

HOVON 68 Samenvatting + Checklist

Een gerandomiseerde fase III studie bij onbehandelde patiënten met ongunstige CLL:
Fludarabine + Cyclofosfamide (FC) versus Fludarabine + Cyclofosfamide + Alemtuzumab

Patiëntengroep:

- Patiënten met een CLL
- Leeftijd 18-75
- WHO performance 0-3
- Niet zwanger
- Ongunstige prognose, i.e. ongemuteerde Ig-genen, i.e = 98% homologie I_GV_H genen en/of del (17q), del (11q) of + 12
- Klinische indicatie voor behandeling i.e. symptomatische ziekte c.q. progressie
- Gegeven informed consent

Doel van de studie:

- Het vergelijken van het effect en de veiligheid van Fludarabine, Cyclofosfamide en Alemtuzumab met Fludarabine en Cyclofosfamide alleen.
 - o Overleving
 - o Ziektevrije overleving
 - o Respons volgens kliniek, flowcytometrie en moleculaire diagnostiek
 - o Infecties, m.n. CMV, HSV, HZV, EBV, schimmelinfecties, mycobacteriose en neutropene infecties

Studie design:

- Arm A: 6 kuren met Fludarabine en Cyclofosfamide (p.o.)
- Arm B: 6 kuren met Fludarabine, Cyclofosfamide (p.o.) en Alemtuzumab s.c.

Behandeling:

Arm A - FC

Medicijn	Dosis/dag	Toepassing	Dagen
Fludarabine	40 mg/m ²	p.o.	1,2,3
Cyclofosfamide	250 mg/m ²	p.o.	1,2,3

Arm B – FC + A

Medicijn	Dosis/dag	Toepassing	Dagen
Fludarabine	40 mg/m ²	p.o.	1,2,3
Cyclofosfamide	250 mg/m ²	p.o.	1,2,3
Alemtuzumab (MabCampath)	30 mg	s.c.	Kuur 1: Dag: -1, 0, 1 Kuur 2-6: Dag 1

- 1 x per 4 weken. (2^e kuur op dag 29, 3^e kuur op dag 57)
- na 3 kuren evaluatie
- indien PR na de eerste 3 kuren verder met nog 3 kuren.
 - o In totaal 6 kuren.
- Indien geen respons: off protocol.
- Dosis reductie bij kreatinine klaring van 30-60 ml/min., Fludarabine 50%. Bij een kreatinine klaring van < 30 ml/min geen Fludarabine (exclusie)

Aandachtspunten:

- **STUDIEMEDICATIE: BESTELFORMULIER FAXEN NAAR SCHERING NEDERLAND, zie site**
- **Op het medicatie formulier duidelijk HOVON 68 en indien mogelijk Apotheeknr. 12NAT01084 vermelden.**
 - Bijwerkingen Alemtuzumab
 - o Koude rilling
 - o Vermoeidheid
 - o Infecties
 - o Hoofdpijn
 - o Braken
 - o Koorts en koude rilling
 - o Anorexia
 - o Hypotensie
 - o Misselijkheid
 - o Huidreacties
 - Voorzorgen bij het geven van Alemtuzumab s.c.
 - o Bij verschijnselen van koorts, huiduitslag, koude rillingen of tensiedaling, clemastine 2 mg en paracetamol 500 mg, 30 min. voor de injectie geven.
- Bloedproducten bestralen
- Hydratie toestand patient
- Volledig bloedbeeld en diff. regelmatig controleren
- Letten op tekenen van infectie m.n. CMV en PCP
- 30 mg Alemtuzumab oplaaddosis 3 x 30 mg/s.c. op dag -1, 0, en dag 1, bij de eerste kuur; de volgende kuren 30 mg Alemtuzumab alleen op dag 1.
- PCP profylaxe: Co-trimoxazol 480 mg/dd. tot minimaal 3 mnd na laatste kuur
- Herpes virus profylaxe: valaciclovir 2 x 500 mg/dd.
- CMV reactivatie: valganciclovir 2 x 900 mg/dd tot verdwijnen CMV-antigenemie, dan 1 x 900 mg/dd tot herstel afweer.

**CHECKLIST Controles
BEHORENDE BIJ HOVON 68**

	Voor start	Voor elke kuur	Na de 3 ^e kuur	Einde protocol	Follow-up <6mnd na stop behandeling	Follow-up >6 mnd na stop behandeling	Bij progressie
Inclusie / Exclusie	X						
Informed consent	X						
Medische voorgeschiedenis	X						
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X	X	X	X
Bloed onderzoek Hb, Leuko's, Diff, Trombo's	X	X ¹	X	X	X	X	X
Chemie: Natrium, Kalium, Ureum, Kreat, Lever functies, Tot bill., AF, T.eiwit Albumine, LDH, CRP, Calcium, Fosfaat, Urinezuur	X	X	X	X	X	X	X
CMV-PCR / CMV-Ag		X ²	X ³	X	X ⁴		
EBV-PCR		X ⁴	o.i.	o.i.	o.i.		
Beenmerk onderzoek: Biopsie	X		X ⁵	X		X ⁶	X
PB Flow Cytometry	X		X ⁵	X ⁶		X ⁶	X
BM Flow Cytometry	X ⁷		X ⁵	X ⁵		X ⁶	X ⁷
PB FISH	X ⁸						X
BM FISCH	X ^{7,8}						X ⁷
Mutational status	X ⁹						
PB MRD studies			X ⁵	X ⁵		X ⁶	
BM MRD studies			X ⁵	X ⁵		X ⁶	
PB storage future studies	X		X ¹⁰	X ¹⁰		X ^{6,10}	X
BM storage future studies			X ¹⁰	X ¹⁰		X ^{6,10}	X
ECG							
CT-scan	X		X	X		X ⁶	X
Alemtuzumab antibodies ¹¹							
Medicatie	X	X	X	X	X		
Adverse events		X	X	X	X		
Additional investigations	o.i.	o.i.	o.i.	o.i.	o.i.	o.i.	o.i.

o.i. on indication

¹ wekelijks beide armen

² wekelijks alleen in de Alemtuzumab arm

³ elke 2^e week, alleen in de Alemtuzumab arm.

⁴ maandelijks 3 mnd lang, alleen in de Alemtuzumab arm

⁵ alleen als bijwjs van CR

⁶ op zijn minst jaarlijks, start 6 mnd na de behandeling

⁷ alleen als het niet is gedaan op het PB

⁸ kan gedaan worden tot 6 maanden na inclusie

⁹ kan gedaan worden rondom de inclusie

¹⁰ extra materiaal

¹¹ alleen in de alemtuzumab arm