

miejsce prowadzenia badania: Klinika Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK Nr 1 w Lublinie
numer protokołu: UTX-TGR-205
data sporządzenia / aktualizacji:

1.	tytuł badania klinicznego	Randomizowane badanie kliniczne fazy 2b oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia Ublituximabu i TGR-1202 z zastosowaniem lub bez zastosowania Bendamustyny oraz TGR-1202 w monoterapii u pacjentów z wcześniej leczonym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL)
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: 23-24 listopad 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: do 6 osób w okresie rekrutacji. Kryteria włączenia Pacjenci muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria włączenia, aby kwalifikować się do udziału w badaniu: 1. Potwierdzona histopatologicznie diagnoza chłoniaka nieziarnicznego z komórek B z histopatologicznym podtypem ograniczonym do wymienionych poniżej, bazujących na kryteriach klasyfikacji guzów tkanek hematopoetycznych i limfatycznych ustanowionych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) 2008: a. Chłoniak grudkowy (FL) stopnia 1,2 lub 3a; b. Chłoniak z małych limfocytów (SLL); c. Chłoniak strefy brzeżnej (MZL) (śledzionowy, węzłowy, pozawęzłowy); lub d. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), włączając chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości. 2. Status leczenia: a. Pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL) / chłoniakiem z małych limfocytów (SLL): nawrót choroby lub oporność na terapię po $\geq$ dwóch wcześniejszych liniach leczenia. Pacjenci musieli otrzymać przeciwciała monoklonalne anti-CD20 oraz czynnik alkilujący. b. Pacjenci z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL): uprzednie leczenie jedną lub kombinacją kilku linii leczenia włączając co najmniej jeden schemat leczenia ukierunkowanego na antygen CD20 (albo w monoterapii lub w chemioterapii) z udokumentowanym niepowodzeniem w uzyskaniu przynajmniej częściowej odpowiedzi (PR) lub udokumentowaną progresją choroby (PD) po najbardziej aktualnym ogólnoustrojowym schemacie leczenia; c. Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B: nawrót choroby lub oporność na jakiekolwiek wcześniejsze standardowe leczenie ORAZ brak możliwości zastosowania terapii o wysokich dawkach lub przeszczepu autologicznego komórek macierzystych. 3. Mierzalny stan chorobowy, zdefiniowany jako co najmniej

- 1 mierzalna zmiana chorobowa > 1.5 cm w co najmniej jednej średnicy zdiagnozowana za pomocą CT/PET lub w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI) w obszarze nie poddanym wcześniej radioterapii lub w obszarze poddanym napromieniowaniu, dla którego udokumentowano progresję.
4. Odpowiednia wydolność organów, określona następująco:
 - a. Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) > 1,000 /mm³ (μL) i liczba płytek krwi > 50,000/mm³ (μL)
 - b. Bilirubina całkowita ≤1.5 razy powyżej górnej granicy normy (ULN)
 - c. Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) ≤2.5 x ULN w przypadku braku zajęcia wątroby lub ≤5 x ULN, przy potwierdzonym zajęciu wątroby
 - d. Obliczony klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min dla Pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), lub chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) i ≥ 40 ml/min dla Pacjentów z DLBCL (obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta)
 5. Stan sprawności ECOG ≤ 2
 6. Mężczyzna lub kobieta w wieku ≥ 18 lat
 7. Zdolność do przyjmowania leków doustnych
 8. Pacjentki, które nie są w wieku rozrodczym (patrz Załącznik B - Wytyczne Antykoncepcyjne i Ciąża) i pacjentki w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciążowego z surowicy na 3 dni przed wizytą Cykl 1, Dzień 1. Pacjentki w wieku rozrodczym oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie medycznie akceptowalnej metody antykoncepcji przez cały okres badania i przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki któregośkolwiek leku badanego.
 9. Chęć i zdolność zastosowania się do procedur badania i obserwacji, a także udzielenia świadomej zgody na piśmie.
- Kryteria wyłączenia**
- Pacjenci, którzy spełnią którekolwiek z poniższych kryteriów wyłączenia nie będą kwalifikowani do badania:
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.
 - a. Terapia kortykosteroidami rozpoczęta na co najmniej 7 dni przed włączeniem do badania (prednizon ≤10 mg na dobę lub ekwiwalent) jest dozwolona jako klinicznie uzasadniona. Dozwolone są kortykosteroidy miejscowe lub wziewne.
 2. Pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych układu krwiotwórczego w przeciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Uprzedni allogeniczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego jest wykluczony.
 3. Dowody przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby typu B (HBV, nie włączając 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 zakażenie HIV w wywiadzie. W przypadku pozytywnego wyniku na obecność przeciwciał anti-HBc, HCV lub CMV IgM to pacjent musi zostać oceniony pod kątem obecności HBV, HCV lub DNA CMV (PCR) – Proszę zapoznać się z Załącznikiem D.
 4. Potwierdzony wywiad w kierunku chłoniaka centralnego układu nerwowego (CNS); U pacjentów z objawami choroby CNS należy wykluczyć chorobę w obrazowaniu CT i na podstawie punkcji łędźwiowej.
 5. Potwierdzona histologicznie transformacja z przewlekłej białaczki limfatycznej do chłoniaka wielkokomórkowego (tj. zespół Richtera) w wywiadzie.

		6. Dowody aktywnego ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego, z wyjątkiem miejscowych grzybic skóry lub paznokci. 7. Wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie (włączając reakcje związane z infuzją) związane z wcześniejszym podaniem czynników anty-CD20. 8. Wcześniejsza ekspozycja na idelalisib (CAL-101), duvelisib (IPI-145) lub dowolny lek, który w szczególności hamuje kinazę 3-fosfatydilinozytolu (PI3K). 9. 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 czynnościowa NYHA III-IV (patrz Załącznik C – Klasyfikacja NYHA)) b. Poważna choroba układu krążenia taka jak niekontrolowane lub objawowe arytmie serca, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w przebiegu 6 miesięcy przed randomizacją c. Leki współtowarzyszące, indukujące wydłużenie odstępu QT lub torsades de pointes powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności i według uznania badacza d. Słabo kontrolowana lub klinicznie istotna miażdżyca naczyń krwionośnych, wliczając incydent mózgowo-naczyniowy (CVA), przemijający atak niedokrwienny (TIA), angioplastykę, stentowanie serca/naczyń w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. 10. Choroba nowotworowa w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania, za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawokomórkowego, kolczystokomórkowego lub raka skóry nie będącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ, powierzchniowego raka pęcherza moczowego nieleczonego dopęcherzową chemioterapią lub terapią BCG w ciągu 6 miesięcy, miejscowego raka prostaty przy PSA < 1,0 mg/dl w 2 kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 3 miesięcy, z czego ostatni w przebiegu 4 tygodni przed wejściem do badania.
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.