תאריך:
מס' בקשה מוסדית: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

שימו לב: המכתב מכיל מידע רפואי מזוהה.

בבקשה שמרו על סודיות רפואית.

לתשומת ליבו של:

דר., הרופא המטפל

בקופת החולים שם המרפאה

כתובת המרפאה

הנדון: **מר/גברת** ת"ז משתתפ/ת בניסוי קליני

לכבוד דר. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ברצוני לביא לתשומת ליבך שהמטופל המוזכר למעלה הסכים להשתתף במחקר EMN30/64007957MMY3003 במימונה של **רשת המיאלומה האירופית**. ניסוי קליני זה מתבצע בבית החולים שלנו תחת אחריותו של דר. [שם הרופא המחקרי].

כותרת הפרוטוקל:

**מחקר שלב 3 על שימוש בטקליסטמב בשילוב עם לנלידומיד, וטקליסטמב בלבד לעומת לנלידומיד בלבד, במטופלים שאובחנו לאחרונה במיאלומה נפוצה, בתור טיפול תחזוקה לאחר השתלת מח עצם עצמית (אוטולוגית)**

הטיפול המחקרי יהיה הנוגדן הבי-ספציפי החדש שנקרא טקליסטמב, בשילוב עם התרופה האימונומודולטורית (IMiD) לנלידומיד (Tec-Len; זרוע א'), או לנלידומיד בלבד (Len; זרוע ב'), או טקליסטמב בלבד (Tec; זרוע ג').

הרצת בטיחות תבוצע לפני הרנדומיזציה, בה כ-20 משתתפים יקבלו לפחות שני מחזורים של Tec-Len. אם לא יזוהו שום סימני בטיחות במהלך הרצת הבטיחות, החלק של הניסוי הכולל רנדומיזציה יתחיל.

המשתתפים יקבלו טיפול לפי הטבלה למטה. למחזורי הטיפול של כל אחת מהזרועות יש משך של 28 ימים. הטיפול יימשך שנתיים (כלומר 26 מחזורים).

טקליסטמב יינתן באופן תת-עורי לפי לוח-מינונים מבוסס משקל. הטיפול המחקרי לפי זרוע יינתן כפי שמסוכם מטה:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| הטיפול(מחזור של 28 ימים) | מחזור | לו"ז מינונים  |
| טקליסטמב SC(זרוע א' וזרוע ג')  | מחזור 1 | מנת מדרגה 1: 0.06 מ"ג / ק"ג ביום 1 |
|  מנת מדרגה 2: 0.3 מ"ג / ק"ג ביום 3 |
|  מנה טיפולית: 1.5 מ"ג / ק"ג ביום 8, 15 ו-22 |
| מחזור 2 | מחזור 2: מנה טיפולית: 1.5 מ"ג / ק"ג אחת לשבוע ביום 1, 8, 15 ו-22 |
| מחזור 3-6 | מחזור 3-6: מנה טיפולית: 3 מ"ג / ק"ג אחת לשבועיים ביום 1 ו-15 |
| מחזור 7-26\* | מחזור 7-26\*: מנה טיפולית: 3 מ"ג / ק"ג אחת ל-4 שבועות ביום 1  |
| לנלידומיד PO(זרוע א') | מחזור 2-4 | 10 מ"ג מדי יום למשך 28 יום  |
| מחזור 5-26 | 15 מ"ג מדי יום למשך 28 יום (במקרה של סבילות טובה) |
| לנלידומיד PO(זרוע ב') | מחזור 1-3 | 10 מ"ג מדי יום למשך 28 יום  |
| מחזור 4-26 | 15 מ"ג מדי יום למשך 28 יום (במקרה של סבילות טובה) |

\* משתתפים בזרוע א' המגיעים לנסיגה מוחלטת או טוב מכך לאחר 1 שנה של טיפול, יפסיקו ליטול טקליסטמב אך ימשיכו ליטול לנלידומיד למשך השנה השנייה.

הפציינט שלך ישתתף בטיפול [Tec-Len; זרוע א', או Len; זרוע ב', או Tec; זרוע ג'] של המחקר הזה.

המטרה העיקרית של המחקר הזה **היא להשוות את רמת היעילות של טקליסטמב בשילוב עם לנלידומיד** (Tec-Len; זרוע א') עם זו של מונותרפיה של לנלידומיד (Len; זרוע ב'), ואת רמת היעילות של מונותרפיה תחזוקתית של טקליסטמב (Tec; זרוע ג') לעומת זו של מונותרפיה של לנלידומיד (Len; זרוע ב') כטיפול תחזוקתי. נקודת הסיום העיקרית עבור מחקר זה תהיה PFS (הישרדות ללא התקדמות).

במהלך המחקר, המשתתפים יורשו להמשיך לקחת כל תרופת מרשם או תרופה ללא מרשם, אלא אם היא אסורה על ידי הפרוטוקול.

אנא מצא למטה רשימה של התרופות המותרות והאסורות. אם יש לך ספק לגבי תרופה מסוימת, בבקשה אל תהסס ליצור קשר עם הרופא המחקרי. זה מאוד יוערך אם תעדכן את הרופא המחקרי, באמצעות מספר הטלפון ליצירת קשר שלמטה, לגבי כל שינוי בתרופות שהפציינט שלך נוטל או במצב הבריאותי שלו.

* לא קיימת התווית נגד למתן כל תרופה או טיפול נוספים.

☒ קיימת התווית נגד למתן תרופות או טיפולים נוספים.

טקליסטמב

בהינתן שטקליסטמב פועל על ידי המרצת המערכת החיסונית האנדוגנית, קיים פוטנציאל לרעילות עבור רקמות ואיברים אחרים, על ידי הפעלתם של תאי מערכת החיסון באמצעות מנגנון דלקתי אפשרי. תופעות הלוואי האפשריות של מתן טקליסטמב באופן תת-עורי כוללות:

* תסמונת שחרור ציטוקינים (CRS): שימוש במנות מדרגה צפוי להפחית את השכיחות והחומרה של CRS. דיווחים על CRS התקבלו בעיקר לאחר מתן מנות המדרגה ומנת הטיפול הראשונה של טקליסטמב. כדי למזער את האפשרות לכל אינטראקציה פוטנציאלית בין טקליסטמב ולנלידומיד במהלך חלון הזמן שבו קיים הסיכון הגבוה ביותר ל-CRS, השימוש בלנלידומיד בזרוע א'; Tec-Len, יתחיל במחזור 2, יום 1. *הערה: ישנו סיכון להתרחשות של CRS* *במקרה של התחלה מחדש של מתן טקליסטמב לאחר הפוגה ארוכה במתן המנות.*
* תסמונת רעילות נוירולוגית (ICANS): זיהוי מוקדם של ICANS הוא קריטי עבור טיפול. יש להמליץ למשתתפים לפנות לרופא לקבלת הערכה רפואית במידה והם מבחינים בליקוי בתפקוד המוטורי (לדוג' חולשה), שינויים בקליטה החושית (לדוג' חוסר תחושה), או סימפטומים שמרמזים על אי-תקינות אפשרית של מערכת העצבים המרכזים, כגון כאבי ראש שהתחילו תוך כדי המחקר או שינויים במצב הנפשי.
* תגובה מערכתית למתן תרופה (sARRs): תגובת sARRs לא דווחה לעתים קרובות (>1%). תגובת sARRs עלולה להתרחש במקרה של התחלה מחדש של מתן טקליסטמב לאחר הפוגה ארוכה במתן המנות.
* ציטופניה: נויטרופניה ממושכת עלולה להעלות את הסיכון לזיהום. תרומבוציטופניה חמורה עלולה להעלות את הסיכון לדימום.
* היפוגמגלובולינמיה: הערה: תגובת המערכת החיסונית לחיסונים עלולה להיות מופחתת. מתן חיסונים הכוללים וירוסים חיים אסור למשך לפחות 4 שבועות לפני תחילת הטיפול, במהלך הטיפול, ולמשך 30 הימים שלאחר ביקור סוף הטיפול (EOT).
* זיהומים
* תגובה באזור ההזרקה
* אירועים חריגים הקשורים למערכת החיסונית (irAE)

לנלידומיד **תופעות הלוואי הבאות הן תופעות לוואי מאוד נפוצות (עלולות להשפיע על יותר מאדם אחד מתוך עשרה) של לנלידומיד:**

* נצפה מספר נמוך של תאי דם לבנים (נויטרופניה; מעלה את הסיכון לזיהום), מספר נמוך של טסיות דם (תרומבוציטופניה; סיכון מוגבר לחבלות או דימום), והדבר עלול לדרוש הפחתה או הפסקה של מינון הלנלידומיד שאתה מקבל.
* שלשול
* תשישות, חוסר אנרגיה
* מספר נמוך של תאי דם אדומים (אנמיה)
* עצירות
* התנפחות בידיים, כפות הרגליים, או הגפיים.
* פרכוסים או עוויתות בשרירים
* כאב: גב, עצמות, בטן ומפרקים
* בחילה
* חום
* זיהום בדרכי הנשימה העליונות, כולל האף, הסינוסים ו/או הגרון
* שיעול
* פריחה
* קשיי שינה
* קוצר נשימה
* סחרחורת
* ירידה בתיאבון / ירידה במשקל
* צמרמורת; רעידה או שקשוק
* זיהום בריאות
* ברונכיטיס – זיהום של דרכי האוויר התחתונות
* קרישי דם; יש להמליץ לפציינטים לפנות לקבלת טיפול רפואי אם הם חווים קוצר נשימה, כאב בחזה, או התנפחות של הזרועות או הרגליים.
	+ כאבים או התנפחות ברגליים, במיוחד ברגל התחתונה או בשרירי השוק, הנובעים מקרישי דם בוורידים של הרגל (פקקת של הוורידים העמוקים)
	+ כאבים פתאומיים בחזה או קושי בנשימה, הנובעים מקרישי דם בעורקים שמובילים אל הריאות (תסחיף ריאתי)
* הפרעת דימום
* רמת סוכר גבוהה בדם
* ריכוז סידן נמוך בדם
* דיכאון
* כאבי ראש
* חוסר תחושה / עקצוץ בכפות הידיים, כפות הרגליים או הגפיים (נוירופתיה)
* דימום מהאף
* דלקת בקיבה ו/או במעי.
* הקאה
* עקצוץ
* אי-ספיקת כליות (כולל אי-ספיקה אקוטית) – אי-ספיקה שגורמת להצטברות של חומרי פסולת בתוך הגוף.
* מחלה דמוית שפעת
* עור יבש
* ירידה ברמת האשלגן בדם
* הפרעות בכבד
* עיוות של חוש הטעם

דווח על תגובה אלרגית ועל תסמונת פירוק הגידול. תסמונת פירוק הגידול כוללת הפרעות באלקטרוליטים הנגרמות על ידי הרג מהיר של תאי סרטן בדם. יתכן שהתסמונת תופיע לאחר תחילת הטיפול בסרטן, ותוצאתה יכולה להיות נזק לכליות ובעיות לב כגון דופק בלתי תקין.

לנלידומיד פוגע בעוברים. יצרן התרופה מפעיל תכנית למניעת היריון עבור כל מטופל הנוטל את התרופה. רופא המחקר הסביר למטופל על התכנית. למידע נוסף אנא צור קשר עם רופא המחקר.

קיימות תופעות לוואי נוספות שנצפו במטופלים שנטלו לנלידומיד. אנא בקש מרופא המחקר מידע בנוגע לתופעות לוואי אלה.

**תרופות מותרות / אסורות**

יש לדווח לרופא המחקר על כל תרופה (לרבות תרופות מרשם, תרופות ללא מרשם ועירויים של מוצרי דם) שאינה כלולה בתרופות המחקר, וזאת לכל אורך המחקר החל מהחתימה על טופס ההסכמה מדעת ועד 30 יום לאחר המנה האחרונה של תרופת / תרופות המחקר או עד להתחלתו של טיפול מערכתי מאוחר יותר נגד מיאלומה, על פי המוקדם מבין השניים. הדבר כולל כל טיפול מקביל וכל תרופה שנעשה בה שימוש לטיפול או לתמיכה באירוע חריג (AE), אירוע חריג חמור (SAE) או מצב רפואי שדווח כחלק מההיסטוריה הרפואית. בנוסף, יש לדווח מיד על כל שינוי בטיפול שכבר נרשם (מינון שונה או משטר טיפולים שונה). המידע לדיווח כולל תיאור של סוג התרופה, משטר המינונים, דרך מתן, משך הטיפול והתוויה.

**תרופות מותרות**

על המשתתפים לקבל טיפול תומך מלא במהלך המחקר. להלן דוגמאות לטיפולים תומכים שניתן להשתמש בהם:

* טיפולים פליאטיביים (תומכים) סטנדרטיים (תרופות אנטיאמטיות; נוגדי שלשול; תרופות אנטיכולינרגיות; נוגדי עוויתות; תרופות מורידות חום; אנטיהיסטמין; משככי כאבים; אנטיביוטיקה ותרופות אנטי-מיקרוביאליות אחרות; חוסמי H2 או מעכבי משאבות פרוטונים; ותרופות אחרות שנועדו לטפל בסימפטומים או סימנים של מחלה).
* תמיכה בפקטור צמיחה, חומרים מעוררי אריתרופויטין ועירויים. יש להימנע מתמיכה בפקטור צמיחה במהלך תקופת מנות המדרגה, תוך כדי מנת הטיפול הראשונה בטקליסטמב, וכן במהלך אירועי CRS. יש לשקול G-CSF עבור נויטרופניה בדרגה 3 (חמורה) עם זיהום או חום, או עבור כל נויטרופניה בדרגה 4 (מסכנת חיים או מחייבת התערבות דחופה).
* טיפול מונע לתסמונת פירוק הגידול.
* מלבד חיסונים חיים מוחלשים, מותר לחסן על פי ההנחיות המקומיות (לרבות חיסון שנתי לשפעת וחיסון מומת נגד SARS-CoV-2). עם זאת, חלק מסוגי החיסונים (למשל חי או מוחלש) אינם מותרים במשתתפים בזרוע א' ובזרוע ג'. אם מתן החיסון נדרש, על הדבר לקרות רק ≥ 30 יום לאחר המנה האחרונה של טקליסטמב. שים לב:
	+ תגובות הנוגדנים לחיסונים עלולות להיות פחות מאופטימליות תוך כדי טיפול המחקר.
	+ לתגובות החריגות הצפויות לחיסונים (למשל חום) ול-CRS עשוי להיות מראה דומה.
* בסיבוכים זיהומיים שתועדו יש לטפל באנטיביוטיקה דרך הפה או לווריד או בחומרים נוגדי זיהום אחרים.
* טיפול מונע לזיהומים: השימוש באנטיביוטיקה כטיפול מונע מומלץ עקב פגיעותם של מטופלים עם מיאלומה נפוצה לזיהומים. הדבר כולל:
	+ מתן אנטיביוטיקה ותחליף אימונוגלובולין כטיפול מונע.
	+ טיפול מונע נגד פנאומוציסטיס קריני / ג'ירובצ'י פנאומוניה.
	+ טיפול מונע נגד הפעלה מחדש של הרפס זוסטר: כדי למנוע הפעלה מחדש של הרפס זוסטר, יש להמשיך את הטיפול המונע תוך כדי טיפול המחקר ולמשך 3 חודשים מתום טיפול המחקר. טיפול אנטי וירלי קביל כולל את אציקלוביר, פמציקלוביר או ואלציקלוביר.
* ניהול הפעלה מחדש של HBV: מותר לבצע טיפול אנטי וירלי ראשוני וטיפול מונע אנטי וירלי ראשוני.
* תרופות המשפיעות על מבנה העצם ועל מינרליזציה: מומלץ מאד לתת טיפול בביספוספונטים או בנוגדנים מונוקלונליים לכל משתתף עם ראיות להרס ליטי של עצם או עם אוסטאופניה. עדיף לתת ביספוספונטים מסחריים הניתנים דרך הווריד (פמידרונט וחומצה זולדרונית) למשתתפים על מחלת עצם אוסטאוליטית או אוסטאופנית הקשורה למיאלומה. על משתתפים המשתמשים בטיפול בביספוספונטים בזמן הכניסה למחקר להמשיך באותו טיפול. על משתתפים עם ראיות להרס ליטי של עצם או עם אוסטאופניה, שאינם משתמשים בביספוספונטים בזמן הרנדומיזציה, להתחיל עם ביספוספונט בהקדם האפשרי במהלך 6 עד 8 השבועות הראשונים של טיפול המחקר. אין להתחיל טיפול בביספוספונטים במהלך המחקר, אלא אם הוסכם עם רופא המחקר כי אין סימן להתקדמות המחלה.
* מניעת גסטריטיס הנגרמת על ידי סטרואידים: דקסמטזון וקורטיקוסטרואידים אחרים עלולים לגרום לגסטריטיס. מותר להשתמש בתרופות למניעת גסטריטיס (למשל מעכבי משאבות פרוטונים [אומפרזול או תרופה דומה], סוקרלפט או חוסמי H2 [פמוטידין או תרופה דומה]).
* מניעת פקקת ורידים עמוקים ותסחיף ריאתי: נמצא קשר בין תרופות מסוג IMiD לבין שכיחות מוגברת של פקקת ורידים עמוקים ותסחיף ריאתי. מומלץ שכל המשתתפים יטופלו באופן מונע באספירין או בהפרין עם משקל מולקולרי נמוך (LMWH). אנטגוניסטים לוויטמין K או מעכבי תרומבין ישירים הם אפשרות נוספת. עם זאת, השימוש בוורפרין במהלך מחזור 1 אסור, אלא אם לא קיימת אפשרות טיפולית אחרת.

**תרופות אסורות**

התרופות ברשימה להלן אסורות במהלך המחקר. יש להודיע לרופא המחקר על כל מתן של טיפול אסור.

* כל כימותרפיה, אימונותרפיה נגד סרטן (מלבד התרופות הכלולות במחקר זה) או טיפול ניסיוני.
* רדיותרפיה אסורה ככלל עבור כל המשתתפים בשלב הטיפול. עם זאת, רדיותרפיה כטיפול חירום עשויה להיות מותרת בתנאים הבאים:
	+ פלזמציטומות מדידות ברקמות רכות בקו ההתחלה לא יהיו בשדה הקרינה.
	+ היעדר התקדמות של המחלה.
	+ רדיותרפיה מקומית מותרת רק לבקרת כאב או לייצוב פגיעה נרחבת בעצם בסיכון גבוה לשבר פתולוגי או נזק לרקמות הסמוכות.
	+ ההקרנות לא יתרחשו מעבר לסוף מחזור 2 עבור אף משתתף. עבור משתתפים המקבלים טקליסטמב (זרוע א' וזרוע ג'), יש להימנע מהקרנות עד לאחר התקופה עם סיכון גבוה ל-CRS (למשל מנות המדרגה ומנת הטיפול הראשונה).
	+ עליך להיוועץ ברופא המחקר לפני המשך טיפול המחקר המערכתי.
* תרופות המשמשות להתוויות אחרות עם תכונות נוגדות מיאלומה (למשל IFN וקלריתרומיצין). כיוצא מהכלל, קלריתרומיצין שרושמים לתקופה של ≤ 14 יום לטיפול בזיהום שעבורו אין אלטרנטיבה טיפולית מותרת.
* יש להימנע מקורטיקוסטרואידים מערכתיים, מלבד מתן לצורך ניהול אירועים חריגים וכתרופה טרום טיפולית. ניתן לתת קורטיקוסטרואידים לצורך ניהול אירועים חריגים אם אין אפשרות טיפולית אחרת. משטר המינונים לא יעלה על מנה מצטברת של 140 מ"ג פרדניזון או תרופה דומה במשך 14 יום.
* יש להימנע ממדכאי חיסון אחרים אלא אם הם משמשים כטיפול מקדים או כתרופה לטיפול באירוע חריג (AE) (למשל CRS, ICANS).
* יש להימנע מנוגדי דלקת שאינם סטרואידים על מנת להפחית למינימום את הסיכון להחמרת מחלת כליות תת קלינית פוטנציאלית הקשורה למיאלומה.
* יש להימנע משימוש בעירוי תוך ורידי של חומר ניגוד על מנת למנוע מחלת כליה הקשורה למיאלומה. אם יש צורך במתן חומר ניגוד תוך ורידי, יש לנקוט באמצי זהירות מתאימים כמו הידרציה.
* יש להימנע משימוש במדבקות מלעוריות באתר הזריקה.
* יש לנקוט בזהירות בעת שימוש בסובסטרטים מסוג CYP450 עם אינדקס טיפולי צר במהלך 48 השעות הראשונות לאחר מתן מנות המדרגה ומנת הטיפול הראשונה של טקליסטמב, וכן במהלך כל אירוע CRS.
* אסור להשתמש בוורפרין במהלך מחזור 1 בזרוע א' ובזרוע ג', אלא אם אין אפשרות טיפולית אחרת. במשתתפים שאינם יכולים לעבור לנוגד קרישה אחר ואשר חווים CRS, יש לנטר בקפידה מדדי קרישה במהלך אירוע CRS עד אשר תסמיני ה-CRS נפתרים.
* שימוש במקביל בחומרים מעוררי אריתרופויטין או בטיפולים המכילים אסטרוגן יחד עם לנלידומיד עלול להגביר את הסיכון לפקקת. אם הן נדרשות במקביל לטיפול עם לנלידומיד, יש להשתמש בתרופות אלה באופן זהיר, ויש לנטר את המשתתף לאיתור אירועי תסחיף פוטנציאליים.
* שימוש במקביל בדיגוקסין עלול להגביר את רמות הדיגוקסין בפלזמה. אם יש בכך צורך במקביל לטיפול בלנלידומיד, יש לנטר את רמות הדיגוקסין בדם בהתאם לשיקול דעת קליני ועל בסיס הנוהג הקליני הסטנדרטי במטופלים המקבלים תרופה זו תוך כדי מתן לנלידומיד.

***הערה:*** *עקב הסיכון המוגבר לתסחיף ורידי במטופלים עם מיאלומה נפוצה הנוטלים לנלידומיד כחלק מטיפול משולב, לא מומלץ להשתמש בגלולות משולבות למניעת היריון. אם מטופלת משתמשת בהווה בגלולות משולבות למניעת היריון, עליה לעבור לאחד מאמצעי המניעה המומלצים שרופא המחקר סיפר לה עליהם. הסיכון לתסחיף ורידי ממשיך 4 עד 6 שבועות לאחר הפסקת השימוש בגלולות המשולבות למניעת היריון. יעילותם של סטרואידים למניעת היריון עלולה לפחות בטיפול משולב עם דקסמטזון.*

אם דרוש לך מידע נוסף, או במקרה שהמטופל מדווח על אירוע חריג / תופעת לוואי תוך כדי השתתפותו בניסוי או לאחר שסיים את השתתפותו, אנא צור עמי קשר בטלפון: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ או באי-מייל: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

תודה על שיתוף הפעולה.

בברכה,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

שם הרופא מחלקה בית חולים חתימה