

## SOUHRN PROTOKOLU

**Kite Pharma, Inc.**  
**2400 Broadway**  
**Santa Monica, CA 90404**

Název protokolu: Randomizované otevřené klinické hodnocení fáze 3 zaměřené na porovnání účinnosti a bezpečnosti anitocabtagenu Autoleucel oproti standardní léčbě u účastníků s relabováním/refrakterním mnohočetným myelomem	
Číslo protokolu (zástupný název klinického hodnocení): KT-US-679-0788 (iMMagine-3)	
Zkrácený název: Účinnost a bezpečnost přípravku Anitocabtagene Autoleucel oproti standardní léčbě u účastníků s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem	
Indikace: Relabující/refrakterní mnohočetný myelom (RRMM) u pacientů, kteří dostali 1 až 3 předchozí linie léčby a byli vystaveni jak imunomodulačnímu léku (IMiD), tak anti-CD38 monoklonální protilátce (mAb)	
IND číslo: 19030 Číslo EU CT: 2024-511188-26 Identifikátor v portálu Clinical Trials.gov: není k dispozici	
Hodnocený přípravek společnosti Kite: Anitocabtagene Autoleucel	
Plánovaný počet center klinického hodnocení: Přibližně 130 center klinického hodnocení umístěných v Severní Americe, Kanadě, Evropě a zbytku světa	
Cíle a cílové parametry:	
<b>Primární cíl</b>	<b>Primární cílový parametr</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Porovnat účinnost přípravku Anitocabtagene Autoleucel oproti standardní léčbě (standard of care therapy, SOCT) u účastníků s RRMM měřenou pomocí přežití bez progresce (progression-free survival, PFS) podle zaslepené nezávislé hodnotící komise (independent review committee, IRC)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>PFS, definované jako doba od náhodného zařazení do progresu onemocnění podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (International Myeloma Working Group, IMWG) stanovené podle IRC, nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve</li></ul>
<b>Sekundární cíle</b>	<b>Sekundární cílové parametry</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Podrobněji charakterizovat profil účinnosti přípravku Anitocabtagene Autoleucel</li></ul>	<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Míra úplné odpovědi (Complete response, CR) (CR/přísná CR [stringent CR, sCR]) podle kritérií IMWG podle IRC</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celková negativita minimální reziduální nemoci (MRD) (minimálně <math>10^{-5}</math>)</li> <li>• Celkové přežití (Overall survival, OS)</li> </ul> <p><b>Další sekundární cílové parametry</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celková míra odpovědi</li> <li>• MRD-negativní CR/sCR a MRD-negativní velmi dobrá parciální odpověď (very good partial response, VGPR)+</li> <li>• Trvalá negativita MRD</li> <li>• Trvání odpovědi</li> <li>• Čas do progresu</li> <li>• Čas do další léčby</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podrobněji charakterizovat profil bezpečnosti přípravku Anitocabtagene Autoleucel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Výskyt, závažnost a tíže všech nežádoucích příhod (AE)</li> <li>• Hladiny protilátek proti chimérickému antigennímu receptoru (CAR) přípravku Anitocabtagene Autoleucel (rameno s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel)</li> <li>• Přítomnost lentiviru schopného replikace (replication-competent lentivirus, RCL) (rameno s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posoudit pacientem hlášené výsledky (PRO) spojené s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel ve srovnání se standardní léčbou</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Změna oproti výchozím skórum kvality života v rámci návštěv s hodnoceními po výchozím stavu, měřená pomocí:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Dotazníku kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30)</li> <li>— Dotazníku kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny – modul pro mnohočetný myelom (EORTC QLQ-MY20)</li> <li>— Evropské stupnice kvality života s 5 dimenzemi a 5 stupni (EQ-5D-5L)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Měření využití zdrojů zdravotní péče</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Četnost hospitalizací, dny hospitalizace, dny na jednotce intenzivní péče a důvody hospitalizace</li> </ul>

### **Plán klinického hodnocení:**

Jedná se o randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku Anitocabtagene Autoleucel oproti výběru zkoušejícího lékaře ze 4 možností standardní léčby u účastníků s RRMM, kteří obdrželi 1 až 3 předchozí linie léčby včetně IMiD a anti-CD38 mAb.

Účastníci budou náhodně zařazeni v poměru 1 : 1 k podávání buď přípravku Anitocabtagene Autoleucel, nebo standardní léčby. Před náhodným zařazením zkoušející lékař vybere pro účastníka režim standardní léčby z následujících 4 léčebných režimů:

- Pomalidomid, bortezomib a dexamethason (PVD)
- Daratumumab, pomalidomid a dexamethason (DPd)
- Karfilzomib, daratumumab a dexamethason (KDd)
- Karfilzomib a dexamethason (Kd)

Pokud je účastník přiřazen k rameni se standardní léčbou, obdrží vybraný režim. Pokud je účastník zařazen do ramene s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel, může být původně zvolený režim standardní léčby použit jako volitelná překlenovací léčba, pokud je to podle uvážení zkoušejícího lékaře nutné.

Náhodné zařazení bude v době vstupního vyhledávacího období stratifikováno podle následujících 3 faktorů, určených podle místního přezkoumání: 1) počet předchozích linií léčby (1 oproti 2 až 3); 2) lékařova volba zamýšleného režimu (režim obsahující anti-CD38 mAb oproti režimu obsahujícímu non-anti-CD38 mAb) a 3) časný oproti pozdnímu relapsu.

Budou posouzeny údaje o bezpečnosti i účinnosti. Hodnocení odpovědi budou u obou ramen načasována od náhodného zařazení a budou pokračovat až do progresu podle kritérií IMWG, a to i v případě, že budou léčebné cykly v rameni se standardní léčbou přerušeny z jiných důvodů, jako je nepřijatelná toxicita.

Schéma klinického hodnocení je k dispozici v Tabulce 1 protokolu.

### **Počet účastníků, u kterých se předpokládá, že absolvují nábor a budou náhodně zařazeni:**

Přibližně 450 účastníků absolvuje nábor a bude náhodně zařazeno v poměru 1 : 1 k podávání přípravku Anitocabtagene Autoleucel, nebo standardní léčby, což představuje odhadovaný celkový počet 225 účastníků v každém léčebném rameni. Nábor do klinického hodnocení bude probíhat podle rovnoměrného rozdělení účastníků na základě počtu předchozích linií léčby.

### **Cílová populace:**

Dospělí muži nebo ženy ve věku  $\geq 18$  let s RRMM po 1 až 3 předchozích liniích léčby včetně IMiD a anti-CD38 mAb

### **Délka léčby a trvání účasti v klinickém hodnocení:**

Účastníci v rameni s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel dostanou jednu infuzi přípravku Anitocabtagene Autoleucel.

Účastníci v rameni se standardní léčbou dostanou podle volby zkoušejícího lékaře PVd, DPd, KDD nebo Kd. Léčebné cykly budou pokračovat, dokud nedojde k nepříjemné toxicitě, progresi podle kritérií IMWG nebo odvolání souhlasu účastníka, podle toho, co nastane dříve.

Délka účasti jednotlivých účastníků se bude lišit v závislosti na rameni náhodného zařazení a požadavcích účastníka ve vstupním vyhledávacím období, odpovědi na léčbu, přežití a případně načasování přechodu do samostatného klinického hodnocení dlouhodobého následného sledování (Long-term Follow-up, LTFU) společnosti Kite.

Účastníci v obou léčebných ramenech budou sledováni až do konečné analýzy OS, která se předpokládá přibližně 4 roky po náhodném zařazení posledního účastníka.

Po závěrečné analýze OS budou účastníci náhodně zařazení do ramene s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel, kteří dostali infuzi prostředku Anitocabtagene Autoleucel, požádáni o přechod do samostatného klinického hodnocení LTFU. U účastníka, který dokončí účast v tomto klinickém hodnocení a rovněž dokončí období LTFU v samostatném klinickém hodnocení LTFU, bude celková doba trvání účasti v klinickém hodnocení v obou klinických hodnoceních přibližně nejdéle 15 let od doby počáteční infuze přípravku Anitocabtagene Autoleucel.

### **Diagnóza a hlavní kritéria způsobilosti:**

Účastníci léčeni v tomto klinickém hodnocení musí splňovat následující hlavní kritéria (Úplný seznam kritérií způsobilosti viz část 4.2 protokolu):

- Zdokumentovaná diagnóza mnohočetného myelomu (MM) v minulosti
- Dostal 1 až 3 předchozí linie antimyelomové léčby, včetně IMiD a anti-CD38 mAb. Jsou vyžadovány minimálně 2 po sobě jdoucí cykly IMiD a anti-CD38 mAb v jakékoli předchozí linii léčby. IMiD a anti-CD38 mAb nemusí v předchozí linii (liniích) léčby pocházet ze stejného režimu.
- Zdokumentovaný důkaz progresivního onemocnění podle kritérií IMWG na základě rozhodnutí zkoušejícího lékaře po nebo během 12 měsíců od poslední dávky posledního režimu
- Měřitelné onemocnění ve vstupním vyhledávacím období podle IMWG
- Žádná předchozí cílená léčba na antigen zrání B-buněk (BCMA)
- Žádná předchozí léčba aktivátory T-buněk
- Žádná předchozí léčba CAR nebo jiná léčba geneticky modifikovanými T-buňkami
- Žádná aktivní nebo předchozí anamnéza postižení centrálního nervového systému (CNS) nebo meningeálního postižení MM

- Žádné postižení srdečních síní nebo srdečních komor MM

**Hodnocený přípravek a hodnocená léčba, dávka a způsob podání (rameno s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel):**

Překlenovací léčba (volitelná):

Překlenovací léčba se doporučuje u účastníků s vysokou zátěží onemocněním (např.  $\geq 60\%$  plazmatických buněk v kostní dřeni, extramedulárním plazmocytomem nebo laktátdehydrogenázou  $\geq 300$  IU/l nebo  $\geq 1,5 \times$  horní hranice normálu) ve vstupním vyhledávacím období. Pokud je předepsána, bude překlenovací léčba podávána po leukaferéze a bude se skládat až ze 2 cyklů PVd, DPd, KDd nebo Kd, jak byla původně vybrána zkoušejícím lékařem před náhodným zařazením. Další překlenovací léčba nad rámec 2 cyklů může být povolena se souhlasem lékařského monitora klinického hodnocení. Dávka a způsob podání jsou shodné s ramenem se standardní léčbou.

Lymfodepleční chemoterapie:

Lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z cyklofosfamidu  $300 \text{ mg/m}^2/\text{den}$  a fludarabinu  $30 \text{ mg/m}^2/\text{den}$  bude podáván intravenózně (IV) denně po dobu 3 dnů (-5. až -3. den) před podáním přípravku Anitocabtagene Autoleucel. Dávka fludarabinu může být upravena s ohledem na funkci ledvin.

Přípravek Anitocabtagene Autoleucel:

Léčba spočívá v jednorázové infuzi přípravku Anitocabtagene Autoleucel podané i.v. 1. den v cílové dávce  $115 \times 10^6 (\pm 10 \times 10^6)^{\text{CAR}^+}$  životaschopných T lymfocytů.

**Referenční léčba, dávka a způsob podání (rameno se standardní léčbou):**

Zkoušející lékaři si musí pro každého účastníka před náhodným zařazením vybrat 1 z protokolů definovaných režimů standardní léčby: PVd (21denní cykly), DPd (28denní cykly), KDd (28denní cykly) nebo Kd (28denní cykly). Doporučení pro dávkování jsou uvedena v Tabulce 5 protokolu a budou v souladu s aktuálními příbalovými informacemi daných přípravků. Léčebné cykly budou pokračovat, dokud nedojde k nepřijatelné toxicitě, progresi podle kritérií IMWG nebo odvolání souhlasu účastníka, podle toho, co nastane dříve.

**Postupy klinického hodnocení:**

Účastníci v rameni s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel podstoupí následující postupy, jak je uvedeno v rozpisu hodnocení (schedule of assessments, SOA): shromáždění informovaného souhlasu, vstupní vyhledávací období, nábor a náhodné zařazení, leukaferéza, překlenovací léčba (volitelně), hodnocení onemocnění, lymfodepleční chemoterapie, infuze a monitorování přípravku Anitocabtagene Autoleucel a následné sledování.

Účastníci v rameni se standardní léčbou podstoupí následující postupy, jak je uvedeno v SOA: shromáždění informovaného souhlasu, vstupní vyhledávací období, nábor a náhodné zařazení, standardní léčba a následné sledování.

### **Vyšetření v klinickém hodnocení:**

Účastníci podstoupí níže uvedená vyšetření podle rozpisu uvedeného v SOA:

Bezpečnost: shromažďování nežádoucích příhod; klinická laboratorní vyšetření; krevní skupina, typ a nepřímý antiglobulinový test (pouze pro účastníky, kteří dostávají DPd nebo KDd); lékařské vyšetření; hmotnost; základní životní funkce; neurologická vyšetření; Skóre podle Východní skupiny pro spolupráci v onkologii (Eastern Cooperative Oncology Group); srdeční funkce; plicní funkce (pouze pro účastníky, kteří dostávají DPd nebo KDd); lumbální punkce; shromažďování souběžně užívaných léků a postupů; těhotenské testy; a testování na přítomnost protilátek proti přípravku Anitocabtagene Autoleucel CAR a RCL.

Účinnost: laboratorní vyšetření u MM; hodnocení kosterních lézí; hodnocení extramedulární přítomnosti plazmocytomu; aspirát/biopsie kostní dřeně; a analýza MRD v kostní dřeni a periferní krvi.

Farmakokinetika/farmakodynamika: monitorování hladin CAR T-buněk přípravku Anitocabtagene Autoleucel v krvi v průběhu času a hladin analytů v séru v průběhu času.

Ostatní: PRO; využití zdrojů zdravotní péče; odběr vzorků z biopsie nádoru a dalších vzorků pro průzkumné analýzy; a údaje o přežití.

### **Rada pro monitorování bezpečnosti údajů:**

Za účelem přezkoumání bezpečnostních údajů se sejde nezávislá rada pro monitorování bezpečnosti údajů (Data Safety Monitoring Board, DSMB), jakmile prvních 25 účastníků v rameni s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel bude mít alespoň 1 měsíc následného sledování po infuzi. Poté se bude DSMB scházet každých 6 měsíců za účelem přezkoumání údajů o bezpečnosti a také v době plánované průběžné analýzy (interim analysis, IA) za účelem přezkoumání údajů o účinnosti. DSMB bude oprávněna na základě analýzy rizik a přínosů vydávat doporučení k provádění klinického hodnocení. DSMB se může podle potřeby scházet častěji.

### **Statistické metody:**

Hypotéza: Přípravek Anitocabtagene Autoleucel prodlouží PFS ve srovnání se standardní léčbou u dospělých účastníků s RRMM, kteří dostali 1 až 3 předchozí linie léčby a byli vystaveni jak IMiD, tak anti-CD38 mAb.

Výpočet velikosti vzorku: Zdůvodnění návrhu klinického hodnocení je založeno na agregaci historických referenčních dat u standardní léčby. Medián PFS ramene se standardní léčbou se odhaduje na přibližně 16 měsíců a předpokládá se, že medián PFS ramene s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel bude přibližně 24 měsíců. Hypotetický léčebný účinek odpovídá 35% snížení relativního rizika (poměr rizika [HR] 0,65) pro rameno s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel ve srovnání s ramenem se standardní léčbou. S ohledem na potenciální problém s neproporcionálním rizikem v důsledku opožděného účinku léčby v rameni s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel o 2 měsíce po náhodném zařazení bude náhodně zařazeno 450 účastníků, aby bylo možné pozorovat přibližně 300 příhod PFS, což

poskytuje při porovnávání přípravku Anitocabtagene Autoleucel s ramenem se standardní léčbou přibližně 90% sílu pro detekci HR 0,65 pomocí log-rank testu (jednostranná alfa 0,025). Při výpočtu velikosti vzorku byla zohledněna předpokládaná míra nárůstu 25 účastníků měsíčně, roční míra vyřazení 5 % a 1 plánovaná průběžná analýza účinnosti.

Plánované analýzy: Jedna průběžná analýza účinnosti bude provedena po ukončení náboru a po výskytu přibližně 225 příhod PFS podle IRC (přibližně 75% informační frakce). Primární analýza bude provedena po výskytu přibližně 300 událostí PFS podle IRC. Primární cílový parametr PFS podle IRC, hlavní sekundární cílové parametry včetně míry CR podle IRC, celkové negativity MRD a OS budou testovány v hierarchickém pořadí při průběžné analýze a primární analýze na základě souboru pro analýzu se záměrem léčit (intent-to-treat, ITT), tj. všech náhodně zařazených účastníků. Bez ohledu na výsledek průběžné analýzy bude klinické hodnocení pokračovat, dokud nebude dokončeno následné sledování účinnosti a bezpečnosti vyžadované protokolem.

Pro kontrolu multiplicity celkové chyby typu I na jednostranné hladině alfa 0,025 bude použit hierarchický testovací postup založený na strategii doporučené Tangem a kolegy {Tang 1999} za účelem úpravy pro vícenásobné statistické testování primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů účinnosti během průběžné analýzy a primární analýzy PFS, stejně jako při závěrečné analýze OS. K vymezení alfa mezi průběžnou analýzou a primární analýzou bude u všech primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů s výjimkou OS použita O'Brienova-Flemingova spotřební funkce ze skupiny podle Lana a DeMetse. Hranice hodnoty p bude stanovena na základě skutečného počtu pozorovaných událostí PFS. Pokud počet událostí PFS dosáhne při průběžné analýze a primární analýze 225 a 300, bude testován s jednostrannou hranicí hodnoty p 0,0096 a 0,0221. Informační frakce pro hranici hodnoty p při průběžné analýze hlavních sekundárních cílových parametrů míry CR podle IRC a celkové negativity MRD bude definována podílem účastníků, kteří mají v souboru pro analýzu ITT alespoň 9 měsíců sledování od náhodného zařazení.

Konečná analýza OS bude provedena, když bude pozorováno přibližně 248 událostí OS (přibližně 55 % celkové velikosti vzorku); předpokládá se, že to bude přibližně 4 roky po náhodném zařazení posledního účastníka. Pokud by pozorované události OS byly menší než původní předpoklad přibližně 248 po 5 letech od náhodného zařazení posledního účastníka, vyhrazuje si zadavatel možnost stanovit v té době konečnou uzávěrku dat pro analýzu OS. Odhadovaný medián OS je přibližně 35 měsíců pro rameno se standardní léčbou a 50 měsíců pro rameno s přípravkem Anitocabtagene Autoleucel. Očekává se, že celkem 248 událostí OS poskytne přibližně 80% sílu pro detekci HR 0,7. Očekává se, že v době průběžné analýzy a primární analýzy PFS dojde k přibližně 126 a 184 událostem OS v uvedeném pořadí. Při skupinové sekvenční analýze OS bude použita Haybittlova-Petova hranice s jednostrannou alfa 0,001 a 0,001 v době průběžné analýzy a primární analýzy PFS a hranice alfa při konečné analýze OS bude vypočtena na základě skutečného počtu pozorovaných příhod. Bez ohledu na statistickou významnost primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů při průběžné analýze a primární analýze PFS budou údaje o přežití vyhodnocovány popisně, aby podpořily požadavky na hodnocení rizik a přínosů v průběhu celého klinického hodnocení.