

Przegląd badań klinicznych PLRG

**21 Zebranie PLRG
Warszawa, 24-25.04.2009**

Janusz Szczepanik
CRO Quantum Satis

Badania kliniczne PLRG

Bieżące

- n R-CVP/CHOP (PLRG4)
- n HOVON 68 CLL
- n Watch and Wait

Przygotowywane

- n ACT 1 i ACT 2
- n RATHL
- n [R-HAD, RITZ, HOVON 84 NHL]

R-CVP/CHOP (PLRG4)

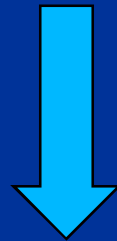
- n „Immunochemioterapia R-CVP lub R-CHOP w indukcji remisji u chorych na **chłoniaki przewlekłe** oraz rytuksymab (*rituximab*, MabThera®) w leczeniu podtrzymującym. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków”
- n Faza III
- n CEBK – 078/UR/CEBK/02/07
- n Liczba ośrodków: **14**
- n Planowana liczba chorych: **250**
- n **Planowany termin badania:** 3.2007 – 10.2012;
rekrutacja chorych do 10.2009 + 3 lata obserwacji.

R-CVP/CHOP – 109 pacjentów

Nr	Gł. badacz	Ośrodek	Liczba pacjentów
1	J. Walewski	CO-I Warszawa	26
2	J. Hołowiecki	[CO-I Gliwice]	8
3	A. Skotnicki	CMUJ Kraków	25
4	K. Warzocha	IHiT Warszawa	18
5	A. Deptała	MSWiA Warszawa	2
6	A. Lange	SP ZOZ DCTK Wr-w	4
7	K. Kuliczkowski	AM Wrocław	14
8	E. Kalinka-Warzocha	ROO Łódź	3
9	E. Starosławska	COZL Lublin	0
10	A. Hellmann	AM Gdańsk	0
11	I. Ryniewicz-Zander	WSZ Elbląg	2
12	W. Hołda	WSP Krosno	4
13	K. Zawilska	SM Poznań	3
14			

R-CVP/CHOP

4,05 pacj./mies.



4,43 pacj./mies.

R-CVP/CHOP

- n Początek badania: 28.02.2007
- n Liczba aktywnych ośrodków: 11
- n Planowana liczba pacjentów: 250
- n Zakończenie rekrutacji: **31.10.2011**
[planowane - 31.10.2009]

R-CVP/CHOP - Badanie równoległe: Ocena wpływu podawania statyn na skuteczność immunochemioterapii

- n Celem projektu, w oparciu o badanie PLGR4, jest określenie czy niekorzystny wpływ statyn na wiązanie rituksymabu z antygenem CD20 zachodzi również *in vivo* i czy te zmiany skutkują niższą skutecznością kliniczną rituksymabu oraz czy zachodzi korelacja pomiędzy deplecją limfocytów B pod wpływem rituksymabu i skutecznością kliniczną tego leku, a zubożeniem w cholesterol pod wpływem statyn.

R-CVP/CHOP - Badanie równoległe: Ocena wpływu podawania statyn na skuteczność immunochemioterapii

- n Oznaczane populacje limfocytów krwi obwodowej ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji limfocytów B,
- n izolowane DNA w celu oznaczania polimorfizmu genów kodujących receptory $Fc\gamma$ oraz genów kodujących składniki układu dopełniacza i białka regulujące aktywność układu dopełniacza.
- n 10 ml krwi do probówki zawierającej EDTA (wyjściowo, po cyklu 4 i po zakończeniu leczenia indukcyjnego oraz przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego rituximabem, po roku i na zakończenie tego leczenia).

R-CVP/CHOP - Badanie równoległe: Ocena wpływu podawania statyn na skuteczność immunochemioterapii

- n 6 pobrań krwi, koszty transportu
- n Uzupelnienie CRF
- n Tymczasem wśród włączonych pacjentów jest tylko **3%** leczonych statynami

Pregnancy Report (1)

Please complete all sections with details of any pregnancy occurring from the time of informed consent until last follow-up visit.
Please fax this form to the PLRG Trial Co-ordinator on 022 644 96 67 within 1 business day of notification of the event.

Trial details			
Trial title	First-line R-CVP vs R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma and R maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the PLRG		
Trial acronym	R-CVP/CHOP; PLRG4; [ML19931]	NCT ID:	00801281

Patient details <i>(Any information regarding female partners of trial patients should be entered in Other Pregnancy Information section)</i>			
Patient initials	<input type="text"/>	Patient trial number	<input type="text"/>
Patient hospital number	<input type="text"/>	Date of birth	<input type="text"/> <small>d d m m m y y</small>
Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Height	<input type="text"/> cm <input type="text"/> Weight <input type="text"/> kg
Hospital	<input type="text"/>	Treating Clinician	<input type="text"/>
Type of report	<input type="checkbox"/> First <input type="checkbox"/> Update	Trial arm	<input type="checkbox"/> R-CHOP <input type="checkbox"/> R-CVP

Trial treatment								
Treatment / Drug Name	Dose	Unit	Frequency	Is this full dose?	Route	Start date	Ongoing?	End date
				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<small>d d m m m y y</small>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<small>d d m m m y y</small>
Rituximab				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="text"/>
Cyclophosphamid				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="text"/>
Doxorubicin				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="text"/>
Vincritine				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="text"/>
Prednisone				<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="text"/>
Most recent cycle number:	<input type="text"/>	Date last treatment given before pregnancy confirmation:	<input type="text"/>	<small>d d m m m y y</small>	Last treatment given before pregnancy confirmation:	<input type="checkbox"/> R-CHOP <input type="checkbox"/> R-CVP		

Pregnancy Report (2)

Concomitant medications? Y N *(Only include drugs given during the 30 day period prior to pregnancy confirmation. Continue on separate sheet if necessary)* Continued on a separate sheet: Y N

Drug Name	Indication	Dose	Units	Frequency	Route	Start date	Ongoing?	End date
						d d m m m y y		d d m m m y y
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Pregnancy Information

Start date of last menses	Date pregnancy confirmed	Method of diagnosis	Anticipated date of childbirth	Mother consented for pregnancy monitoring
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N

Other Pregnancy Information *(concurrent conditions, medical history, complications during birth, birth defects etc)*

Past Pregnancy History

Date of delivery	Gestation (weeks)	Mode of Delivery	Gender	Weight (kg)	Antenatal Problems	Postnatal Problems
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		

Signature: <small>PI or other participating clinicians only</small>	Print name:	Date of report: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
--	-------------	---

Pregnancy Follow-up Report (1)

Please complete all sections with details of pregnancy outcome.

Please fax this form to the PLRG Trial Co-ordinator on 022 644 96 67 within 1 business day of notification of the event.

Trial details			
Trial title	First-line R-CVP vs R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma and R maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the PLRG		
Trial acronym	R-CVP/CHOP; PLRG4; [ML19931]	NCT ID:	00801281

Patient details <i>(Any information regarding female partners of trial patients should be entered in Other Pregnancy Information section)</i>			
Patient initials	<input type="text"/>	Patient trial number	<input type="text"/>
Patient hospital number	<input type="text"/>	Date of birth	<input type="text"/> <small>d d m m y y</small>
Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Height	<input type="text"/> cm <input type="text"/> Weight <input type="text"/> kg
Hospital	<input type="text"/>	Treating Clinician	<input type="text"/>
Type of report	<input type="checkbox"/> Update <input type="checkbox"/> Final	Trial arm	<input type="checkbox"/> R-CHOP <input type="checkbox"/> R-CVP

Pregnancy Follow-up Report (2)

Please complete all sections with details of pregnancy outcome.

Please fax this form to the PLRG Trial Co-ordinator on 022 644 96 67 within 1 business day of notification of the event.

Pregnancy Outcome						
<input type="checkbox"/> Not known at this date	<input type="checkbox"/> Still birth	<input type="checkbox"/> Induced abortion	<input type="checkbox"/> Spontaneous abortion			
<input type="checkbox"/> Neonatal death	<input type="checkbox"/> Uneventful (normal/healthy baby)	<input type="checkbox"/> Birth defects (provide details in Other Pregnancy Information section below)				
Date of Above Outcome:		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>d d m m m y y</small>				
Date of delivery	Gestation (weeks)	Mode of Delivery	Gender	Weight (kg)	Antenatal Problems	Postnatal Problems
<small>d d m m m y y</small>						
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	<input type="text"/> <input type="text"/>		

Other Pregnancy Information <small>(concurrent conditions, medical history, complications during birth, birth defects etc)</small>

Signature: <small>PI or other participating clinicians only</small>	Print name:	Date of report:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>d d m m m y y</small>
--	-------------	-----------------	--

HOVON 68 CLL

„Fludarabina i Cyklofosfamid vs. Fludarabina i Cyklofosfamid skojarzone z niskimi dawkami **alemtuzumabu** u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną o wysokim stopniu ryzyka.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy”

- n Liczba ośrodków: 4 aktywne / 5
- n Planowana liczba chorych w Polsce: 40 / 300
- n **Liczba chorych włączonych do badania: 22**
- n Termin badania: 2006 – k. rekrutacji chorych + 3 lata obserwacji

HOVON 68 CLL – 22 pacjentów

Nr	Główny badacz	Ośrodek	Liczba pacjentów
1	A.Dmoszyńska	AM Lublin	7
2	J.Walewski	CO-I Warszawa	5
3	A.Deptała	MSWiA Warszawa	6
4	A.Lange	SP ZOZ DCTK Wrocław	4
5	A.Skotnicki	CMUJ Kraków	0

Watch and Wait

- n „Międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność podawania **rytuksymabu** i **postępowania „obserwuj i czekaj”** u pacjentów z zaawansowanym, bez masywnych zmian węzłowych, **bezobjawowym chłoniakiem grudkowym”**
- n Liczba ośrodków: 7 / 2 aktywne
- n **Liczba chorych włączonych do badania: 3**
- n **Termin badania:** rekrutacja – zakończona w 4.2009 ; okres trwania-6 lat

Watch and Wait – 3 pacjentów

Nr	Główny Badacz	Ośrodek	Liczba pacjentów
1	J.Walewski	CO-I Warszawa	1
2	W.W.Jędrzejczak	AM Warszawa	0
3	A.Skotnicki	CMUJ Kraków	2
4	K.Warzocha	IHiT Warszawa	0
5	A.Lange	SP ZOZ DCTK Wrocław	0
6	A.Hellmann	ACK AM Gdańsk	0
7	A.Deptała	MSWiA Warszawa	0

PRZYGOTOWYWANE BADANIA

21 Zebranie PLRG; Warszawa, 24-
25.04.2009

ACT 1 (younger \leq 65 yrs)

ALEMTUZUMAB AND CHOP IN T-CELL LYMPHOMA

„Randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność chemioimmunoterapii dwutygodniowym programem CHOP pojedynczo lub w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym Campath-1H (alemtuzumab) u młodych pacjentów z uprzednio nie leczonymi ogólnoustrojowymi chłoniakami T-komórkowymi wywodzącymi się z limfocytów obwodowych”

ACT 1 (younger \leq 65yrs)

ALEMTUZUMAB AND CHOP IN T-CELL LYMPHOMA

n Wskazanie:

uogólniony chłoniak z obwodowych komórek T,
uprzednio nie leczony

n Leczenie:

CHOP14 vs CHOP14+alemtuzumab

Konsolidacja: przeszczep komórek macierzystych

n Faza: III

ACT 1 (younger \leq 65 yrs)

- n EudraCT Nr 2006-006130-17
- n Sponsor: Nordic Lymphoma Group (NLG)
- n Liczba ośrodków w Polsce: 6
- n Planowana rekrutacja chorych (PL) 26/rok
[całk. 308]
- n Termin badania:
rekrutacja chorych do: 3-4Q.2011,
zakończenie leczenia do: 2Q.2012,
koniec badania: 1Q.2014

Ośrodki uczestniczące w badaniu ACT1 / ACT2

n **Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski**

Oddział Intensywnej Opieki Hemato-Onkologicznej Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

n **Prof. dr hab. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek**

Warszawski Uniwersytet Medyczny; Katedra i Klinika Hematologii Onkologii i Chorób Wewnętrznych ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

n **Prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann**

Akademickie Centrum Kliniczne; Szpital Akademii Medycznej w Gdańsku; Klinika Hematologii i Transplantologii ; ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

n **Prof. dr hab. n. med. Jerzy Hołowiecki**

Centrum Onkologii – Instytut im. MSC, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice

n **Prof. dr hab. med. Kazimierz Kuliczkowski**

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; ul. Marii Curie-Skłodowskiej 58, 50-369 Wrocław

n **Prof. dr hab. med. Aleksander Skotnicki**

Klinika Hematologii Collegium Medicum UJ ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków

ACT1 - Status quo

- n Uzyskano pozytywną opinię Komisji Bioetycznej
 - n Złożono dokumenty badania do CEBK (3.2009)
 - n Pięć na sześć ośrodków, które otrzymały pakiet zawierający:
 - n Polisę ubezpieczeniową,
 - n Protokół badania,
 - n Dwujęzyczną umowę Sponsor-Badacz-Ośrodek,
- nie podpisało umowy

Monitoring of EBV reactivation and recommendations for pre-emptive therapy

- n EBV reactivation should be monitored with an appropriate **antigen or virus DNA detection technique** according to the methods of the participating hospital.
- n In accordance with EBMT guidelines, **quantitative PCR (qPCR) is the recommended technique**. The recommended monitoring frequency is described in section 13.3.
- n **Pre-emptive therapy should be initiated according to local guidelines**. Alternatively, the guidelines for management of EBV reactivation elaborated by the EBMT Working Party for Infectious Diseases are recommended.

ACT 2 (elderly >60yrs)

ALEMТУZUMAB AND CHOP IN T-CELL LYMPHOMA

„ A randomized phase III study to evaluate the efficacy of chemoimmunotherapy with the monoclonal antibody Campath-1H (alemtuzumab) given in combination with 2-weekly CHOP versus 2-weekly CHOP alone in elderly patients with previously untreated systemic peripheral T-cell lymphomas ”

ACT 2 (elderly >60yrs)

ALEMТУZUMAB AND CHOP IN T-CELL LYMPHOMA

n Wskazanie:

uogólniony chłoniak z obwodowych komórek T,
uprzednio nie leczony

n Leczenie:

CHOP14 vs CHOP14+alemtuzumab

n Faza: III

ACT 2 (elderly >60yrs)

- n EudraCT Nr 2007-000821-23
- n Sponsorzy: German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group, Nordic Lymphoma Group
- n Liczba ośrodków: 6
- n Planowana rekrutacja chorych (PL): 20/rok
- n **Termin badania:**
 - rekrutacja chorych do: 3-4Q.2011
 - zakończenie leczenia do: 2Q.2012
 - koniec badania: 1Q.2014

RATHL

- n Study Title: A Randomised Phase III Trial to assess response adapted therapy using FDG-PET imaging in patients with newly diagnosed, advanced Hodgkin Lymphoma.
- n Short study title: PET for response adapted therapy in advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL).

RATHL

- n EudraCT Nr 2007-006064-30
 - n Sponsor: University College London (UCL)
 - n Liczba ośrodków w Polsce: ok.8
 - n Planowana rekrutacja chorych (PL) ?
[całk. 1200]
 - n Termin badania: początek w Polsce
wrzesień 2009 (umowy!!!)
- Rekrutacja chorych: 3-4 lata
Okres leczenia: 6-8 mies.

RATHL

- n Oczekujemy podpisania głównej umowy między sponsorem a koordynatorem
- n Przygotowane są:
 - n Informacja dla Pacjenta i Zgoda na udział w badaniu w języku polskim,
 - n Polisa ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej Sponsora i Badacza,
 - n Umowy z ośrodkami

Back up

21 Zebranie PLRG; Warszawa, 24-
25.04.2009

HOVON 68 CLL - Aktualności

- n Nowa broszura badacza nr 13 z 18.08.2008
- n Amendment do protokołu z 14.04.2008
- n CRF z 14.04.2008
- n **Nowy sposób zamawiania leku:** bezpośrednio z Wielkiej Brytanii przez firmę **Penn**, wypełnione zamówienia należy wysłać, najlepiej zeskanowane jako załącznik do maila, na adres csu@mail@pennpharm.co.uk lub faksem na numer +44 1495 713743
- n Przedłużono ważność polisy

HOVON 68 CLL – Safety issue

- n In the future we also ask you, apart from the immediate fax to the HOVON Data Center, also to ***report any life-threatening or fatal adverse event directly to me as sponsor, preferably by telephone, with a follow-up of details by email.***

Thank you
Christian Geisler
Sponsor, HOVON68 CLL Trial

HOVON 84 NHL

- n EudraCT Nr 2006-005174-42
- n Sponsorzy: HOVON (P.J. Lugtenburg, J.M. Zijlstra)
- n Liczba ośrodków w Polsce: ?
- n Liczba chorych: 550
- n **Termin badania:**
 - początek - 1.2007
 - zakończenie rekrutacji - 1.2012

HOVON 68 CLL - Safety issue

- n Opportunistic infections (late and early) during treatment
- n The Writing Committee has not found reason to change the protocol treatment.
- n As a matter of fact, the opportunistic infections prove that the combination of FC and low-dose alemtuzumab is active.
- n Our decision is to continue the protocol treatment as it is, but with notably strengthened safety measures, summarized below and described in detail in the amendment draft also enclosed.
- n As soon as our Data Safety Management Board has had the opportunity to review these adverse events and the proposed amendments, they will now be submitted to the authorities in all participating countries.

ACT 1 - Inclusion criteria

- n Previously untreated patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma of stage I bulk (≥ 7.5 cm) and stages II to IV.
- n Patients with a confirmed histologic diagnosis of **peripheral T-cell NHL** according to the WHO classification (Appendix C):
 - Peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL NOS)
 - Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 - Primary systemic, alk-negative anaplastic large cell lymphoma (T- or null phenotype)
 - Enteropathy-type T-cell lymphoma
 - Subcutaneous panniculitis-like T-NHL
 - Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
 - Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
- n Age 18-65 years at the time of randomization for young patients' cohort
- n Life expectancy of 3 months or longer
- n ECOG performance status 0, 1 or 2 at randomization (see appendix D). PS 3 acceptable if lymphoma-related.
- n Measurable disease
- n Written informed consent

HOVON 68 CLL

Study design

- High risk CLL
- Binet A *, B* , C
- * Indication for treatment



R
A
N
D
O
M
I
S
E
D

FC x 6

FC +Alemtuzub x 6

Evaluation after 3 cycles
SD/PD : off study

Schemat badania

