

pos. 289

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

miejsce prowadzenia badania:      Klinika      Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku      SPSK Nr 1 w Lublinie  
numer protokołu:      AC220-007  
data sporządzenia / aktualizacji: 31.01.2017

1.	tytuł badania klinicznego	Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, badanie fazy 3, oceniające Quizartinib (AC220) stosowany w monoterapii w porównaniu z chemioterapią ratunkową u pacjentów z FLT3-ITD-dodatnią ostrą białaczką szpikową (AML) wykazującą oporność lub nawrót po leczeniu pierwszego rzutu z konsolidacją przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT) lub bez takiej konsolidacji
2.	imię i nazwisko, nazwa albo firma sponsora albo dane identyfikacyjne przedstawiciela sponsora	Sponsor: Daiichi Sankyo, Inc. 399 Thornall Street, Edison, NJ 08837, USA  CRO: Argint International Clinical Research & Development Services Kft. Bölöni György u. 22, 1021 Budapeszt, Węgry
3.	dane identyfikacyjne koordynatora badania lub badacza, w tym czy prowadzi on równoległe inne badania kliniczne lub zamierza je prowadzić	Dr hab. Marek Hus Dr Olga Jankowska-Lęcka
4.	skład zespołu badawczego	Dr hab. Marek Hus Tomasz Gromek Olga Jankowska-Lęcka Piotr Klimek Krystyna Piotrowska
5.	data rozpoczęcia badania klinicznego i przewidywany czas jego trwania	Data rozpoczęcia badania w ośrodku: 26.01.2017 przewidywany czas trwania badania: 22 miesiące
6.	przewidywana liczba uczestników badania klinicznego i kryteria ich rekrutacji	2-3  Kryteria włączenia: Aby móc uczestniczyć w niniejszym badaniu, kandydaci muszą spełniać następujące kryteria podczas oceny przesiewowej lub w innych zdefiniowanych punktach w czasie:  1. Wyrażenie pisemnej świadomej zgody w formie zatwierdzonej przez niezależną Komisję Bioetyczną (KB), w której sformułowania dotyczące zachowania prywatności są zgodne z przepisami krajowymi (np. zgodne z przepisami HIPAA w przypadku ośrodków zlokalizowanych w USA), przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem, w tym przed odstawieniem niedozwolonych leków, jeżeli jest to konieczne. 2. Wiek $\geq 18$ lat lub minimalny wiek, w którym osiąga się pełnoletność (w zależności od tego, który jest wyższy) w dniu podpisywania świadomej zgody. 3. Udokumentowana w badaniu morfologicznym pierwotna AML lub AML wtórna do

zespołu mielodysplastycznego (MDS), jak zdefiniowano w kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia, według oceny histopatologicznej w ośrodku badawczym.

4. AML wykazująca po raz pierwszy nawrót (po okresie remisji trwającym 6 miesięcy lub krócej) lub oporność po wcześniejszej terapii z przeprowadzeniem lub bez HSCT. Terapia indukcyjna musiała obejmować co najmniej 1 cykl bloku indukującego remisję zawierającego pochodną antracykliny/mitoksantron w standardowej dawce.

Oporność zdefiniowano jako jedno z poniższych:

- po 1 cyklu - redukcję liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym o mniej niż 50% i niemożność osiągnięcia CR, CRp lub CRi;
- po 2 cyklach - niemożliwość osiągnięcia CR, CRp lub CRi.

Pierwszy nawrót (po okresie remisji trwającym 6 miesięcy lub krócej) zdefiniowano jako jedno z poniższych:

- osiągnięcie CR, CRi lub CRp, jak zdefiniowano w kryteriach Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2003 r., po początkowej terapii AML z konsolidacją lub podtrzymaniem remisji lub bez, a także z HSCT lub bez;
- czas utrzymywania się CR, CRi lub CRp jest mierzony od daty oceny szpiku kostnego potwierdzającej odpowiedź na leczenie lub daty przeszczepu allogenicznego do daty oceny szpiku kostnego stwierdzającej nawrót lub pojawienia się komórek blastycznych we krwi obwodowej.

5. Obecność mutacji aktywującej FLT3-ITD w szpiku kostnym lub we krwi obwodowej (stosunek alleli, określony przez centralne laboratorium, z punktem odcięcia na poziomie  $\geq 8\%$  FLT3-ITD/całkowity FLT3). Jeśli do centralnego laboratorium przesłano próbkę do badania FLT3-ITD, lecz pacjent wymaga leczenia AML przed udostępnieniem przez centralne laboratorium wyników oznaczenia FLT3-ITD, do celów randomizacji dopuszczalny może być wynik badania wykonanego w lokalnym laboratorium, po uprzedniej konsultacji z Monitorem ds. Medycznych.

6. Spełnienie kryteriów kwalifikujących do uprzednio wybranej chemioterapii ratunkowej, według oceny Badacza.

7. Ocena punktowa stanu sprawności wg ECOG wynosząca 0-2.

8. Odstawienie wcześniejszej terapii AML przed rozpoczęciem leczenia badanego (z wyjątkiem pochodnych hydroksymocznika lub innych leków mających na celu kontrolę leukocytozy), na co najmniej 2 tygodnie w przypadku leków cytotoksycznych lub na co najmniej 5 okresów półtrwania w przypadku leków niecytotoksycznych.

9. Stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  górna granica normy (GGN) lub współczynnik przesączania kłębuszkowego  $>25$  ml/min, obliczony na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta.

10. Stężenia potasu, magnezu i wapnia w surowicy (stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem hypoalbuminemii) mieszczące się w granicach instytucjonalnych wartości prawidłowych. Pacjenci, których stężenia elektrolitów przekraczają zakres norm



będą kwalifikować się do udziału w badaniu, jeśli wartości te będą poprawne podczas ponownego badania po podaniu koniecznej suplementacji.

11. Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ .
12. Stężenie transaminazy asparaginianowej (AST) i/lub transaminazy alaninowej (ALT) w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ .

**Kryteria wyłączenia:**

Kandydaci będą wykluczeni z udziału w badaniu w przypadku spełnienia któregośkolwiek z następujących kryteriów podczas oceny przesiewowej lub w innych zdefiniowanych punktach w czasie:

1. Ostra białaczka promielocytowa (AML podtyp M3).
2. AML wtórna do wcześniejszej chemioterapii stosowanej z powodu innej choroby nowotworowej, z wyjątkiem AML wtórnej do wcześniejszego MDS.
3. Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, chyba że kandydat do udziału w badaniu jest wolny od objawów choroby od co najmniej 5 lat.
  - Do badania będą kwalifikować się pacjenci z leczonym nieczerniakowym rakiem skóry, rakiem in situ lub śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, niezależnie do czasu bez objawów choroby, o ile ukończyli definitywne leczenie.
  - Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, bez objawów nawrotowej lub postępującej choroby, będą kwalifikować się do udziału, jeśli rozpoczęli już terapię hormonalną bądź jeśli guz został usunięty chirurgicznie lub był leczony definitywną radioterapią.
4. Utrzymujące się, istotne klinicznie niehematologiczne działania toksyczne wcześniejszej terapii AML stopnia  $>I$ .
5. Istotna klinicznie choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub GVHD wymagająca rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia w ciągu 21 dni i/lub utrzymujące się bądź istotne klinicznie niehematologiczne działania toksyczne związane z HSCT stopnia  $>I$ .
6. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu AML występujące w wywiadzie lub obecnie.
7. Znaczące klinicznie zaburzenia krzepnięcia krwi, takie jak zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.
8. Wcześniejsze leczenie preparatem Quizartinib lub udział we wcześniejszym badaniu klinicznym tego preparatu.
9. Wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na FLT3, w tym leczenie sorafenibem lub

eksperymentalnymi inhibitorami FLT3 (z wyjątkiem inhibitora multikinazy, midostaurinu).

10. Poważny zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed wizytą przesiewową.

11. Radioterapia w okresie 4 tygodni przed wizytą przesiewową.

12. Niekontrolowana lub istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym:

odstęp QTcF >450 ms (średnia z potrójnego badania);

bradykardia na poziomie poniżej 50 bpm (na podstawie centralnego odczytu), chyba że pacjent ma wszczepiony rozrusznik serca;

rozpoznanie lub podejrzenie zespołu wydłużonego odstępu QT lub potwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym;

klinicznie istotna arytmia komorowa w wywiadzie, obejmująca częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub częstoskurcz typu torsade de pointes;

blok przedsionkowo-komorowy serca II lub III stopnia w wywiadzie. Do udziału w badaniu mogą kwalifikować się pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym w wywiadzie, jeśli aktualnie posiadają rozrusznik serca i nie stwierdzono u nich omdleń ani znaczącej klinicznie arytmii podczas stosowania rozrusznika serca;

zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;

niekontrolowana dusznica bolesna w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;

zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);

frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)  $\leq$  5% bądź równa lub mniejsza niż instytucjonalna dolna granica normy;

niewyrównane nadciśnienie tętnicze;

całkowity blok lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa.

13. Aktywna postać zakażenia, niedostatecznie kontrolowanego za pomocą terapii przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i/lub przeciwwirusowej.

14. Potwierdzone zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności lub aktywna postać wirusowego zapalenia wątroby typu B lub typu C bądź innej znaczącej klinicznie choroby wątroby.

15. Brak zgody na otrzymywanie wlewów z preparatów krwi zgodnie z protokołem.

16. W przypadku mężczyzn, których partnerki seksualne są kobietami w wieku rozrodczym, odmowa lub niemożność stosowania przez mężczyznę lub kobietę wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej przez cały okres badanego leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Uczestnicy płci męskiej nie mogą zamrażać lub być dawcami nasienia przez cały okres trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej oraz przez 105 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

17. W przypadku aktywnych płciowo kobiet w wieku rozrodczym w związkach heteroseksualnych, odmowa lub niemożność stosowania wysoce skutecznej metody




		<p>antykoniecznej przez cały okres badanego leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po jego zakończeniu. Dodatkowo, w przypadku kobiet zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii, odmowa przestrzegania ograniczeń zdefiniowanych w odpowiednich lokalnie ustanowionych wytycznych i lokalnie zatwierdzonej etykiecie (informacji o leku, Charakterystyce Produktu Leczniczego lub ulotce produktu obowiązującej w USA) od wytwórcy i ulotce informacyjnej dla pacjenta (dołączonej do opakowania leku), zgodnie z instrukcjami Badacza.</p> <p><input type="checkbox"/> Kobiety w wieku pomenopauzalnym (co najmniej 2 lata bez występowania miesiączki) lub po zabiegu sterylizacji chirurgicznej (co najmniej 1 miesiąc przed badaniem) nie są traktowane jako kobiety w wieku rozrodczym.</p> <p><input type="checkbox"/> Wysoce skuteczne metody antykoncepcji to: metody hormonalne związane z zahamowaniem owulacji, wkładka wewnątrzmaciczna; sterylizacja chirurgiczna (w tym wazektomia partnera) lub abstynencja seksualna, jeśli jest to preferowany i normalnie stosowany styl życia pacjenta.</p> <p><input type="checkbox"/> Uczestniczki płci żeńskiej nie mogą być dawczyniami komórek jajowych, ani pobierać ich na swój własny użytek, przez cały okres leczenia badanego, począwszy od wizyty przesiewowej oraz przez 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>18. Ciąża</p> <p>19. Uczestniczki płci żeńskiej muszą zobowiązać się do niekarmienia piersią przez cały okres trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej oraz przez 25 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>20. Stan medyczny, poważna choroba towarzysząca lub inne okoliczności, które w ocenie Badacza mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa uczestnika badania lub mogą uniemożliwić realizację celów badania.</p> <p>21. Dotyczy tylko pacjentów w Wielkiej Brytanii: odmowa zgody na poinformowanie lekarza pierwszego kontaktu o udziale w badaniu.</p>
7.	informacja o prawach i obowiązkach uczestnika badania klinicznego	Informacje zawarte w świadomej zgodzie pacjenta
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	Joanna Szajewska tel. +48 507 777 161
9.	wskazanie źródeł finansowania leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym	Trójstronna zgoda na prowadzenie badania klinicznego
10.	informacja o wydaniu przez ministra właściwego ds. zdrowia decyzji o zawieszeniu badania klinicznego lub cofnięciu pozwolenia na prowadzenie badania	Zgoda Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych UR/DBL/D/001/2017

	klinicznego lub przerwaniu badania klinicznego przez sponsora, jeżeli miało miejsce	
11.	informacja o zakończeniu badania klinicznego, jeżeli badanie zostało zakończone	Badanie nie zostało zakończone

Podpis/pieczętka osoby wypełniającej formularz:

Podpis/pieczętka głównego badacza:

Instytut Hematologii  
i Onkologii  
Dzielnica Hematologii,  
Transfuzjologii i Chemioterapii  
SPSK Nr 1 w Lublinie

  
Dr hab. n. med. Marek Hus  
1736999

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 Działu Organizacyjno-Prawnego 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 stycznia 2013 roku.