

**Klinická studie
EMN02/H095MM
amendment protokolu**

**XI.národní workshop
26.4.2013**

Iva Buchtová

Protokol EMN02/H095MM

**Randomizovaná fáze III studie srovnávací
Bortezomib, Melfalan, Prednison (VMP)
s vysokodávkovaným Melfalanem
s následnou konsolidační léčbou
Bortezomib, Lenalidomid, Dexametason
(VRD) a Lenalidomidem v udržovací fázi
u pacientů s nově diagnostikovaným
mnohočetným myelomem.**

Délka náběru pacientů a předpokládané množství zařazených pacientů do EMN02/H095MM

- ✓ Trvání náběru pacientů: **3 roky**
- ✓ Předpokládaný počet zařazených pacientů: **1500**
- ✓ Aktuální stav zařazených pacientů: **804**

Schéma protokolu EMN02

Amendment 3

Indukce: VCD 4 cykly

Sběr PBSC režim Cy 2g/m²+ 10ug G-CSF

Randomizace 1 - intenzifikace

Rameno A: VMP 4 cykly

Rameno B: HDM (MEL 200)

Randomizace 2 - konsolidace

Rameno A: VRD 2 cykly

Rameno B: žádná léčba

Udržovací léčba Lenalidomid

Inclusion kritéria I - Registrace

- ✓ pacienti s nově zjištěným symptomatickým MM, ISS I – III, nejméně 1 kritérium CRAB
- ✓ měřitelný M-protein, v séru $>10\text{g/l}$, v moči $>200\text{mg}/24\text{hod}$, abnormální FLC ratio
- ✓ věk 18 – 65 let
- ✓ WHO 0 – 3
- ✓ negativní těhotenský test
- ✓ podepsaný Informovaný souhlas

Exclusion kritéria I - Registrace

- ✓ známá intolerance kys.boronové
- ✓ AL amyloidóza
- ✓ nesekreční MM
- ✓ předchozí radioterapie, chemoterapie
- ✓ závažná kardiální dysfunkce
- ✓ bilirubin $\geq 30\text{mmol/l}$, transaminazy ≥ 2.5 UNL
- ✓ GFR $< 15\text{ml/min}$
- ✓ známá HIV pozitivita
- ✓ aktivní, nekontrolovatelná infekce
- ✓ neuropatie gr. ≥ 2
- ✓ malignita v posledních 5 letech

Registrace pacienta

Registrace v EMN Datacentru v Itálii

<http://www.mm-sen.net>

- ✓ Následující informace budou požadovány
 - Název zdravotnického zařízení
 - Jméno hl.zkoušejícího
 - Datum narození pacienta
 - Datum podpisu IS
 - Datum odeslání vzorků do CL
 - Datum stanovení diagnózy
 - β 2-microglobulin
 - albumin
 - Splnění vstupních kritérií

Indukce VCD

Study design: 4 cykly á 21 dnů

Agent	Dose/day	Route	Days
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	i.v. rapid infusion	1, 8
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Stem Cell Collection and High-dose Melphalan

- ✓ Stem cell mobilization: Cy 2 000 mg/m² + G-CSF 10ug/kg
- ✓ Stem cell collection: $\geq 4 \times 10^6$ CD34+/kg

Start: 4 – 6 týdnů po zahájení 4.cyklu VCD

Inclusion kritéria I – Randomizace 1

- ✓ WHO 0 – 2
- ✓ bilirubin a transaminazy < 2.5 UNL
- ✓ dostatečný sběr – 4×10^6 CD34+

Exclusion kritéria I – Randomizace 1

- ✓ závažné plicní, neurologické a psychiatrické onem.
- ✓ polyneuropatie gr. 3-4 v průběhu léčby Bortezomibem
- ✓ plánovaná allo SCT
- ✓ progrese nemoci

- pac., kteří ukončili léčbu Bortezomibem pro toxicitou gr.3-4, nebudou randomizováni a pokračují HDM a UL Lenalidomidem
- pac., u kterých nebyl proveden dostatečný sběr, nebudou randomizováni a pokračují v léčbě VMP a dále proběhne randomizace pro konsolidaci

Intenzifikace VMP

Study design: 4 cykly á 42 dnů

Start: 4 – 6 týdnů po sběru

Agent	Dose/day	Route	Days
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
Melphalan	9 mg/m ²	p.o.	1 - 4
Prednisone	60 mg/m ²	p.o.	1 - 4

Intenzifikace HDM

Start: 4 – 6 týdnů po sběru

Agent	Dose/day	Route	Days
Melphalan	100 mg/m ²	i.v. rapid infusion	-1
Stem cell infusion	2x10 ⁶ CD34+		0

Inclusion kritéria I – Randomizace 2

- ✓ $ANC \geq 0.5 \times 10^9/l$, $plt > 20 \times 10^9/l$
- ✓ bilirubin a transaminazy < 2.5 UNL
- ✓ dodržení preventivních opatření těhotenství při užívání Lenalidomidu

Exclusion kritéria I – Randomizace 2

- ✓ progrese nemoci
 - ✓ neuropathy, mimo gr. 1
 - ✓ polyneuropatie gr. 3-4 v průběhu léčby Bortezomibem
- pac., kteří nesplní kritéria nebudou randomizováni a pokračují v UL Lenalidomidem

Konsolidace VRD

Study design: 2 cykly á 28 dní

Start: po 8 týdnech od posledního cyklu VMP nebo HDM

Agent	Dose/day	Route	Days
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1 - 21
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Udržovací léčba

Study design: cyklus á 28 dní

**start: po 8 týdnech od posledního cyklu VMP/HDM
nebo ihned po ukončení konsolidace VRD**

Agent	Dose/day	Route	Days
Lenalidomide	10 mg	p.o.	1 - 28

Hodnocení léčebné odpovědi

- ✓ po 4.cyklu VCD (resp. 4 týdny po zahájení 4.cyklu VCD)
- ✓ po mobilizaci
- ✓ po 2. a 4.cyklu VMP
- ✓ po HDM
- ✓ po VRD
- ✓ v průběhu udržovací léčby: každé 2 měsíce

Podpůrná léčba

- ✓ bisfosfonáty
- ✓ růstové faktory při neutropenii/febrilní neutropenii
- ✓ antitrombotická profylaxe
- ✓ antivirová profylaxe
- ✓ profylaxe pneumocystové infekce
- ✓ transfuze krevních destiček a erymasy
- ✓ Prednison (nebo jeho equivalent) - < 10 mg
- ✓ radioterapie

Ukončení léčby ve studii

- ✓ závažná toxicita
- ✓ progrese/ relaps nemoci
- ✓ rozhodnutí pacienta
- ✓ úmrtí
- ✓ Těhotenství
- ✓ ZÁVAŽNÉ PORUŠENÍ PROTOKOLU

elektronické CRF - AE

NEHLÁSÍ SE:

- ✓ symptomy související s progresí/ relapsem nemoci
- ✓ symptomy uvedené v MH s přetrvávající stejnou intenzitou
- ✓ jednotlivé symptomy související s infekcí (např. teplota, kašel, ...), uvede se souhrnný název – bronchopneumonie, pneumonie, infekce HCD
- ✓ nevolnost, zvracení, alopecie
- ✓ všechny toxicity gr.1
- ✓ nehematologické lab.abnormality pokud nejsou klinicky signifikantní

Centrální laboratoř



Babak Myeloma Group
Dept. of Pathological Physiology
Faculty of Medicine, Masaryk University

Babákova myelomová skupina při ústavu patologické
fyziologie

Kamenice 5, 625 00 Brno

Kontaktní osoby

Mgr. Jana Smejkalová

Drahomíra Kyjovská

Centrální laboratoř

Povinné odeslání vzorků:

- Screening
- potvrzení CR
- progrese

Nejčastější chyba

Akademické studie vs. komerční studie

Z pohledu SÚKL se jedná o standardní klinické hodnocení a proto podléhá všem zásadám provádění KH (GCP)

Nejčastější nálezy z monitoringu I.

1. Nedostatečné zápisy ve zdroj.dokumentaci:

- info o screeningu, informovaném souhlasu, poučení o antikoncepci
- není k dispozici kompletní dokumentace
- nejsou k dispozici lab.výsledky
- chybí zhodnocení léčebné odpovědi
- chybí zdůvodnění redukce, přerušení, odložení léčby

K monitoringu musí být připravena kompletní dokumentace pacienta!!

Nejčastější nálezy z monitoringu II.

2. Vyplňování CRF:

- zadávání dat neprobíhá průběžně, zpravidla až před monitoringem
- neúplné zadávání dat – chybí vyplněné toxicity, léčebné odpovědi, výsledky ze stimulace
- nejsou k dispozici lab.výsledky

Dle smlouvy se zadavatelem musí být min.4x do roka u všech pacientů doplněna „Up to date“

Nejčastější nálezy z monitoringu III.

3. Porušení protokolu:

-zahájení léčby (den 1) ve špatný den – následná dávka vychází na víkend a musí být posunuta
(minor deviation)

-nejsou prováděna kompletní vyšetření dle protokolu – nejčastěji chybí RTG hrudníku, EKG
(major violation)

-zařazování nevhodných pacientů – např. věk pacienta (major violation)

Při zjištění porušení protokolu, okamžitě nahlásit monitorovi studie!!

Děkuji za pozornost a spolupráci.