

Miejsce prowadzenia badania: Klinika Oddział Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w SPSK Nr 1 w Lublinie

Numer protokołu: OP-103

Data sporządzenia / aktualizacji: 01.10.2017 grudnia 2016

Otwarcie ośrodka: 29.10.2017

1.	<b>tytuł badania klinicznego</b>	Otwarte badanie kliniczne III fazy prowadzone z randomizacją i grupą kontrolną porównujące stosowanie meliflufenu w skojarzeniu z deksametazonem do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego, którzy wykazują oporność na lenalidomid
2.	<b>imię i nazwisko, nazwa albo firma sponsora albo dane identyfikacyjne przedstawiciela sponsora</b>	Sponsor badania: Oncopeptides AB; CRO przeprowadzające badanie: PSI Pharma Support Poland Sp. z o.o., przedstawiciel CRO: Dominik Brojek, CRA II
3.	<b>dane identyfikacyjne koordynatora badania lub badacza, w tym czy prowadzi on równolegle inne badania kliniczne lub zamierza je prowadzić</b>	Dr. n. med. Wojciech Legieć
4.	<b>skład zespołu badawczego</b>	Wojciech Legieć - PI Adam Walter-Croneck - SI Waldemar Tomczak - SI Piotr Klimek – technik laboratoryjny Monika Legieć - SN Monika Kot – SN Monika Serwatka - SN Rafał Młynarski – chirurg Port-a-cath Jolanta Chorezinska – farmaceuta Elżbieta Baran - farmaceuta Witold Krupski - radiolog
5.	<b>data rozpoczęcia badania klinicznego i przewidywany czas jego trwania</b>	29-WRZESIEŃ-2017 - 30-CZERWIEC-2021
6.	<b>przewidywana liczba uczestników badania klinicznego i kryteria ich rekrutacji</b>	5 – 8 pacjentów w ośrodku, globalnie 450 pacjentów.  Pacjenci zostaną włączeni do omawianego badania, jeżeli spełnią wszystkie niżej wymienione kryteria: 1. Pacjenci obojga płci w wieku 18 lat lub starsi. 2. Wcześniej zdiagnozowany szpiczak mnogi z udokumentowaną progresją choroby wymagającą dalszego leczenia w momencie kwalifikacji do badania. 3. Mierzalna postać choroby definiowana jako występowanie któregokolwiek z poniższych wyników: • białko monoklonalne w surowicy $\geq 0,5$ g/dl w badaniu elektroforezy białek, • obecność białka monoklonalnego w moczu $\geq 200$ mg/24h w trakcie 24h elektroforezy, • wolne łańcuchy lekkie w surowicy $\geq 10$ mg/dl ORAZ nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich kappa do lambda w surowicy. 4. Pacjenci, którzy wcześniej przyjęli 2-4 linie leczenia (Załącznik D), w tym lenalidomid oraz PI, sekwencyjnie lub w ramach tej samej linii oraz wykazali oporność (nawrót i oporna postać lub oporna postać choroby) na lenalidomid w ramach ostatniej linii leczenia. Oporność na lenalidomid jest definiowana jako wystąpienie progresji w trakcie leczenia lenalidomidem lub w ciągu 60 dni od podania ostatniej dawki, po co najmniej 2 cyklach leczenia lenalidomidem, przy co najmniej 14 dawkach lenalidomidu na cykl.

12

2017 -10- 01

5. Przewidywana długość życia  $\geq 6$  miesięcy.
6. Stan ogólny pacjenta na poziomie  $\leq 2$  oceniany według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). (Pacjenci z gorszym ogólnym stanem zdrowia stwierdzonym wyłącznie w oparciu o ból kości wywołany szpiczakiem mnogim mogą kwalifikować się do udziału w badaniu po konsultacji i wyrażeniu zgody przez monitora medycznego) (Załącznik A).
7. Kobiety zdolne do prokreacji (FCBP)\* muszą w ciągu 10 do 14 dni przed rozpoczęciem leczenia uzyskać ujemny wynik próby ciążowej z surowicy lub moczu o poziomie wrażliwości co najmniej 50 mIU/ml. Wszystkie kobiety zdolne do prokreacji muszą wyrazić zgodę na powstrzymanie się od heteroseksualnych stosunków płciowych lub rozpocząć stosowanie DWÓCH zatwierdzonych metod antykoncepcji, jednej wysoce skutecznej i jednej dodatkowej skutecznej metody RÓWNOCZEŚNIE, co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leczenia oraz w zależności od potrzeby w oparciu o przypisane leczenie (patrz Rozdział 7.7.1). Kobiety zdolne do prokreacji muszą również wyrazić zgodę na poddawanie się ciągłym próbom ciążowym. Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie prezerwatywy w trakcie stosunków płciowych z kobietami zdolnymi do prokreacji, nawet jeżeli przeszli zabieg wazektomii, od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach badania aż do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia. Wszyscy pacjenci włączeni do badania w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych muszą wyrazić zgodę na stosowanie się do wszystkich wymogów kanadyjskiego lub amerykańskiego programu pomalidomid REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)<sup>TM</sup>. Wszyscy pacjenci włączeni do badania poza Kanadą i Stanami Zjednoczonymi muszą wyrazić zgodę na stosowanie się do wszystkich wymogów pomalidomide Pregnancy Prevention Plan (PPP) (Załącznik J). (Zgodę na stosowanie się do wymogów REMS lub PPP należy udokumentować przed decyzją dotyczącą randomizacji, ale jest ona wymagana tylko w przypadku pacjentów randomizowanych do Ramienia B).
8. Pacjent(ka) będący(a) w stanie zrozumieć cel i zagrożenia związane z badaniem oraz podpisać i opatrzyć datą formularz świadomej zgody.
9. Wynik 12-odprowadzeniowego EKG z odcinkiem QT obliczonym za pomocą wzoru Fridericia (QTcF)  $\leq 470$  msec (Załącznik H).
10. W trakcie kwalifikacji do badania oraz bezpośrednio przed podaniem leku badanego w Dniu 1 Cyklu 1 pacjent(ka) musi uzyskać poniższe wyniki badań laboratoryjnych:
  - bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1000$  komórek/mm<sup>3</sup> ( $1.0 \times 10^9/l$ ) (czynniki stymulujące rozwój kolonii nie mogą być stosowane w ciągu 10 dni przed pierwszym podaniem leku),
  - liczba płytek krwi  $\geq 75000$  komórek/mm<sup>3</sup> ( $75 \times 10^9/l$ ) (bez zabiegów transfuzji w ciągu 10 dni przed pierwszym podaniem leku),
  - hemoglobina  $\geq 8,0$  g/dl (dopuszczone są transfuzje krwinek czerwonych, RBC),
  - bilirubina całkowita  $\leq 1,5$ -krotność górnej granicy normy (ULN), lub pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem Gilberta, którzy zostali zweryfikowani i zatwierdzeni przez monitora medycznego,
  - aminotransferaza asparaginianowa (AST/SGOT) i aminotransferaza alaninowa (ALT/SGPT)  $\leq 3,0 \times$  ULN,
  - czynności nerek: szacowany klirens kreatyniny obliczony z zastosowaniem wzoru Cockcrofta-Gaulta  $\geq 45$  ml/min. (Załącznik G).
11. Pacjent(ka) musi być w stanie przyjmować profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe (patrz Rozdział 7.7.1).
12. Pacjent(ka) z założonym lub wyrażający(a) zgodę na założenie zatwierdzonego cewnika centralnego (port naczyniowy, obwodowo wprowadzany cewnik centralny [PICC], lub centralny cewnik żylny) (zgodę należy udokumentować przed randomizacją, ale założenie cewnika jest wymagane tylko w przypadku pacjentów zrandomizowanych do Ramienia A).

\*(Kobieta zdolna do prokreacji (FCB)) to każda dojrzała płciowo kobieta, która: 1) nie przeszła zabiegu histerektomii lub obustronnego usunięcia jajników, lub 2) nie jest w okresie pomenopauzalnym (brak cykli menstruacyjnych na skutek leczenia przeciwnowotworowego nie wyklucza zdolności kobiety do prokreacji) od co najmniej 24 kolejnych miesięcy.

Pacjenci nie będą kwalifikować się do udziału w tym badaniu, jeżeli spełnią którekolwiek z niżej wymienionych kryteriów:

1. Pierwotnie oporna postać choroby podstawowej (tzn. brak odpowiedzi ( $\geq$  MR) na którąkolwiek z wcześniej zastosowanych terapii).
2. Potwierdzone krwawienie z błon śluzowych lub krwawienie wewnętrzne, bądź oporność na transfuzje płytek krwi (liczba płytek krwi nie wzrasta o  $> 10000$  komórek/mm<sup>3</sup> po transfuzji odpowiedniej ilości płytek krwi).
3. Dowolne schorzenie, które w opinii badacza będzie stanowić nadmierne ryzyko dla pacjenta(ki) lub niekorzystnie wpłynie na jego/jej udział w badaniu. Do takich schorzeń zaliczają się na przykład: poważna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego, znaczące zaburzenia układu przewodzącego serca, nieleczone nadciśnienie, zdarzenie zakrzepowe  $\geq 3$  stopnia w przebiegu ostatnich 6 miesięcy).
4. Wcześniejsza ekspozycja na pomalidomid.
5. Stwierdzona nietolerancja leków immunomodulujących (reakcje nadwrażliwości  $\geq 3$  stopnia lub według uznania badacza).
6. Stwierdzona aktywna postać infekcji wymagająca leczenia pozajelitowego lub doustnego leczenia przeciwwirusowego w ciągu 14 dni przed randomizacją.
7. Inny nowotwór złośliwy rozpoznany lub wymagający leczenia w ciągu ostatnich 3 lat za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in-situ lub raka piersi, lub raka prostaty bardzo niskiego i niskiego ryzyka w trakcie aktywnej obserwacji.
8. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
9. Istotna choroba psychiatryczna, czynny alkoholizm, lub uzależnienie od leków, które może utrudniać lub uniemożliwić pacjentowi(ce) stosowanie się do zaleceń lub utrudnić dokonywanie oceny w ramach obserwacji.
10. Stwierdzone zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności lub aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C.
11. Aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B (definiowana jako HBsAg+).
  - Dopuszcza się udział pacjentów(ek), którzy(re) wcześniej otrzymali(ly) szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (definiowanemu jako HBsAg-, Anti-HBs+, Anti-HBc-).
  - Pacjenci z nieaktywną postacią infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B (HBsAg-, Anti-HBs+, Anti-HBc+) mogą zostać włączeni do badania według uznania badacza, po uwzględnieniu ryzyka reaktywacji wirusa.
12. Współistniejąca objawowa amyloidozą lub białaczka plazmocytoza.
13. Zespół POEMS (dyskrazja plazmocytoza z polineuropatią, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka monoklonalnego i zmiany skórne).
14. Przebyte leczenie lekami cytotoksycznymi, obejmujące leczenie badanymi lekami cytotoksycznymi w celu leczenia szpiczaka mnogiego w ciągu 3 tygodni (6 tygodni w przypadku nitrozomocznika) przed randomizacją, IMiD, PI i/lub kortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed randomizacją. Inne terapie badane i przeciwciała monoklonalne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Prednizon w dawce nieprzekraczającej 10 mg na dobę przyjmowany doustnie lub jego odpowiednik w celu leczenia objawowego schorzeń współistniejących jest dozwolony, ale dawka powinna być stała przez co najmniej 7 dni przed randomizacją.
15. Resztkowe działania uboczne poprzedniej terapii  $> 1$  stopnia przed randomizacją (łysienie dowolnego stopnia i/lub neuropatia stopnia 2, której nie towarzyszy ból są dozwolone).

		16. Pacjent(ka) po przeszczepieniu macierzystych komórek hematopoetycznych z krwi obwodowej w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. 17. Pacjent(ka) po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych z aktywną postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, GVHD. 18. Pacjent(ka) po poważnym zabiegu chirurgicznym lub radioterapii w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (nie obejmuje zmniejszonej dawki promieniowania stosowanej do leczenia bólu kości w ciągu 7 dni przed randomizacją). 19. Stwierdzona nietolerancja na leczenie steroidami.
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	Brojek Dominik, CRA II, PSI Pharma Support Poland Sp. z o.o., Tel.: +48 22 210 0200 (01) wew. 4885; Kom.: +48 609 943 494; Fax: +48 22 210 0220
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: Wojciech Legieć



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

2017 -10- 01

2017 -10- 01

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.