

Streszczenie protokołu badania klinicznego PLRG-8Tytuł badania:

Badanie II fazy dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z programem chemioterapii IVAC (O-IVAC) w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B w fazie oporności lub nawrotu po uprzednim leczeniu zawierającym R-CHOP niekwalifikujących się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych

Wersja protokołu: 2.2 z dn. 03.06.2011

EudraCT No.: 2010-023568-42

CEBK No.: UR.DBL.BLE.475.355.2011 (12.09.2011)

Sponsor: Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)

Współpraca: GSK – kod badania: OMB114361

Koordynator: prof. dr hab. med. Jan Walewski

Rodzaj badania: otwarte, wieloośrodkowe, badanie kliniczne fazy II

Wskazanie:

Oporny lub nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B

Cel badania:

Ocena skuteczności i tolerancji schematu O-IVAC w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, u których doszło do niepowodzenia uprzedniego leczenia zawierającego R-CHOP i niekwalifikujących się do ASCT.

Leczenie:

Chorzy w wieku < 60 lat**Program O-IVAC**

Dzień	Lek	Dawka	Droga podania	Czas
1	Ofatumumab	1000 mg	i.v.	Wg wskazówek poniżej
1-5	Etopozyd	60 mg/m ²	i.v.	Codziennie przez 1 h
	Ifosfamid	1500 mg/m ²	i.v.	Codziennie przez 1 h
	Mesna	300 mg/m ² (zmieszana z ifosfamidem)	i.v.	Przez 1 h
		następnie 900 mg/m ²	i.v.	Wlew ciągły przez 12 godzin lub zgodnie z praktyką danego ośrodka
1-2	Cytarabina	2 g/m ²	i.v.	Przez 3 godziny, co 12 godzin (łącznie 4 dawki)
5	Metotrexat	12 mg	i.t.	(zastosowanie i metoda leczenia i.th. – zależnie od praktyki danego ośrodka)
6	Leukovorin	15 mg	p.o.	24 godziny po podaniu i.t. metotrexatu
7	G-CSF	5 µg/kg (lub 1 ampułka po 263 µg)	s.c.	Codziennie do czasu wzrostu ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l

Chorzy w wieku ≥ 60 lat
Zmodyfikowany program O-IVAC

Dzień	Lek	Dawka	Droga podania	Czas
1	Ofatumumab	1000 mg	i.v.	Wg wskazówek poniżej
1-5	Etopozyd	60 mg/m ²	i.v.	Codziennie przez 1 h
	Ifosfamid	1000 mg/m ²	i.v.	Codziennie przez 1 h
	Mesna	200 mg/m ² (zmieszana z ifosfamidem)	i.v.	Przez 1 h
		Następnie 600 mg/m ²	i.v.	Wlew ciągły przez 12 godzin lub zgodnie z praktyką danego ośrodka
1-2	Cytarabina	0,5-1 g/m ² (wg decyzji lekarza prowadzącego)	i.v.	Przez 3 godziny, co 12 godzin (łącznie 4 dawki)
5	Metotrexat	12 mg	i.t.	(zastosowanie i metoda leczenia i.t. – zależnie od praktyki danego ośrodka)
6	Leukovorin	15 mg	p.o.	24 godziny po podaniu i.t. metotrexatu
7	G-CSF	5 µg/kg (lub 1 ampulka 263 µg)	s.c.	Codziennie do czasu wzrostu ANC do $> 1,0 \times 10^9/l$

Cykle O-IVAC co 21 dni lub po uzyskaniu liczby ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ oraz PLT $> 75 \times 10^9/l$, ale nie później niż 42 dni (6 tygodni) od rozpoczęcia poprzedzającego cyklu chemioterapii.

Po 2 cyklach O-IVAC będzie przeprowadzana ocena odpowiedzi na leczenie. U chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie po 2 cyklach leczenie będzie kontynuowane do uzyskania maksymalnej odpowiedzi + 2 cykle (maksymalnie 6 cykli).

Okres obserwacji: Okres leczenia trwa do 6 miesięcy. Okres obserwacji chorego w badaniu trwa 1 rok.

Kryteria włączenia:

Chorzy rozważani do włączenia do tego badania muszą spełniać wszystkie z następujących kryteriów włączenia:

- Potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) CD20+
- Progresja lub nawrót po uprzednim leczeniu zawierającym, lecz nie ograniczonym do schematu rytuksymab-CHOP
- Niekwalifikujący się do leczenia z autologicznym przeszczepieniem komórek pnia (ASCT) (wiek > 60 lat, PS ≥ 2 , przebyte ASCT, jako część uprzedniego leczenia z powodu DLBCL, i/lub inne powody medyczne, które uniemożliwiają choremu poddanie się procedurze ASCT, np. NYHA II, klirens kreatyniny < 50 ml/min)
- Wiek ≥ 18 lat
- Stan sprawności wg ECOG/WHO 0 - 3
- Ustąpienie toksyczności uprzedniego leczenia do stopnia ≤ 1
- Podpisany formularz świadomej zgody chorego.

Kryteria wyłączenia:

Chorzy, u których występują jakiegokolwiek z poniższych kryteriów nie mogą zostać włączeni do tego badania:

- Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych
- Uprzednie leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 z wyjątkiem rytuksymabu
- Wartości wyjściowe dla następujących parametrów (w fazie skryningu)
 - Płytki $< 75 \times 10^9/l$ (z wyjątkiem sytuacji, kiedy powodem małopłytkowości jest nacieczenie szpiku kostnego przez chłoniaka)
 - Granulocyty obojętnochłonne $< 1,5 \times 10^9/l$ (z wyjątkiem sytuacji, kiedy powodem małopłytkowości jest nacieczenie szpiku kostnego przez chłoniaka)
 - Stężenie kreatyniny $> 2,0$ -krotność górnej granicy normy (chyba, że jest prawidłowy klirens kreatyniny)
 - Stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ -krotność górnej granicy normy (za wyjątkiem, jeśli wątroba jest zajęta przez chłoniaka, lub jeśli powodem hiperbilirubinemii jest zespół Gilberta)
 - Aktywność ALT $> 2,5$ -krotność górnej granicy normy (za wyjątkiem, jeśli wątroba jest zajęta przez chłoniaka)
 - aktywność fosfatazy alkalicznej $> 2,5$ -krotność górnej granicy normy (za wyjątkiem, jeśli wątroba lub szpik kostny są zajęte przez chłoniaka)
- chorzy z aktywną chorobą wątroby lub dróg żółciowych (za wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta, bezobjawową kamicią żółciową, zajęciem wątroby przez chłoniaka lub stabilną przewlekłą chorobą wątroby według uznania badacza)
- Uprzednie leczenie z zastosowaniem jakiegokolwiek leku nie dopuszczonego do obrotu lub leczenie eksperymentalne przed upływem 5 okresów półtrwania tej substancji lub na 4 tygodnie przed włączeniem do badania (należy przyjąć dłuższy okres czasu), lub aktualnie włączeni do innych interwencyjnych badań klinicznych
- Współistnienie innego nowotworu lub choroba nowotworowa w wywiadzie
- Przewlekłe lub aktywne zakażenie wymagające stosowania antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, lub leków przeciwwirusowych takie jak, lecz nie ograniczone do, przewlekłe zakażenie nerek, przewlekłe zakażenie dróg oddechowych przebiegające ze skurczem oskrzeli, gruźlica, lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C
- Istotna choroba naczyń mózgowych w wywiadzie w okresie 6 miesięcy lub obecnie przebiegająca objawowo lub jej następstwa
- Zakażenie wirusem HIV
- Istotna klinicznie choroba serca włączając niestabilną dusznicę bolesną, zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ciężka zastoinowa niewydolność krążenia w stopniu NYHA III-IV, zaburzenia rytmu serca, chyba że poddają się leczeniu, z wyjątkiem skurczów dodatkowych lub minimalnych zaburzeń przewodzenia
- Istotne choroby współistniejące, niepoddające się leczeniu, takie jak, lecz nie ograniczone do, choroby nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, układu wewnątrzwydzielniczego, układu oddechowego, choroby neurologiczne, mózgu oraz choroby psychiczne, które w opinii badacza mogą stanowić ryzyko dla pacjenta
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) definiowane jako dodatni wynik badania w kierunku obecności HBsAg. Ponadto, w przypadku ujemnego wyniku badania na HBsAg, lecz dodatniego wyniku badania na HBcAb (bez względu na status HBsAb), należy wykonać oznaczenia DNA wirusa HBV i w przypadku jego dodatniego wyniku chory nie może zostać włączony do badania
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) definiowane jako dodatni wynik badania w kierunku obecności HcAb, w którym to przypadku należy wykonać oznaczenie testem HCV RIBA immunoblot z tej samej próbki w celu potwierdzenia wyniku
- Cięża lub karmienie piersią. (U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy w badaniu skryningowym)

- Kobiety w wieku rozrodczym, w tym kobiety, u których ostatnia miesiączka wystąpiła w okresie krótszym niż rok przed skryningiem, które nie mogą lub nie chcą stosować adekwatnych metod antykoncepcji od początku trwania badania do jednego roku po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego. Adekwatna antykoncepcja definiowana jest jako zastosowanie doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych, wkładki wewnątrzmacicznej, podwójnej metody barierowej, lub wstrzemięźliwość seksualna
- Mężczyźni, którzy nie mogą lub nie chcą stosować adekwatnych metod antykoncepcji od początku trwania badania do jednego roku od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego
- Pacjenci, którzy nie mogą lub nie chcą stosować się do protokołu badania.

Przydział leczenia:

Chorzy włączeni do badania będą przydzielani do grup terapeutycznych po weryfikacji kryteriów uczestnictwa w badaniu klinicznym. Przydział do grup terapeutycznych będzie dokonywany na podstawie wieku chorego (<60 i ≥60 lat).

Ocena wyników leczenia:

Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Cheson 1999/2007.

Kryteria oceny:

Parametr główny (Primary endpoint): Częstość odpowiedzi: ORR = CR + PR

Parametry dodatkowe:

- Czas wolny od progresji (PFS – progression-free survival)
Definicja: czas od daty rejestracji do daty udokumentowanej progresji lub nawrotu choroby
- Czas wolny od zdarzeń (EFS – event-free survival)
Definicja: czas od daty rejestracji chorego do daty progresji, nawrotu, zgonu – niezależnie od przyczyny, rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego, odmowy leczenia wg protokołu, wystąpienia SAE (ciężkiego zdarzenia niepożądanego), które uniemożliwia dalsze leczenie wg protokołu
- Czas przeżycia całkowitego (OS – overall survival)
Definicja: Czas od daty rejestracji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Tolerancja leczenia.

Ocena parametrów bezpieczeństwa:

Zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych. Toksyczność leczenia będzie oceniana wg Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), National Cancer Institute.

Liczebność próby: 77 pacjentów.

Okres trwania badania: Włączenie do badania pierwszego pacjenta planowane jest w listopadzie 2011, a włączenie ostatniego pacjenta w marcu 2015. Zakończenie obserwacji ostatniego pacjenta planowane jest w sierpniu 2016.