



PROTOKÓŁ BADANIA BGD

TYTUŁ

Badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania bendamustyny w połączeniu z gemcytabiną i deksametazonem (BGD) w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina w fazie oporności lub nawrotu po uprzednim leczeniu zawierającym co najmniej 2 linie leczenia.

Wersja protokołu 1.0 z dn. 31.05.2014r.

Nadzór merytoryczny

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)

Koordynatorzy badania

dr n. med. Wanda Knopińska-Posłuszny

lek. med. Waldemar Kulikowski

Oddział Hematologii SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii

Aleja Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn

e-mail: wanda.knopinska@gmail.com , waldemar.kulikowski@gmail.com

tel.: 89 539 81 30, kom. 605 042 390, 508 050 508

fax: 89 539 81 34

Rejestracja chorych

Chorzy biorący udział w badaniu podlegają zgłoszeniu do ośrodka koordynującego badanie na załączonym do protokołu formularzu (załącznik 1). Zgłoszenie należy wysłać mailem na adres waldemar.kulikowski@gmail.com w dniu rozpoczęcia chemioterapii BGD.

Typ badania

Otwarte wieloośrodkowe badanie obserwacyjne.

Populacja badana

Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w fazie oporności lub nawrotu choroby po uprzednim leczeniu obejmującym co najmniej 2 linie leczenia.

Czas trwania badania

Okres rekrutacji do 31.12.2014r. oraz obserwacja przez 12 miesięcy od podania ostatniego cyklu chemioterapii.

Cel badania

Ocena skuteczności i tolerancji schematu BGD.

Oceniane parametry:

- Częstość odpowiedzi : $ORR = CR + PR$
- Czas wolny od progresji (EFS)
- Czas wolny od zdarzeń (EFS)
- Czas przeżycia całkowitego (OS)
- Tolerancja leczenia

Kryteria włączenia

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

- 1) Potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina
- 2) Oporność lub nawrót po uprzednim leczeniu zawierającym co najmniej 2 linie leczenia (włącznie z pacjentami poddanymi auto- lub alloSCT)
- 3) Wiek ≥ 18 lat
- 4) Stan sprawności wg ECOG 0 – 3
- 5) Ustąpienie toksyczności uprzedniego leczenia do stopnia ≤ 2
- 6) **Podpisany przez chorego :**
 - formularz świadomej zgody chorego na leczenie chemioterapią BGD (wzór formularza w zależności od wewnętrznych ustaleń obowiązujących w poszczególnych ośrodkach) i
 - formularze świadomej zgody na zastosowanie terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi dla bendamustyny i gemcytabiny (załącznik nr 4b do Zarządzenia nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z dn. 12.05.2012r.) – wzór załączony do protokołu

Kryteria wyłączenia

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

- 1) Nieklasyczny typ chłoniaka Hodgkina
- 2) Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych
- 3) Uprzednie leczenie bendamustyną. WCZEŚNIEJSZE LECZENIE GEMCYTABINĄ NIE STANOWI KRYTERIUM WYKLUCZAJACEGO.

- 4) Wartości wyjściowe dla następujących parametrów :
 - Płytki $< 50 \times 10^9/l$ (z wyjątkiem sytuacji, kiedy powodem małopłytkowości jest nacieczenie szpiku kostnego przez chłoniaka)
 - Granulocyty obojętnochłonne $< 1,0 \times 10^9/l$ (z wyjątkiem sytuacji, kiedy powodem neutropenii jest nacieczenie szpiku kostnego przez chłoniaka)
 - Stężenie kreatyniny $> 2,0$ -krotność górnej granicy normy
 - Stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ -krotność górnej granicy normy (za wyjątkiem, jeśli wątroba jest zajęta przez chłoniaka)
 - Aktywność ALT $> 2,5$ -krotność górnej granicy normy (za wyjątkiem, jeśli wątroba jest zajęta przez chłoniaka)
- 5) Okres od zakończenia leczenia wcześniejszej linii poniżej 28 dni
- 6) Przewlekłe lub aktywne zakażenie wymagające stosowania antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych lub leków przeciwwirusowych
- 7) Zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV
- 8) Inne istotne klinicznie choroby, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do udziału chorego w badaniu.
- 9) Cięża lub okres karmienia piersią
- 10) Obecność drugiego nowotworu – postać aktywna i do 5 lat od wyleczenia
- 11) Brak pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu

Badania diagnostyczne

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- Wykonane w ciągu 28 dni przed C1D1
 - 1) badanie PET/CT
 - 2) ocena histopatologiczna szpiku (badanie zalecane, nie jest obligatoryjne)
- wykonane w ciągu 7 dni przed C1D1
 - 1) Badanie podmiotowe z uwzględnieniem objawów ogólnych i fizykalne
 - 2) określenie stopnia sprawności wg ECOG
 - 3) morfologia krwi z rozmazem, OB
 - 4) CRP, sód, potas, kwas moczowy, mocznik, kreatynina, ALT, AST, GGTP, bilirubina, fosfataza alkaliczna, LDH, białko całkowite, albuminy
 - 5) test ciążowy w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

Badania diagnostyczne w fazie leczenia

Przed każdym cyklem leczenia morfologia krwi.
Pozostałe badania zgodnie z praktyką danego ośrodka.

Dodatkowo ocena morfologii w dobie 8 (przed podaniem gemcytabiny).

Zestawienie badań diagnostycznych zawiera tabela nr 1 (załącznik 3)

Schemat leczenia BGD

Tabela nr 2

Lek	dawka	Droga podania	Dni podania
Bendamustyna	90 mg/m ²	i.v. 60-min	1, 2 co 28 dni
Gemcytabina	800 mg/m ²	i.v. 30-min	1, 8 co 28 dni
Dexametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1,2,3,4 co 28 dni

Przygotowanie bendamustyny i gemcytabiny zgodnie z informacjami w charakterystyce produktów leczniczych.

Czas trwania leczenia

Leczenie obejmuje podanie maksymalnie 6 cykli chemioterapii.

Modyfikacja dawek w przypadku toksyczności

- toksyczność hematologiczna w 3 i 4 stopniu wg CTC
 - jeżeli wystąpi po raz pierwszy opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii do czasu ustąpienia toksyczności (co najmniej 2 stopień wg CTC), maksymalnie o 14 dni.
 - ponowne wystąpienie toksyczności hematologicznej w 3 lub 4 stopniu wg CTC – zalecana redukcja dawki gemcytabiny do 600 mg/m². Dawka bendamustyny nie podlega redukcji.
 - jeżeli pomimo redukcji dawki gemcytabiny obserwowane są powikłania hematologiczne w stopniu 3 i 4 wg CTC zalecana dodatkowo redukcja dawki bendamustyny do 60 mg/m².
 - opóźnienie w podaniu kolejnego cyklu leczenia może wynosić maksymalnie 14 dni.
- toksyczność pozahematologiczna
 - w przypadku powikłań w stopniu 3 i 4 wg CTC opóźnienie leczenia od czasu ustąpienia toksyczności (co najmniej 2 stopień wg CTC), maksymalnie o 14 dni.
- w przypadku wystąpienia nietolerancji gemcytabiny dopuszczalna jest kontynuacja leczenia bendamustyną i deksametazonem bez gemcytabiny.

Leczenie wspomagające

Stosowanie leczenia wspomagającego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Zalecana profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej G-CSF od doby 9 każdego cyklu leczenia (w przypadku odstąpienia od podania gemcytabiny w dobie 8 od doby 8 cyklu).

W leczeniu niedokrwistości do rozważenia preparaty erytropoetyny w celu redukcji konieczności przetoczeń NUKKCz.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Po 2 cyklach chemioterapii BGD kontrolne badanie PET-CT oceniane zgodnie z kryteriami Deauville'a. **Badanie PET-CT należy wykonać do 7 dni przed planowanym 3 cyklem leczenia.**

Leczenie mogą kontynuować pacjenci, którzy w badaniu PET-CT uzyskali co najmniej stabilizację choroby. Stwierdzenie progresji choroby wyklucza chorego z dalszego leczenia BGD.

Po zakończeniu leczenia wykonywane jest badanie PET-CT - optymalnie 6 tygodni po zakończonym leczeniu. W okresie follow-up monitorowanie TK co 3 miesiące.

Przesłanki badania

U 25-30 % chorych z chłoniakiem Hodgkina (HL) po leczeniu pierwszej linii nie uzyskuje się remisji lub dochodzi do wznowy choroby. Postępowanie w takich przypadkach polega na podaniu chemioterapii II rzutu i wykonaniu autologicznego przeszczepienia szpiku (autoSCT), co zapewnia wieloletnie przeżycie u 50% chorych. Brak jest standardów dotyczących leczenia kolejnych nawrotów HL lub choroby odpornej na chemioterapię.

Ze względu na niedostępność w Polsce w codziennej praktyce brentuximabu vedotin, który w wielu krajach jest rekomendowaną terapią u tych pacjentów, schematy chemioterapii zawierające bendamustynę mogą stanowić opcję terapeutyczną pozwalającą uzyskać remisję choroby i zakwalifikowanie chorego do auto- lub alloSCT lub stanowić leczenie paliatywne w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do procedur przeszczepowych.

Literatura

- 1) Kulikowski W., Cichocka E., Knopińska-Posłuszny W. Zastosowanie bendamustyny z gemcytabiną i deksametazonem w leczeniu pierwotnie odpornej postaci chłoniaka Hodgkina – doświadczenia własne ośrodka. *Acta Haematologica Polonica*, Vol 44, Supplement 1, July–September 2013, Pages 108, XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.
- 2) Anastasia A. et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol.* 2014 Mar 7. doi: 10.1111/bjh.12821. [Epub ahead of print]
- 3) Alison J. Moskowitz et al. Bendamustine Is Highly Active in Heavily Pre-Treated Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Serves as a Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplant. *ASH Annual Meeting Abstracts 2009 114:720*
- 4) Novella Pugliese, et al. Bendamustine-based therapy is effective and has a favourable toxicity profile in the treatment of refractory and relapsed Hodgkin Lymphoma. *EHA, 2013 Abstracts 1418*

- 5) Corazzelli G. et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2013 Jan;160(2):207-15
- 6) Koolwine J. A Canadian perspective on the safe administration of bendamustine and the prevention and management of adverse events. Curr Oncol. 2014 Feb;21(1):35-42.
- 7) Elsoueidi R. Bendamustine treatment in a heavily pretreated Hodgkin lymphoma patient. J Oncol Pharm Pract. 2014 May 19. pii: 1078155214535826. [Epub ahead of print]
- 8) Alison J. Moskowitz et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):456-60
- 9) Ghesquières H. et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. Leuk Lymphoma. 2013 Nov;54(11):2399-404
- 10) Zinzani PL. Et al. Bendamustine efficacy in Hodgkin lymphoma patients relapsed/refractory to brentuximab vedotin. Br J Haematol. 2013 Dec;163(5):681-3.
- 11) Moskowitz A. Bendamustine: a bridge to longer term solutions in heavily treated Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Nov;54(11):2339-40
- 12) Mian M. et al. Bendamustine salvage for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. Ann Hematol. 2013 Jan;92(1):121-3.

Lista załączników do protokołu

Załącznik 1 - Zgłoszenie chorego do badania obserwacyjnego

Załącznik 2 - Zgodna na przetwarzanie danych

Załącznik 3 - Tabela 1 Badania diagnostyczne wykonywane w trakcie badania obserwacyjnego

Załącznik 1

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)

Zgłoszenie chorego do badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania bendamustyny w połączeniu z gemcytabiną i deksametazonem (BGD) w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina w fazie oporności lub nawrotu po uprzednim leczeniu zawierającym co najmniej 2 linie leczenia.

Nazwa ośrodka i dane kontaktowe	
Inicjały pacjenta	
Data urodzenia pacjenta	
Imię i nazwisko lekarza leczącego	
Data zgłoszenia	

Zgłoszenie proszę przelać elektronicznie na adres: waldemar.kulikowski@gmail.com

Załącznik 2 Zgodna na przetwarzanie danych

Badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania bendamustyny w połączeniu z gemcytabiną i deksametazonem (BGD) w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina w fazie oporności lub nawrotu po uprzednim leczeniu zawierającym co najmniej 2 linie leczenia.

Formularz zgody na przetwarzanie danych osobowych i danych dotyczących stanu zdrowia

Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych osobowych związanych z udziałem w badaniu obserwacyjnym oraz danych dotyczących mojego stanu zdrowia lub występującej u mnie choroby w ramach i do celów oceny wyżej wymienionego sposobu leczenia, przez członków Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), odpowiedzialnych za jego realizację.

Miejscowość, Data _____

Imię, nazwisko _____

Podpis _____

Załącznik 3 Tabela 1 Badania diagnostyczne wykonywane w trakcie badania obserwacyjnego

	Dane wyjściowe	CYKLE 1-6 Dzień 1	CYKLE 1-6 Dzień 8	Ocena po 2 cyklu	6 tygodni od podania ostatniej dawki chemioterapii	W przypadku progresji lub braku odpowiedzi w trakcie leczenia	Obserwacja
Zgoda pacjenta na leczenie i przetwarzanie danych	X						
Rozpoznanie klasycznej postaci HL	X						
Wywiad	X	X			X	X	X
Badanie przedmiotowe	X	X			X	X	X
Stan sprawności wg ECOG	X	X			X	X	X
Objawy ogólne	X	X			X	X	X
TK klatki piersiowej, jam brzusznej, miednicy							X
PET/CT ^a	X			X	X	X	
Morfologia krwi obwodowej	X	X	X		X	X	X
Badanie biochemiczne krwi ^b	X				X	X	
OB	X				X	X	
Trepanobiopsja ^c	X					X	
Test ciążowy	X						
Ocena odpowiedzi na leczenie				X	X	X	X

a - Badanie PET-CT w ocenie po 2 cyklu należy wykonać do 7 dni przed planowanym 3 cyklem leczenia.

b - CRP, Na, K, kwas moczowy, kreatynina, ALT, AST, GGTP, fosfataza alkaliczna, LDH, bilirubina, białko całkowite, albumina

c – badanie nie jest obligatoryjne

Notatki