

Miejsce prowadzenia badania: Klinika Oddział Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w SPSK Nr 1 w Lublinie  
Numer protokołu: 54767414MMY3019  
Data sporządzenia / aktualizacji: 18.01.2019

Otwarcie ośrodka: 18.01.2019

SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1  
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin  
KLINIKA HEMATOONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU  
ODDZIAŁ HEMATOONKOLOGII, TRANSPLANTACJI SZPIKU I CHEMIOTERAPII  
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Tel 81 53-454-68  
Lecznictwo Szpitalne-Regon 431029234-00027  
Kod resortowy I-000000018581/V-01/VII-044/VIII-4070

Załącznik Nr 3 do Regulaminu  
Prowadzenia Badań Klinicznych  
w SPSK Nr 1 w Lublinie

1.	Tytuł badania klinicznego	<b>Badanie fazy 3 porównujące schemat leczenia daratumumab, VELCADE (bortezomib), lenalidomid i deksametazon (D-VRd) ze schematem leczenia VELCADE, lenalidomid i deksametazon (VRd) u pacjentów z nieleczonym szpiczakiem mnogim, dla których transplantacja komórek hematopoetycznych nie jest planowana jako pierwsza linia terapii.</b>
2.	Imię i nazwisko, nazwa albo firma sponsora albo dane identyfikacyjne przedstawiciela sponsora	Sponsor badania: Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia Dane podmiotu reprezentującego Sponsora: Janssen-Cilag Polska sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa, zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m. st. Warszawy w Warszawie, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, pod numerem KRS 0000143626, NIP 522-26-65-719 Pani Magdalena Juszczyk – Kierownik Projektu ( e-mail: mjuszczy2@its.jnj.com , tel. +48 662 990 606) – w kwestiach operacyjnych związanych z Protokołem Badania, Pani Dorota Kazimierczak – Contract Manager (e-mail: dkazimie@its.jnj.com, tel. 660746070) w kwestiach związanych z negocjowaniem warunków prawno-finansowych umowy o badanie kliniczne
3.	Dane identyfikacyjne koordynatora badania lub badacza, w tym czy prowadzi on równolegle inne badania kliniczne lub zamierza je prowadzić	Dr. n. med. Wojciech Legieć
4.	Skład zespołu badawczego	Wojciech Legieć - PI Adam Walter-Croneck - SI Waldemar Tomczak – SI Michał Mielnik – SI, DM Piotr Klimek – technik laboratoryjny Anna Augustyniak – SN Monika Serwatka - SN Witold Krupski – radiolog Jolanta Chorezińska – farmaceuta Mendel Lucyna - farmaceuta
5.	Data rozpoczęcia badania klinicznego i przewidywany czas jego trwania	<b>18 Styczeń 2019 – do marca 2020</b>
6.	Przewidywana liczba uczestników badania klinicznego i kryteria ich rekrutacji	<b>4 chorych, kryteria włączenia: poniżej</b>

102

SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1  
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin  
KLINIKA HEMATOONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU  
ODDZIAŁ HEMATOONKOLOGII, TRANSPLANTACJI SZPIKU I CHEMIOTERAPII  
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Tel 81 53-454-68  
Lecznictwo Szpitalne-Region 431029234-00027  
Kod resortowy I-00000018581/V-01/VII-044/VIII-4070

### Kryteria włączenia

Każdy potencjalny uczestnik musi spełnić wszystkie następujące kryteria, aby zakwalifikować się do udziału w badaniu:

1. Nowe rozpoznanie choroby i wykluczenie jako kandydata do leczenia chemioterapią w wysokich dawkach wspomaganą przeszczepieniem komórek macierzystych (SCT) z następujących przyczyn:

• Wiek  $\geq 65$  lat lub

• 18-65 lat z obecnością choroby/chorób współistniejącej/-ych, która/-e może/mogą negatywnie wpływać na tolerancję chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganą SCT lub odmowa przyjęcia chemioterapii w wysokich dawkach z SCT jako leczenia początkowego.

2. Rozpoznanie szpiczaka mnogiego udokumentowane zgodnie z kryteriami IMWG: Plazmocyty monoklonalne w szpiku kostnym  $\geq 10\%$  lub stwierdzony na podstawie biopsji pozaszpikowy guz plazmocytowy oraz udokumentowany szpiczak mnogi spełniający co najmniej jedno z kryteriów CRAB (*calcium* - wapń, *renal* - niewydolność nerek, *anemia* - niedokrwistość, *bone* - zmiany kostne) lub kryteriów biomarkerów nowotworowych:

Kryteria CRAB:

1. Hiperkalcemia: stężenie wapnia w surowicy  $>0,25$  mmol/l ( $>1$  mg/dl) powyżej górnej granicy normy (GGN) lub  $>2,75$  mmol/l ( $>11$  mg/dl)
2. Niewydolność nerek: klirens kreatyniny  $<40$  ml/min. lub kreatynina w surowicy  $>177$   $\mu$ mol/l ( $>2$  mg/dl)
3. Niedokrwistość: stężenie hemoglobiny  $>2$  g/dl poniżej dolnej granicy normy (DGN) lub  $<10$  g/dl
4. Zmiany kostne: jedna lub więcej zmian osteolitycznych w badaniu radiograficznym szkieletu, tomografii komputerowej (TK) lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-TK

Biomarkery nowotworowe:

- a) Odsetek plazmocytów klonalnych w szpiku kostnym  $\geq 60\%$
- b) Stosunek zajętych : niezajętych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (FLC)  $\geq 100$
- c) Więcej niż 1 zmiana ogniskowa w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (RM)

3. Obecność choroby mierzalnej, na podstawie oceny laboratorium centralnego, definiowanej na podstawie dowolnego z poniższych kryteriów:

- Szpiczak mnogi IgG, IgA, IgM, IgD lub IgE: Stężenie białka monoklonalnego w surowicy (białko M)  $\geq 1,0$  g/dl lub stężenie białka M w moczu  $\geq 200$  mg/24 godz.; lub JNJ-54767414 (Daratumumab) Protokół badania klinicznego 54767414MMY3019 Amendment 1
- Szpiczak mnogi typu choroby łańcuchów lekkich bez choroby mierzalnej w surowicy lub moczu: FLC Ig w surowicy  $\geq 10$  mg/dl i nieprawidłowy stosunek FLC Ig kappa/lambda w surowicy.

4. Stan sprawności według klasyfikacji ECOG 0, 1 lub 2 (Załącznik nr 7 [10.7])

5. Wyniki badań laboratoryjnych, które spełniają poniższe kryteria w fazie przesiewowej:

- a) stężenie hemoglobiny 7,5 g/dl ( $\geq 5$  mmol/l) (bez wcześniejszej transfuzji czerwonych krwinek w okresie 7 dni przed badaniem laboratoryjnym; dozwolone jest stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny);
- b) całkowita liczba neutrofilii (ANC)  $1,0 \times 10^9/l$  (dozwolone jest podawanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów [G-CSF]);
- c) płytki krwi  $70 \times 10^9/l$  u pacjentów, u których  $<50\%$  komórek jądrzastych szpiku stanowią plazmocyty; w innych przypadkach poziom płytek krwi  $>50 \times 10^9/l$  (transfuzje w okresie 7 dni są niedozwolone);
- d) aminotransferaza asparaginianowa (AST)  $\leq 2,5 \times$  GGN;
- e) aminotransferaza alaninowa (ALT)  $\leq 2,5 \times$  GGN;
- f) bilirubina całkowita  $<1,5 \times$  GGN oprócz pacjentów z wrodzoną bilirubinemią, np. zespołem Gilberta (bilirubina bezpośrednia  $\leq 2,0 \times$  GGN);
- h) skorygowane stężenie wapnia w surowicy  $\leq 13,5$  mg/dl ( $\leq 3,4$  mM/l); lub wolny wapń zjonizowany  $\leq 6,5$  mg/dl ( $\leq 1,6$  mM/l) (Załącznik nr 10 [sekcja 10.10])

g) szacowany klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  ml/min. Klirens kreatyniny można wyliczyć według wzoru Cockcrofta-Gaulta (Załącznik nr 8 [sekcja 10.8]); lub eGFR (MDRD; Załącznik 9 [sekcja 10.9]), lub formuły CKD-EPI lub u pacjentów z nadwagą bądź niedowagą klirens kreatyniny można zmierzyć z dobowej zbiórki moczu za pomocą wzoru podanego w Załączniku 8 [sekcja 10.8])

Uwaga: W przypadku kryteriów 6-11 stosowanie antykoncepcji (metod zapobiegania ciąży) przez mężczyzn i kobiety musi być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi dopuszczalnych metod antykoncepcji dla osób biorących udział w badaniach klinicznych. Standardowe wskaźniki nieplanowanych poczęg podczas stosowania metod antykoncepcji mogą różnić się od tych, które dotyczą stosowania w sposób regularny i prawidłowy. Stosowanie antykoncepcji powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod zapobiegania ciąży przez uczestników badań klinicznych.

6. Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą zobowiązać się do całkowitej wstrzeźliwości od heteroseksualnych stosunków płciowych lub do stosowania 2 skutecznych metod zapobiegania ciąży jednocześnie podczas fazy leczenia, podczas wszelkich przerw w dawkowaniu leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki dowolnego składnika schematu leczenia. Abstynencja seksualna jest traktowana jako wysoce skuteczna metoda zapobiegania ciąży tylko w przypadku, gdy jest definiowana jako powstrzymanie się od heteroseksualnych stosunków płciowych podczas całego okresu występowania ryzyka związanego z lekiem badanym. Zapobieganie ciąży musi obejmować jedną metodę o wysokiej skuteczności (podwiązanie jajowodów, wkładka wewnątrzmaciczna, środki hormonalne [tabletki, zastrzyki lub plastry antykoncepcyjne, krążki dopochwowe lub implanty] lub partner po wazektomii) i jedną dodatkową skuteczną metodę (lateksowa lub syntetyczna prezerwatywa dla mężczyzn, diafragma lub kapturek naszyjkowy). Stosowanie antykoncepcji należy rozpocząć 4 tygodnie przed rozpoczęciem dawkowania. Skuteczna antykoncepcja jest wskazana nawet w przypadku niepłodności w wywiadzie, chyba że jest ona skutkiem histerektomii lub obustronnego usunięcia jajników (Załącznik nr 5 [10.5]).

7. W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę należy uzyskać 2 ujemne wyniki testów ciążyowych z surowicy lub moczu w Fazie przesiewowej: pierwszy w okresie 10-14 dni przed podaniem leku i drugi w okresie 24 godzin przed podaniem leku. Wymogi dotyczące Fazy leczenia podano w sekcji 5.3.

8. Pacjentka musi zgodzić się nie być dawczynią komórek jajowych (oocytów) dla potrzeb wspomaganego rozrodu, w trakcie badania oraz przez okres 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki dowolnego składnika schematu leczenia.

9. Pacjenci zdolni do poczęcia dziecka, którzy są aktywni seksualnie z kobietami zdolnymi do zajścia w ciążę, muszą zawsze używać prezerwatyw z lateksu lub syntetycznych

SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1  
KLINIKA HEMATONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU  
ODZIAŁ HEMATONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU (HEMATOLOGIA)  
ul. Szasza 16, 20-081 Lublin  
ul. Szasza 11, 20-081 Lublin, Tel 81 53-454-68  
Lecznictwo Szpitalne Rejon 431029.25-00027  
Kod resortowy 1-900000018581 V-01 VII-044 VIII-4070

- podczas badania oraz przez okres 3 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu (nawet jeżeli przeszli skuteczną wazektomię).
10. Pacjentom zdolnym do poczęcia dziecka nie wolno oddawać nasienia podczas udziału w badaniu oraz przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczenia w badaniu.
11. Pacjent/pacjentka bądź jego/jej prawny opiekun musi wyrazić zgodę na udział w badaniu, potwierdzając, że pacjent/pacjentka rozumie cel badania i procedury wymagane w badaniu i jest chętny/a do uczestniczenia w badaniu.
12. Pacjent/ pacjentka musi być w stanie przestrzegać wszelkie zakazy i ograniczenia określone w protokole badania.

### Kryteria wyłączenia

Każdy potencjalny pacjent, który spełnia dowolne z poniższych kryteriów zostanie wykluczony z udziału w badaniu:

1. Indeks frailty (FI)  $\geq 2$  według skali oceny szpiczaka u osób starszych (Myeloma Geriatric Assessment).
2. Wcześniejsze leczenie w kierunku szpiczaka mnogiego, poza krótkim cyklem leczenia kortykosteroidami (w dawce nieprzekraczającej 40 mg deksametazonu lub jego odpowiednika dziennie przez maksymalnie 4 dni, łącznie 160 mg deksametazonu lub jego odpowiednika).
3. Przebyte lub współistniejący nowotwór złośliwy (poza szpiczakiem mnogim) w okresie 5 lat przed dniem randomizacji (wyjątki: odpowiednio leczony rak kołczystokomórkowy lub podstawnokomórkowy skóry, rak szyjki macicy lub piersi, bądź inna zmiana nieinwazyjna, która w ocenie badacza, z jaką zgadza się monitor medyczny sponsora, została uznana za wyleczoną z minimalnym ryzykiem nawrotu w okresie 3 lat).
4. Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny stopnia 2 lub wyższego według definicji wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Krajowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI CTCAE) wersja 5.
5. Radioterapia w okresie 14 dni przed randomizacją.
6. Plazmafereza w okresie 28 dni przed randomizacją.
7. Kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu szpiczaka mnogiego.
8. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) <50% przewidzianej wartości należnej. (Test FEV1 jest wymagany w przypadku pacjentów z podejrzeniem POChP).  
NJ-54767414 (Daratumumab) Protokół badania klinicznego 54767414MMY3019 Amendment 1  
Data zatwierdzenia: 10Sep2018
9. Przewlekła astma o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w okresie ostatnich 2 lat (zob. Załącznik nr 11 [sekcja 10.11]) lub obecna niekontrolowana astma dowolnej klasyfikacji. (Pacjenci z kontrolowaną astmą przerywaną lub kontrolowaną przewlekłą astmą o łagodnym nasileniu mogą wziąć udział w badaniu).
10. Którekolwiek z poniższych:
  - a. Stwierdzona obecność przeciwciał ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).
  - b. Stwierdzona obecność przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV; definiowana jako dodatni wynik badania w kierunku antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg]). Pacjenci po ustąpieniu zakażenia (tj. pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV [anty-HBc] i/lub przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV [anty-HBs]) muszą zostać poddani badaniu przesiewowemu metodą real-time PCR mierzącemu poziom DNA wirusa HBV. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu PCR zostaną wykluczeni. WYJĄTEK: Pacjenci z wynikiem badania serologicznego wskazującego na przebyte szczepienie przeciwko HBV (dodatni wynik anty-HBs jako jedyny marker serologiczny) ORAZ wcześniejszym szczepieniem przeciwko HBV w wywiadzie nie muszą poddawać się testowi PCR w kierunku DNA HBV.
  - c. Stwierdzona obecność przeciwciał wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV; dodatni wynik badania na obecność przeciwciał wirusowego zapalenia wątroby typu C lub oznaczenia ilościowego RNA wirusa HCV), z wyjątkiem utrwalonej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) definiowanej jako brak wirerii co najmniej 12 tygodni po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego.
11. Współistniejący/-a problem psychiatryczny lub zdrowotny lub choroba (np. ogólnoustrojowa amyloidoza, POEMS, czynne zakażenie ogólnoustrojowe, niekontrolowana cukrzyca, ostra rozlana naciekowa choroba płuc), który/-a może zakłócać procedury w badaniu lub jego wyniki bądź który/-a zdaniem badacza/ współbadacza mógłby/mogłaby stanowić zagrożenie dla pacjenta w razie jego włączenia do badania.
12. Obecność klinicznie istotnej choroby serca, w tym:
  - \* Zawału mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed podpisaniem formularza świadomej zgody lub niestabilna bądź niekontrolowana choroba/problem zdrowotny związana/-y z czynnością serca lub mająca/-y na nią wpływ (np. niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność serca klasy III-IV według NYHA;

	<p style="text-align: center;">SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 ul. Staszica 11, 20-081 Lublin KLINIKA HEMATOONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPKU ODDZIAŁ HEMATOONKOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPKU ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Tel 81 53-454-68 Lecznictwo Szpitalne-Region 431029234-00027 Kod resortowy 1-000000018581 V-01 VII-044 VIII-4070</p>	<p>Załącznik 18 [sekcja 10.18]).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowanej arytmii serca lub klinicznie istotnego nieprawidłowego zapisu EKG</li> <li>Wyniku 12-odprowadzeniowego EKG wykonanego w fazie przesiewowej z wyjściowym odstępem QT skorygowanym zgodnie ze wzorem Fredericia (QTcF) &gt; 470 milisek.</li> </ul> <p>13. Przyjęcie silnego induktora CYP3A4 w ciągu 5 okresów półtrwania przed randomizacją 17 14. Alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja boru lub mannitolu, kortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych lub białek ludzkich bądź zastosowanych w nich substancji pomocniczych (zob. Broszura badacza) lub wrażliwość na produkty pochodzące od ssaków, bądź lenalidomid.</p>
7.	informacja o prawach i obowiązkach uczestnika badania klinicznego	Dr. n. med. Wojciech Legieć
8.	wskazanie osoby, z którą można kontaktować się w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat badania klinicznego i zgłaszania ewentualnych szkód powstałych w związku z uczestnictwem w badaniu klinicznym	Dr n, med. Wojciech Legieć
9.	wskazanie źródeł finansowania leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym	Zgodnie z obowiązującymi przepisami
10.	informacja o wydaniu przez ministra właściwego ds. zdrowia decyzji o zawieszeniu badania klinicznego lub cofnięciu pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego lub przerwaniu badania klinicznego przez sponsora, jeżeli miało miejsce	Nie dotyczy
11.	informacja o zakończeniu badania klinicznego, jeżeli badanie zostało zakończone	Nie dotyczy

Podpis/pieczętka osoby wypełniającej formularz:

Dr n. med. Wojciech Legieć  
specjalista hematologii  
transplantologii klinicznej  
i chorób wewnętrznych  
tel. 502074194, ZUS 4731204

Podpis/pieczętka głównego badacza:

Dr n. med. Wojciech Legieć  
specjalista hematologii  
transplantologii klinicznej  
i chorób wewnętrznych  
tel. 502074194, ZUS 4731204

Konieczność składania powyższej informacji wynika z Zalecenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2010 roku. Za złożenie informacji odpowiedzialny jest Główny Badacz lub osoba przez niego upoważniona. Kompletna informacja powinna zostać złożona w zamkniętej kopercie do Koordynatora badań klinicznych w terminie do 3 dni po rozpoczęciu badania. W przypadku zmiany podanych informacji należy złożyć aktualizację w terminie 3 dni od jej zaistnienia. Proszę nie zmieniać formy składanej informacji i opisów w tabelach. Formularz obowiązuje od 1 lipca 2014 roku.