

miejsce prowadzenia badania: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK Nr 1 w Lublinie
numer protokołu: UTX-TGR-304
data sporządzenia / aktualizacji:

1.	tytuł badania klinicznego	Randomizowane badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia Ublituximabu i TGR-1202 (Umbralisisu) w porównaniu z Obinutuzumabem i Chlorambucilem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL)
2.	imię i nazwisko, nazwa albo firma sponsora albo dane identyfikacyjne przedstawiciela sponsora	Brilliance sp. z o. o. z siedzibą w w Krakowie, zarejestrowana w Krajowym Rejestrze Sądowym (KRS) nr 0000193560, ul. Królowej Jadwigi 167B, 30-212, Polska
3.	dane identyfikacyjne koordynatora badania lub badacza, w tym czy prowadzi on równolegle inne badania kliniczne lub zamierza je prowadzić	Iwona Hus- PI Karolina Kłodzińska- SC
4.	skład zespołu badawczego	Iwona Hus , Waldemar Tomczak, Joanna Mańko , Aneta Gorący, Agnieszka Wieleba, Magdalena Pawłowska, Elżbieta Baran, Witold Krupski, Karolina Kłodzińska
5.	data rozpoczęcia badania klinicznego i przewidywany czas jego trwania	Data rozpoczęcia badania klinicznego: 28 kwiecień 2017 r. Czas trwania: do momentu ukończenia Badania, zamknięcia Ośrodka i wypełnienia zobowiązań stron wynikających z Umowy lub do momentu jej wcześniejszego rozwiązania zgodnie z postanowieniami Umowy
6.	przewidywana liczba uczestników badania klinicznego i kryteria ich rekrutacji	Przewidywana liczba uczestników badania klinicznego: 10 Kryteria włączenia Pacjenci muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria włączenia, aby kwalifikować się do udziału w badaniu: 1. Diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (uprzednio nieleczona lub po wcześniejszej terapii), uzasadniająca leczenie zgodne z przyjętymi kryteriami IWCLL (Hallek 2008) do rozpoczęcia terapii. Każdy z poniższych warunków stanowi o PBL, która wymaga leczenia: a. Objawy postępującej niewydolności szpiku objawiające się wystąpieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości, lub b. Masywna (czyli dolna krawędź śledziony ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca, lub objawowa splenomegalia, lub c. Masywna (czyli ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia, lub d. Postępująca limfocytoza przy braku infekcji, z towarzyszącym wzrostem bezwzględnej liczby limfocytów we krwi (ALC) $>50\%$ w okresie dwóch miesięcy lub czas podwojenia liczby limfocytów <6 miesięcy, (o ile początkowe ALC wynosiło $\geq 30,000/\mu\text{L}$), lub e. Autoimmunologiczna anemia i/lub małopłytkowość, słabo reagujące na kortykosteroidy lub inne standardowe leczenie, lub f. Objawy ogólne, definiowane jako dowolny z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z chorobą, występujących przy braku dowodów infekcji: i. Niezamierzona utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lub ii. Znaczące zmęczenie ($\geq$ Stopień 2), lub iii. Gorączka $> 100,5^\circ\text{F}$ lub $38,0^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tygodnie, lub iv. Nocne poty przez >1 miesiąc. 2. Odpowiednia wydolność organów, określona następująco: a. Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $> 1000/\text{mm}^3$ (μL) / liczba płytek krwi $> 50,000/\text{mm}^3$ (μL).

- b. Bilirubina całkowita ≤ 1.5 razy powyżej górnej granicy normy (ULN)
 - c. Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 2.5 \cdot \text{ULN}$ w przypadku braku zajęcia wątroby lub $\leq 5 \cdot \text{ULN}$, jeżeli wiadomo, że wątroba jest zajęta
 - d. Obliczony klirens kreatyniny $> 30 \text{ ml/min}$ (obliczona według wzoru Cockcroft-Gault)
 - 3. Obecność mierzalnej limfadenopatii, zdefiniowana jako obecność ≥ 1 zmiany w węzłach chłonnych, mierzącej $\geq 2,0 \text{ cm}$ w najdłuższej średnicy (LD) i $\geq 1,0 \text{ cm}$ w najdłuższej prostopadłej średnicy (LPD), ocenionej za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI)
 - 4. Stan sprawności ECOG ≤ 2
 - 5. Mężczyzna lub kobieta w wieku ≥ 18 lat
 - 6. Zdolność do przyjmowania leków doustnych
 - 7. Pacjentki, które nie są w wieku rozrodczym (patrz Dodatek B- Wytyczne antykoncepcyjne i ciąża) i pacjentki w wieku rozrodczym, z negatywnym wynikiem testu ciążowego z surowicy na maksymalnie 3 dni przed wizytą Cykl 1, Dzień 1. Pacjentki w wieku rozrodczym oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na użycie medycznie akceptowalnej metody antykoncepcji przez cały okres badania i przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki Ublituximabu lub TGR-1202, lub 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki Obinutuzumabu lub przynajmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki Chlorambucilu.
 - 8. Gotowość i zdolność zastosowania się do procedur badania i obserwacji, a także udzielenia świadomej zgody na piśmie.
- Kryteria wyłączenia**
- 1. Pacjenci otrzymujący terapię przeciwnowotworową (tzn. chemioterapię, radioterapię, immunoterapię, terapię biologiczną, terapię hormonalną, zabieg chirurgiczny i/lub embolizację guza) lub dowolny badany lek w ciągu 21 dni przed Dniem 1 Cyklu 1 (należy skontaktować się ze sponsorem w kwestii zapytań odnośnie okresu wypłukania (washout) poniżej 21 dni)
 - a. Terapia kortykosteroidami rozpoczęta na co najmniej 7 dni przed Dniem 1 Cyklu 1 (prednizon $\leq 10 \text{ mg}$ na dobę lub ekwiwalent) jest dozwolona, jeśli klinicznie uzasadniona. Kortykosteroidy miejscowe lub wziewne są dozwolone.
 - 2. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Upredni allogeniczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego jest wykluczony.
 - 3. Oznaki przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby typu B (HBV, wykluczając pacjentów po uprzednim szczepieniu przeciw zapaleniu wątroby typu B, lub z dodatnim mianem przeciwciał zapalenia wątroby typu B w surowicy) lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu C (HCV, wirus cytomegalii (CMV) lub infekcję HIV w wywiadzie. Jeśli pacjent ma dodatnie miano przeciwciał przeciwko HBc, HCV lub CMV należy u pacjenta ocenić obecność HBV, HCV lub CMV w badaniu DNA (PCR) - Patrz Dodatek D.
 - 4. Histologiczna transformacja z CLL do agresywnego chłoniaka w wywiadzie (tj. przemiana Richtera)
 - 5. Wcześniejsza ekspozycja na idelalisib (CAL-101), duvelisib (IPI-145), ACP-319, lub dowolny lek, który w szczególności hamuje kinazę 3- fosfatydyloinozytolu (PI3K)
 - 6. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię obinutuzumabem. Pacjenci, którzy są oporni na wcześniejszą terapię chlorambucylem (oporność zdefiniowana jako progresja choroby podczas przyjmowania lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii z chlorambucylem).
 - 7. Oznaki toczącego się układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego, z wyjątkiem miejscowych grzybic skóry i paznokci.
- UWAGA: Pacjenci mogą być w trakcie przyjmowania profilaktycznych terapii przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, wedle uznania badacza. Stosowanie profilaktyki przeciw pneumocystozowej oraz

		przeciwwirusowej wymagane jest u pacjentów przydzielonych do ramion z TGR-1202. 8. Szczepionki zawierające żywe wirusy stosowane w ciągu 4 tygodni przed lub w trakcie leczenia obinutuzumabem lub ublituximabem. 9. Reakcja anafilaktyczna w przeszłości (z wyłączeniem reakcji związanych z infuzją) związana z wcześniejszym podawaniem anty-CD20. 10. Wszelkie ciężkie i/lub niekontrolowane schorzenia lub uwarunkowania, które mogłyby mieć wpływ na udział pacjenta w badaniu, takie jak: a. Objawowa lub historycznie udokumentowana zastoinowa niewydolność serca (klasyfikacja funkcjonalna NY Heart Association III-IV [patrz Dodatek C - Klasyfikacje NYHA]) b. Zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją c. QTcF > 470 ms d. Słabo kontrolowana lekami choroba wieńcowa e. Niewłaściwie kontrolowana lub klinicznie istotna miażdżyca naczyń krwionośnych, wliczając w powyższe incydent mózgowonaczyniowy (CVA), przemijający atak niedokrwienności (TIA), angioplastykę, stentowanie serca/naczyń w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. 11. Choroba nowotworowa w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawokomórkowego, kolczystokomórkowego lub raka skóry nie będącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ, powierzchniowego raka pęcherza moczowego nieleczzonego dopęcherzową chemioterapią lub terapią BCG w ciągu 6 miesięcy, miejscowego raka prostaty przy PSA < 1,0 mg/dl na 2 kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 3 miesięcy, z czego ostatni nie mniej niż na 4 tygodnie przed wejściem do badania. 12. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
7.	informacja o prawach i obowiązkach uczestnika badania klinicznego	
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	Wszelkie zawiadomienia dotyczące roszczeń pacjentów z tytułu szkody poniesionej w związku z ich udziałem w Badaniu, będą przekazywane pisemnie lub przesyłane faksem do kierownika projektu niniejszego Badania reprezentującego SPONSORA na podany niżej adres. Takie zawiadomienia będą również zawierać nazwiska osób, które należy objąć rekompensatą. Ul. Gansevoort 2, 9 piętro Nowy Jork, NY 10014 Stany Zjednoczone Ameryki
9.	wskazanie źródeł finansowania leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym	Sponsor finansuje świadczenia opieki zdrowotnej związane z badaniem klinicznym i objęte protokołem badania klinicznego oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zgodnie z przepisami prawa, w szczególności art. 37k ustawy Prawo farmaceutyczne.
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	
11.	informacja o zakończeniu badania klinicznego, jeżeli badanie zostało zakończone	

Podpis/pieczętka osoby wypełniającej formularz:

Podpis/pieczętka głównego badacza:

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.