cyklus (28 dnů/cyklus)		1–2			≥ 3				
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8	15		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Nežádoucí příhody ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fyzikální vyšetření ^k	X	X			X			X	
Obecná vyšetření									
Oftalmologické vyšetření ^l	X				X ^l			X	
Vitální funkce	X	X	X	X	X			X	
PFT ^m	X								
12svodové EKG ⁿ	X	X ⁿ			X ⁿ			X ⁿ	
MUGA nebo ECHO	X								
ECOG status	X	X			X			X	
Status přežití									X
Hodnocení QoL EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, FOSI-8 ^o (pouze Část 2)	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X ^p			X ^p			X	

	Screening ^a	Fáze léčby						EOT ^b	Dlouhodobé následné sledování
Cyklus (28 dnů/cyklus)		1–2			≥ 3				
Studijní den v cyklu		1 ^c	8	15	1 ^c	8	15		Q12 týdnů po EOT
Rozpětí návštěvních dnů	≤ 21 dnů 1. den 1. cyklu	N/A	+ 2 dny	± 2 dny	± 2 dny	+ 2 dny	+ 2 dny	± 7 dnů	± 2 týdny
Laboratorní vyšetření									
Hepatitis B a C	X								
Hematologie ^r	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X		X ^s	X		X ^s	X	
PT/PPT/fibrinogen ^t	X								
Chemické vyšetření séra ^u	≤ 14 dnů 1. den 1. cyklu	X		X ^s	X		X ^s	X	
Amyláza, lipáza a TSH	X								
CPK	X								
Analýza moči	X								
Laboratorní vyšetření (pokračování)									
Těhotenský test ^v	≤ 7 dnů 1. den 1. cyklu	X ^t			X ^t			X ^t	
Hodnocení tumorů									
CT/MRI ^w	X	Fixní plán každých 6 týdnů (±5 dní) od data první dávky hodnoceného léku (1. den cyklu 1) po dobu prvních 36 týdnů, poté každých 9 týdnů (±5 dní) a při návštěvě EOT. Za účelem potvrzení odpovědi je třeba ≥ 4 až ≤ 6 týdnů po odpovědi provést další zobrazovací vyšetření						X	
CA-125	X	X			X			X	

ADA = protilátky proti léku; BRCA = gen podmiňující karcinomu prsu; CA-125 = nádorový biomarker 125; CPK = kreatinfosfokináza; COPD = chronická obstrukční plicní nemoc; CT = výpočetní tomografie; Dem = demografie; DLT = toxicita omezující dávku; dMMR = deficitní oprava chybného párování; EKG = elektrokardiogram; ECHO = echokardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOT = ukončení- léčby; ER = estrogenový receptor/progesteronový receptor; FEV1 = objem vzduchu vydechnutý během 1 sekundy usilovného výdechu; F/U = následné sledování; HER2 = lidský receptor pro epidermální růstový faktor 2; HRD = deficit homologní rekombinace; ICF = formulář informovaného souhlasu; IHC = imunohistochemie; LTFU = dlouho-dobé následné sledování; m = měsíc; MRI = zobrazování magnetickou rezonancí, MSI-H = vysoká mikrosatelitová nestabilita; MUGA = radionuklidová ventrikulografie; N/A = neuplatňuje se; NTRK = neurotrofní receptorová tyrosinkináza; PFT = vyšetření funkce plic; PK = farmakokinetika; PT = protrombinový čas; PTT = parciální tromboplastinový čas; QoL = kvalita života; SAE = závažná nežádoucí příhoda; TMB = mutační nálož nádoru; TSH = thyreotropní hormon.

Poznámky pod čarou:

- a. Screeningové vyšetření je třeba provést do 21 dnů před prvním podáním hodnoceného léku, není-li uvedeno jinak. Screeningové vyšetření exprese FOLR1 lze provést > 21 dnů před prvním podáním hodnoceného léku (získáním archivní nebo čerstvé biopsie a jejím odesláním k testování do centrální laboratoře). Screeningové laboratorní hematologické a biochemické vyšetření je nutno provést do 14 dnů před zahájením podávání hodnoceného léku. Pokud je to možné, před provedením dalších screeningových vyšetření v rámci studie by měla centrální laboratoř potvrdit úroveň exprese nádorového FOLR1 ≥ 25 % životaschopných nádorových buněk vykazujících zbarvení membrány jakékoli intenzity.
- b. Bezpečnostní návštěva EOT se uskuteční 30 (± 7) dnů po podání poslední dávky hodnoceného léku a je třeba ji naplánovat ještě před zahájením nové léčby. Je nutno zaznamenat všechny AE, k nimž dojde do 30 dnů od poslední léčebné dávky.
- c. Hodnocení, která musí být provedena 1. dne, zahrnují léčbu luveltamab tazevibulinem, hodnocení AE, PK a EKG. Všechna ostatní vyšetření požadovaná 1. dne musí být provedena do 24 hodin před 1. dnem.
- d. Topotekan 4,00 mg/m² pro q3w
- e. Formulář informovaného souhlasu (ICF) lze podepsat > 21 dnů před první dávkou. V rámci studie se však nesmí provádět žádná vyšetření, dokud subjekt hodnocení nepodepíše ICF.
- f. Při screeningu bude odebrána archivní nebo čerstvá biopsie nádorové tkáně pro FOLR1 IHC barvení membrány nádorových buněk. Pro všechny subjekty hodnocení budou vyžadovány řezy na IHC a osoby bez archivované tkáně budou muset podstoupit biopsii. Předložte prosím (ideálně) parafinové bloky fixované ve formalínu nebo alespoň 10 nebarvených řezů ze stejného bloku. Tkáň může být předložena k vyšetření po podpisu informovaného souhlasu a > 21 dnů před 1. dnem 1. cyklu. Pro zařazení do studie je vyžadován pozitivní stav FOLR1 (úroveň exprese ≥ 25 % životaschopných nádorových buněk vykazujících zbarvení membrány jakékoli intenzity) vyhodnocený IHC pomocí testu VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx.
- g. Příznaky a symptomy, které se objeví mezi screeningovou návštěvou a první dávkou luveltamabu tazevibulinu, by měly být zaznamenány jako anamnéza.

- h. Do eCRF budou zaznamenány údaje o deficienci/proficienci homologní rekombinace, ER/PR, HER2, TMB, MSI-H, dMMR nebo stavu fúzního genu NTRK, mutačním stavu BRCA a dalších biomarkerech, včetně známé předchozí exprese folátového receptoru alfa, pokud jsou známy. Není-li při screeningu znám stav biomarkerů, není testování nutné s výjimkou folátového receptoru alfa.
- i. Od 8. a 15. dne 3. cyklu budou souběžně podávány léky zaznamenávány pouze pro ramena s gemcitabinem, paklitaxelem a topotekanem.
- j. AE a SAE budou hlášeny pouze po dobu 30 dnů po podání poslední dávky luveltamab tazevibulinu.
- k. Tělesná výška bude zaznamenána pouze při screeningové návštěvě. Tělesná hmotnost bude zaznamenána při každé návštěvě 1. dne kvůli výpočtu dávky. Fyzikální vyšetření musí zahrnovat dotaz, zda se u subjektu hodnocení vyskytly nějaké oční problémy/diskomfort. Během léčebné fáze (po 1. dnu 1. cyklu) a při návštěvě EOT bude provedeno fyzikální vyšetření zaměřené na symptomy.
- l. Oftalmologické vyšetření je nutno provést při screeningu, každé 4 cykly, bude-li to klinicky indikováno, a při návštěvě EOT. Upozornění: Oftalmologické vyšetření lze naplánovat do ± 10 dnů od plánované návštěvy. Při screeningu bude provedeno oftalmologické vyšetření certifikovaným oftalmologem, které bude zahrnovat zrakovou ostrost (s korekčními čočkami nebo bez nich; podle toho, co nejlépe odráží obvyklé fungování subjektu hodnocení), vyšetření na šterbinové lampě, měření nitroočního tlaku a nepřímou fundoskopii.
- m. PFT se vyžaduje u subjektů hodnocení s CHOPN nebo jiným plicním onemocněním v anamnéze omezujícím plicní funkci. Subjekty hodnocení s anamnézou CHOPN musí při screeningu podstoupit vyšetření funkce plic (PFT), přičemž budou vyloučeny při úrovni FEV1 < 50 % predikované hodnoty.
- n. Vyšetření EKG bude prováděno lokálně při screeningu, před podáním dávky v 1. dne 1. až 6. cyklu, před podáním dávky 1. dne pouze v sudých cyklech počínaje 8. cyklem (např. 8., 10. cyklu atd.) a při EOT.
- o. Nástroje PRO lze podávat na pracovišti studie den před léčbou, nicméně při všech návštěvách je třeba je podávat před ostatními klinickými vyšetřeními či zákroky.
- p. Podávání nástroje PRO musí proběhnout v 1. den 1., 3., 5., 7., 10. cyklu a při EOT.
- r. Hematologické laboratorní vyšetření zahrnuje hemoglobin, hematokrit, koagulaci, bílé krvinky a diferenciaci s absolutním počtem neutrofilů a počtem krevních destiček. Při screeningu (≤ 14 dnů před první dávkou) a před podáním dávky ve dnech jejího podání budou provedena hematologická laboratorní vyšetření. Při každém dalším cyklu se pro podání hodnoceného léku vyžaduje $ANC \geq 1\,500$ buněk/ μl a počet trombocytů $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. Jeden den před prvním dnem cyklu (1. den cyklu) je možno získat laboratorní výsledky před zahájením léčby. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamab tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.
- s. 15. den pouze u 1. a 2. cyklu. 15. den 3. a dalšího cyklu, je-li prokázána nebo se opakuje neutropenie. Může být častější než u standardní chemoterapie.
- t. Testy PT/PTT a fibrinogenu budou prováděny pouze ve screeningových laboratořích před léčbou (1. den 1. cyklu), lze je získat 1 den před 1. dnem cyklu. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamab tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.

- u. Chemické vyšetření séra zahrnuje celkovou bílkovinu, albumin, kreatinin, dusík močoviny v krvi nebo močovinu, celkový bilirubin, alkalickou fosfatázu, alaninaminotransferázu, aspartátaminotransferázu, glukózu, sodík, draslík, chloridy, vápník, laktátdehydrogenázu, kyselinu močovou a fosfor. Chemické vyšetření séra se provádí při screeningu (≤ 14 dní před první dávkou) a před podáním dávky ve dnech dávkování. Další testy mohou být provedeny podle uvážení zkoušejícího, přičemž výsledky je třeba zaznamenat ve zdrojovém dokumentu a eCRF. Clearance kreatininu musí být vypočtena podle Cockcroftovy Gaultovy rovnice nebo stanovena pomocí vyšetření ledvin nebo 24hodinového sběru moči. Jeden den před prvním dnem cyklu (1. den cyklu) je možno získat laboratorní výsledky před zahájením léčby. Pokud byla laboratorní vyšetření provedena v den bezprostředně před podáním luveltamab tazevibulinu, není nutno je v den podání dávky opakovat.
- v. Pouze ženy ve fertilním věku musí mít proveden těhotenský test v séru ≤ 7 dní před podání první dávky luveltamabu tazevibulinu a při EOT. Tento test může být proveden častěji, pokud to vyžaduje místní předpis. Kromě toho bude těhotenský test z moči nebo séra proveden 1. dne každého cyklu před podáním dávky počínaje 1. dnem 2. cyklu a dále každý měsíc po dobu nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku. Pozitivní těhotenský test z moči musí být potvrzen sérovým těhotenským testem, přičemž podávání dávky je odloženo až do potvrzení.
- w. Hodnocení tumorů při screeningu a pak pravidelně každých 6 týdnů (± 5 dnů) od data první dávky hodnoceného léku (1. den 1. cyklu) po dobu prvních 36 týdnů a pak každých 9 týdnů (± 5 dnů) a při návštěvě EOT. Další zobrazovací vyšetření by mělo být provedeno za účelem potvrzení radiologické odpovědi (PR nebo CR) nejméně 4, ale ne déle než 6 týdnů po datu první odpovědi. Zobrazovací vyšetření je také vyžadováno při EOT, pokud subjekt hodnocení neměl již dříve radiograficky vyhodnocenou PD dle kritérií RECIST v1.1 a poslední zobrazovací vyšetření v rámci studie proběhlo ≥ 4 týdnů před datem EOT. Po screeningu je časové rozpětí pro všechny CT skeny ± 5 dnů. Pokud jsou prováděna zobrazovací vyšetření mimo plán nebo pokud existuje podezření na progresi, je třeba vyvinout veškeré úsilí k provedení následných zobrazovacích vyšetření v souladu s původním plánem zobrazovacích vyšetření.

Tabulka 3: Harmonogram PK odběrů (pouze u subjektů hodnocení s luveltamab tazevibulinem)

Den klinického hodnocení	Načasování	PK časové body	
		Pouze Část 1 a PK podstudie ^a (Část 2)	Všechny další subjekty hodnocení Části 2
1. den 1. cyklu	Před podáním dávky ^b	X	X
1. den 1. cyklu	1 h (± 5 min) EOI	X	
1. den 1. cyklu	3 h (± 15 min) EOI	X	
1. den 1. cyklu	5 h (± 15 min) EOI	X	
2. den 1. cyklu	23 h (± 4 h) EOI	X	
8. den 1. cyklu	167 h (± 48 h) EOI	X	
15. den 1. cyklu	335 h (± 48 h) EOI	X	
1. den 2. cyklu	Před podáním dávky ^b	X	X
1. den 3. cyklu	Před podáním dávky ^b	X	X
1. den 3. cyklu	1 h (± 5 min) EOI	X	
1. den 4.-6. cyklu	Před podáním dávky ^b	X	X
1. den ≥ 8. cyklu (a dále každý druhý cyklus)	Před podáním dávky ^b	X	X
EOT	Před odchodem z jednotky	X	X

EOI = konec podávání infuze; EOT = konec léčby; h = hodina; min = minuta; PK = farmakokinetika.

- a. V Části 2 se na PK podstudii bude podílet celkem 25 subjektů hodnocení dostávajících formu B v optimalizovaném dávkovacím režimu ve vybraném počtu výzkumných pracovišť. Analýzy PK vzorků provede centrální laboratoř.
- b. Vzorky budou získány do 2 hodin před infuzí luveltamab tazevibulinu.