

<b>Tytuł badania klinicznego: Wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 3 prowadzone metodą próby otwartej z randomizacją, porównujące zastosowanie preparatu TH-302 i Doksorubicyny z monoterapią Doksorubicyną, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub rozsianym mięsakiem tkanek miękkich.</b>	
<b>Nr Protokołu: TH-CR-406/SARC021</b>	
Dane sponsora lub przedstawiciela sponsora:	Sponsor: Threshold Pharmaceuticals, Inc.
Krajowy koordynator badania/ National Coordinator:	Prof. Piotr Rutkowski
Skład zespołu badawczego:	Główny Badacz: Lek. med. Ida Cedrych Współbadacze: Lek. med. Aleksandra Grela Wojewoda, Lek. med. Maciej Niemiec Koordynator/: Dr Beata Wiczyńska
Informacja o badaniu klinicznym:	Data rozpoczęcia badania w ośrodku: 24.07.2013 Rekrutacja: OTWARTA Status badania: badanie w toku Data zamknięcia badania w ośrodku:
Liczba uczestników badania klinicznego	
Kryteria rekrutacji:	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mężczyzna lub kobieta w wieku <math>\geq 18</math> roku życia</li> <li>- Pacjent jest zdolny do zrozumienia celów i zagrożeń związanych z udziałem w badaniu oraz podpisał pisemny formularz świadomej zgody zatwierdzony przez komisję bioetyczną właściwą dla danego badacza.</li> <li>- Histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie mięsaka tkanek miękkich jednego z następujących typów histopatologicznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięsak błony maziowej</li> <li>• Włókniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości</li> <li>• Niezróżnicowany mięsak; mięsak bliżej nieokreślony (NOS)</li> <li>• Tłuszczakomięsak</li> <li>• Mięsak gładkokomórkowy (z wyjątkiem GIST)</li> <li>• Mięsak z naczyń krwionośnych (z wyjątkiem mięsaka Kaposiego)</li> <li>• Złośliwy nowotwór z osłonki nerwów obwodowych</li> <li>• Pleomorficzny mięsak poprzecznie prążkowany</li> <li>• Śluzakowłókniakomięsak</li> <li>• Mięsak nabłonkopodobny</li> <li>• Niezróżnicowany mięsak pleomorficzny / złośliwy włókniak histiocytarny (MHF) (w tym postaci pleomorficzne, olbrzymiomórkowe, śluzakowe i zapalne).</li> <li>• Inne rodzaje mięsaków tkanek miękkich, dla których doksorubicyna jest właściwą pierwszą linią terapii</li> </ul> </li> </ul> <p>- Miejscowo zaawansowana nieoperacyjna lub</p>

uogólniona (z obecnością przerzutów) postać choroby, dla której nie jest dostępne standardowe radykalne leczenie i w której leczenie dokсорubicyną w monoterapii uznawane jest za właściwe.

- U pacjenta ustąpiły odwracalne działania toksyczne wcześniejszej terapii.
- Pacjent ma chorobę możliwą do zmierzenia zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (co najmniej jedna docelowa zmiana poza obszarem wcześniejszego napromienienia lub która uległa progresji w obrębie obszaru wcześniejszego napromienienia).
- Stan sprawności według ECOG 0 lub 1.
- Oczekiwany czas przeżycia co najmniej 3 miesiące.
- Dopuszczalne wskaźniki czynności wątroby:
  - Stężenie bilirubiny  $\leq 1,5 \times$  górna granica normy (GGN), nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta
  - AST (SGOT) i ALT (SGPT)  $\leq 3,0 \times$  GGN); w przypadku występowania przerzutów w wątrobie dozwolona jest  $\leq 5 \times$  GGN.
- Dopuszczalne wskaźniki czynności nerek:
  - Stężenie kreatyniny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN lub obliczony klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min (liczone wzorem Cockcroft Gault)
- Dopuszczalny stan układu krwiotwórczego (bez konieczności stosowania czynników wzrostu granulocytów oraz bez niedokrwistości wymagającej przetoczeń krwinek czerwonych):
  - Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1500$  komórek/ $\mu$ l
  - Liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$ / $\mu$ l
  - Stężenie hemoglobiny  $\geq 9,0$  g/dl
- Dopuszczalna sprawność serca:
  - Prawidłowe 12-odprowadzeniowe EKG (dozwolone są nieistotne klinicznie nieprawidłowości)
  - Prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oceniana przy użyciu scyntygrafii MUGA lub echokardiograficznie ( $>50\%$  wg CTCAE v 4.0)

- Wszystkie kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego z surowicy, a wszyscy uczestnicy badania muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji (przebyć chirurgiczną sterylizację lub stosować antykoncepcję barierową z prezerwatywą lub błoną dopochwową w połączeniu z żelem plemnikobójczym lub wkładką wewnątrzmaciczną) wraz ze swoim partnerem/partnerką od momentu włączenia do badania do upływu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku. Kobiety po menopauzie muszą spełniać kryteria 12 miesięcy

naturalnego (samoistnego) braku miesiączki lub co najmniej 6 miesięcy samoistnego braku miesiączki przy stężeniu FSH w surowicy krwi  $>35$  mIU/ml (IU/l).

Kryteria wyłączenia z badania:

- Nowotwór o niskim stopniu złośliwości zgodnie ze standardowym systemem oceny (np. AJCC stopnia 1 i 2 lub FNCLCC stopnia 1).
- Wcześniejsze leczenie układowe z powodu zaawansowanej lub przerzutowej choroby (dozwolone jest leczenie neoadiuwantowe z następczą resekcją chirurgiczną oraz leczenie adiuwantowe). Paliatywna radioterapia zmian nietargetowych jest dozwolona, jeśli jest zakończona przynajmniej 2 tygodnie przed włączeniem pacjenta do badania.
- Wcześniejsze leczenie ifosfamidem lub cyklofosfamidem lub innymi pochodnymi iperytu azotowego.
- Wcześniejsze leczenie antracykliną lub antracenodionem.
- Wcześniejsze napromienienie śródpiersia/serca.
- Równoczesne stosowanie leków o znanym potencjale kardi toksycznym lub takich, które wchodzi w znane interakcje z doksorubicyną.
- Leczenie przeciwnowotworowe: radioterapia, chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa, leczenie celowane, immunoterapia, hormonoterapia lub inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w ciągu 4 tygodni przed włączeniem pacjenta do badania (6 tygodni dla leków z grupy nitrozomocznika lub mitomycyny C).
- Istotne zaburzenia czynności serca niepozwalające na stosowanie doksorubicyny:
  - Zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie.
  - Zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub ciężka niewydolność serca.
  - Niekontrolowane zaburzenia rytmu w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
  - Choroba wieńcowa wymagająca zastosowania leku w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
  - Klinicznie istotna choroba zastawkowa serca.
  - Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Zaburzenie przebiegające z napadami padaczkowymi, wymagające leczenia przeciwpadaczkowego, chyba że u pacjenta nie występowały napady padaczkowe w ciągu ostatniego roku.
- Potwierdzone przerzuty w mózgu (chyba że były wcześniej leczone i są dobrze kontrolowane przez co najmniej 3 miesiące).
- Wcześniej zdiagnozowany nowotwór złośliwy, poza odpowiednio leczonym rakiem skóry innym niż czerniak,

	<p>rakiem <i>in situ</i> lub innym rakiem, pod warunkiem, że pacjent był wolny od choroby od co najmniej 5 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc lub inna choroba płuc przebiegająca z hipoksemią (wymagająca podawania tlenu, przebiegająca z objawami spowodowanymi hipoksemią lub saturacją &lt; 90% stwierdzoną pulsoksymetrycznie po 2 minutowym spacerze) lub według badacza każdy stan fizjologiczny, który może powodować niedotlenienie prawidłowych tkanek.</li> <li>- Duża operacja chirurgiczna, inna niż operacja diagnostyczna wykonana w ciągu 4 tygodni przed dniem 1, bez całkowitego ustąpienia efektów operacji.</li> <li>- Czynne, niekontrolowane zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, wymagające leczenia ogólnego.</li> <li>- Wcześniejsze leczenie hipoksyczną cytotoksyną.</li> <li>- Pacjent, który uczestniczył w badaniu eksperymentalnego leku lub urządzenia w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania.</li> <li>- Potwierdzone zakażenie HIV, lub czynna infekcja zapalenia wątroby typu B lub typu C.</li> <li>- Pacjent, u którego wystąpiła reakcja alergiczna na związek o podobnej budowie do preparatu TH-302 lub substancji pomocniczych</li> <li>- Kobiety ciężarne lub karmiące piersią.</li> <li>- Choroby lub stany współistniejące, które mogą zaburzać prowadzenie badania lub które według badacza mogą stwarzać niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla uczestnika niniejszego badania.</li> <li>- Brak gotowości lub niezdolność do przestrzegania protokołu badania z jakiegokolwiek powodu.</li> </ul>
<p>Informacja o prawach i obowiązkach uczestnika badania klinicznego:</p>	<p>Informacja o prawach i obowiązkach uczestnika badania klinicznego znajduje się w dokumencie pt. Informacja dla Pacjenta i Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu klinicznym, który podpisuje pacjent:</p>
<p>Wskazanie osób, z którymi można kontaktować się w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat badania klinicznego i zgłaszania ewentualnych szkód powstałych w związku z uczestnictwem w badaniu klinicznym:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główny Badacz: Lek. med. Ida Cedrych</li> <li>• Koordynator krajowy: Prof. Piotr Rutkowski</li> <li>• Przewodniczący Komisji Bioetycznej przy</li> <li>• Biuro Praw Pacjenta – nr infolinii: 0-800 190 590</li> </ul>
<p>Wskazanie źródeł finansowania leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym/</p>	<p>Finansowanie leczenia zdarzeń niepożądanych odbywa się na podstawie przepisów prawa, w szczególności mają tu zastosowanie przepisy ust. z dnia 06.09.2001r Prawo Farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2008r. Nr 45 poz.271) a w szczególności art.37c i art. 37k, a także art. 13 Zarządzenia Prezesa NFZ nr 93/2008/DSOZ, zmienionego zarządzeniem nr 8/2009/DSOZ, a następnie zmienionego zarządzeniem nr 14/2009/DSOZ oraz zasady zawarte w Komunikacie NFZ z 30 kwietnia 2009 roku</p>
<p>Informacja o wydaniu przez ministra właściwego</p>	

ds. zdrowia decyzji o zawieszeniu badania klinicznego lub cofnięciu pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego lub przerwaniu badania klinicznego przez sponsora, jeżeli miało to miejsce.	
---	--