

Załącznik nr 1.1 do Zapytania Ofertowego nr 01/WPD104/2023
Harmonogram oceny – protokół badania klinicznego nr WPD-201

Okres badania	Okres przesiewowy	Okres leczenia (powtarzany dla każdego cyklu)						Dalsza obserwacja po EOT	Dalsza obserwacja po zakończeniu badania
		Dni	od D-28 do D-1	D1 ^a	D2 ^a	D3 ^a	D4 (C1 i 2)		
Świadoma zgoda	X								
Kryteria włączenia/wykluczenia	X	X							
Rozpoznanie guza/kwalifikacja ^b	X								
MRI do oceny guza ^c	X	X (co 6 tygodni)						X	
ECHO/badania medycyny nuklearnej/CMR/MUGA ^d	X	X (co 6 tygodni)						X	
Status mutacji IDH i metylacji MGMT	X								
Wywiad medyczny	X								
Leki stosowane w przeszłości / towarzyszące	X	X	X	X			X	X	
Parametry życiowe ^e	X	X	X	X			X	X	
Masa ciała ^f	X	X					X		
Wzrost, BMI, BSA ^g	X	X							
Badania przedmiotowe ^h	X	X	X	X			X	X	
Badanie neurologiczne ⁱ	X	X	X	X			X	X	
12-odprowadzeniowe EKG ^j	X	X						X	
Test ciążowy ^k	X	X						X	

Badania laboratoryjne ^l	X	X	X	X			X	X	
Status wg Karnofsky'ego		X					X	X	
FACT-Br ^m		X						X	
Podanie Berubicyny ⁿ		X	X	X					
Pobranie próbki krwi PK ^o		X (C1 i 2)	X (C1 i 2)	X (C1 i 2)	X (C1 i 2)	X (C1 i 2)			
Zdarzenia niepożądane	X	X	X	X			X	X	
Obserwacja pod kątem przeżycia ^p									X

Przypisy:

- a. W Dniach 1, 2 i 3 Cyklu 1 i 2 (czyli C1D1, C1D2, C1D3, C2D1, C2D2 i C2D3) pacjenci będą musieli pozostać w ośrodku badawczym przez co najmniej 12 godzin w celu podania leku, pobrania próbek PK i wykonania innych ocen. Proszę zwrócić uwagę, że oceny PK zostaną przeprowadzone tylko u pierwszych 18 pacjentów włączonych do badania.
- b. Badanie MRI mózgu i kręgosłupa oraz próbka biopsyjna guza, zgodnie z wymogami kryteriów włączenia.
- c. Przesiewowe badania MRI do oceny choroby zostaną wykonane w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką Berubicyny i następnie będą powtarzane w odstępach wynoszących około 6 tygodni. Odpowiedź guza będzie oceniana zgodnie z kryteriami m-RANO.
- d. Kardiotoksyczność będzie monitorowana poprzez badania echokardiograficzne, badania obrazowe medycyny nuklearnej, badania rezonansu magnetycznego serca lub wentrykulografię izotopową serca, które będą wykonywane w co drugim cyklu, a także na podstawie biomarkerów serca (patrz przypis 1 poniżej). W przypadku stwierdzenia istotnego spadku frakcji wyrzutowej należy prowadzić częstsze monitorowanie (np. w każdym cyklu leczenia). Badania echokardiograficzne lub inne badania monitorujące czynność serca można wykonać w ciągu tygodnia od zaplanowanego punktu czasowego. Należy w ciągu całego badania stosować jedną preferowaną metodę, o ile badacz nie zdecyduje, że wymagana jest zmiana metody badań radiologicznych.
- e. Parametry życiowe będą mierzone przed każdym pobraniem krwi lub iniekcją zaplanowanymi na dany punkt czasowy. Parametry życiowe będą obejmować skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej, częstość oddechów, tętno w pozycji siedzącej metodą na tętnicy promieniowej i temperaturę ciała (°C). Zapisy w pozycji siedzącej należy wykonywać po tym, jak pacjent siedział przez co najmniej 3 minuty ze stopami prostopadle do podłogi i ramieniem rozluźnionym, zgiętym w łokciu. W Dniach 1 i 3 Cyklu 1 (C1D1 i C1D3) parametry życiowe będą mierzone przed podaniem dawki oraz po podaniu dawki w odstępach wynoszących około 3 godziny, jeżeli będzie to wykonalne, oraz w innych punktach czasowych, jeżeli będzie to wskazane klinicznie.
- f. Masa ciała bez butów w kilogramach będzie mierzona przed podaniem dawki w D1 oraz D12 każdego cyklu.
- g. Wskaźnik masy ciała (BMI) będzie obliczony na wizycie przesiewowej. BSA będzie mierzona w C1D1 i następnie w D1 co drugiego cyklu przed podaniem dawki Berubicyny.
- h. Pełne badanie przedmiotowe będzie przeprowadzane w okresie przesiewowym i podczas dalszej obserwacji. Podczas każdej innej wizyty w badaniu pacjenci będą oceniani pod kątem dalszego podawania leku i ewentualnych objawów fizycznych/toksyczności, a w razie wskazania może zostać przeprowadzone celowane badanie przedmiotowe. Wzrost zostanie zmierzony w okresie przesiewowym.
- i. Badania neurologiczne będą się opierać o kryteria NANO.
- j. Badania EKG będą wykonywane przed każdym pobraniem krwi lub iniekcją zaplanowanymi na dany punkt czasowy. W okresie przesiewowym 12-odprowadzeniowe badania EKG zostaną przeprowadzone trzy razy, przy czym odstęp między pomiarami będzie wynosić 2 minuty. Średnia z trzech przesiewowych badań EKG zostanie wykorzystana do obliczenia odstępu QT. Następnie pojedyncze 12-odprowadzeniowe badania EKG zostaną wykonane przed podaniem leku w Dniu 1 każdego cyklu oraz podczas wizyty kontrolnej na zakończenie leczenia.

- k. Testy ciążowe (z moczu lub surowicy) będą wymagane tylko u kobiet w wieku rozrodczym w okresie przesiewowym, przed podaniem leku w D1 każdego cyklu leczenia oraz podczas wizyty kontrolnej na zakończenie leczenia.
- l. Kliniczne badania laboratoryjne będą obejmować:
- Panel hematologiczny będzie obejmować pomiar hemoglobiny, hematokrytu, płytek oraz liczby erytrocytów, retikulocytów i leukocytów ze wzorem odsetkowym.
 - Panel biochemiczny będzie obejmować pomiar albuminy, ALP, ALT, amylazy, AST, bilirubiny całkowitej, azotu mocznikowego w krwi, wapnia, cholesterolu, kinazy kreatynowej, kreatyniny, eGFR (pomiar tylko w okresie przesiewowym), gamma-glutamylotranspeptydazy, globuliny, glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, lipazy, magnezu, fosforanów, potasu, białka całkowitego, sodu, triglicerydów i kwasu moczowego.
 - Parametry krzepnięcia będą obejmować PT, aPTT i INR.
 - Biomarkery serca będą obejmować troponinę i peptyd natriuretyczny (NT-proBNP).
 - Badanie moczu będzie obejmować pomiar pH świeżo oddanej próbki, kolor, mętność, ciężar właściwy, glukozę, ciała ketonowe, azotyny, bilirubinę, urobilinogen, białko, erytrocyty, leukocyty, komórki nabłonkowe, wałeczki, kryształki i bakterie.
- m. FACT-Br należy wykonać w ciągu 5 dni przed zaplanowanym wlewem Berubicyny w Dniu 1 każdego cyklu.
- n. Berubicyna będzie podawana w postaci 2-godzinnej wlewu dożylnego jeden raz dziennie przez 3 kolejne dni, następne 18 dni nie będzie podawana (każdy cykl = 21 dni).
- o. **Tylko w przypadku pierwszych około 18 włączonych pacjentów** zostaną pobrane seryjne próbki krwi o objętości 3 ml w celu określenia stężenia Berubicyny i berubicynolu w osoczu w Cyklu 1 i 2 w następujących punktach czasowych:
- C1D1 i C2D1: przed podaniem dawki oraz 0,5; 2; 4; 6 i 12 godzin po rozpoczęciu wlewu; próbka po 12 godzinach jest opcjonalna
 - C1D2 i C2D2: przed podaniem dawki oraz 0,5; 2; 4; 6 i 12 godzin po rozpoczęciu wlewu; próbka po 12 godzinach jest opcjonalna
 - C1D3 i C2D3: przed podaniem dawki oraz 0,5; 2; 4; 6 i 12 godzin po rozpoczęciu wlewu; próbka po 12 godzinach jest opcjonalna
 - C1D4 i C2D4: 24 godziny (+/- 3 godziny) po rozpoczęciu wlewu w D3
 - C1D5 i C2D5: 48 godzin (+/- 3 godziny) po rozpoczęciu wlewu w D3
- p. Po wizycie kontrolnej na zakończenie leczenia pacjenci będą monitorowani do czasu zakończenia badania pod kątem dalszego leczenia przeciwnowotworowego i przeżycia co 6 miesięcy do czasu zgonu, utraty kontaktu w okresie kontrolnym, wycofania zgody lub zakończenia badania.

Skróty: AE (ang. adverse event) = zdarzenie niepożądane; ALP = fosfataza alkaliczna; ALT = aminotransferaza alaninowa; aPTT (ang. activated partial thromboplastin time) = czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; AST = aminotransferaza asparaginianowa; BMI (ang. body mass index) = wskaźnik masy ciała; BSA (ang. body surface area) = powierzchnia ciała; C = cykl; CMR (ang. cardiac magnetic resonance) = rezonans magnetyczny serca; D = dzień; EKG = elektrokardiogram; ECHO = echokardiogram; eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate) = szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EOT (ang. end-of-treatment) = zakończenie leczenia; ET (ang. early termination) = przedwczesne zakończenie; FACT-Br (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-brain tumor specific version) = funkcjonalna ocena leczenia przeciwnowotworowego, wersja dla guza mózgu; IDH = dehydrogenaza izocytrynianowa; INR = międzynarodowy współczynnik znormalizowany; IV = dożylnie; MGMT = metylotransferaza O[6]-metyloguanino-DNA; m-RANO (ang. modified Response Assessment in Neuro-oncology) = zmodyfikowana ocena odpowiedzi w neuroonkologii; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; MUGA (ang. multi-gated acquisition scan) = wentrykulografia radioizotopowa; NANO (ang. Neurologic Assessment in Neuro-oncology) = ocena neurologiczna w neuroonkologii; PK = farmakokinetyka; PT = czas protrombinowy; q6wks = raz na 6 tygodni; RBC = erytrocyty; WBC = leukocyty.