

T-PLL2-Protokoll der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)

Phase II Trial of Combined Immunochemotherapy with Fludarabine, Mitoxantrone, Cyclophosphamide and Alemtuzumab (FMC-Alemtuzumab) in Patients with Previously Treated or Untreated T-Prolymphocytic Leukemia

EudraCT number 2008-001421-34

Sponsor: University of Cologne

Sponsor number: Uni-Köln-795

PROTOKOLL SYNOPSE Version 3.1 (Protokollversion 3.1 Amendment 1):

| | |
|------------------------|---|
| Kurztitel | T-PLL2-Protokoll der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) |
| Titel | Phase-II-Studie der kombinierten Immunochemotherapie mit Fludarabin, Mitoxantron, Cyclophosphamid und Alemtuzumab (FMC-Alemtuzumab) für Patienten mit vorbehandelter oder nicht vorbehandelter T-Prolymphozyten-Leukämie |
| Sponsor | Universität zu Köln |
| Vertreter des Sponsors | Prof. Dr. Michael Hallek, Cologne |
| Medizinischer Berater | Dr. Georg Hopfinger, Vienna |
| Rationale | <p>Da die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit T-PLL weniger als 12 Monate beträgt, ist die Behandlung der T-PLL eine besondere Herausforderung. Mit konventioneller Chemotherapie oder Deoxycoformycin konnten geringe Ansprechraten (etwa 30% und 40%) erreicht werden, mit dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab betrugen die Ansprechraten 50-70%, die Dauer des Ansprechens war aber nur kurz.</p> <p>In der Vorgängerstudie (T-PLL1) wurde die Wirksamkeit der FMC-Kombinationschemotherapie (Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid) und Alemtuzumab-Erhaltungstherapie untersucht, eine vorläufige Analyse bei 16 Patienten zeigte eine Ansprechrate von mehr als 60% nach FMC und von 83% nach der Alemtuzumab-Erhaltungstherapie.</p> <p>Das vorliegende Protokoll soll prüfen, ob die gleichzeitige Gabe von FMC-Alemtuzumab mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben verlängern kann.</p> |
| Studienendpunkte | Das Ziel der T-PLL2-Studie ist es, Sicherheit und Effektivität der gleichzeitigen Verabreichung von FMC-Alemtuzumab mit einer anschließenden Alemtuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit T-PLL zu untersuchen. |

| | |
|------------------------|--|
| | <p>Primäre Studienendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieansprechen, Rate der partiellen und kompletten Remissionen • Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse • Anzahl der lebensbedrohlichen Infektionen <p>Sekundäre Studienendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Dauer des Ansprechens |
| Effektivitätsparameter | Ansprechraten (Anzahl an CR, CRi, nPR, PR, SD und PD) |
| Sicherheitsanalyse | Anzahl und Schweregrad der behandlungsinduzierten Nebenwirkungen |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Unbehandelte Patienten mit T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL) (gemäß WHO-Kriterien) oder vorbehandelte Patienten (max. eine Vorbehandlung) mit T-PLL • Alter ≥ 18 Jahre • Allgemeinzustand nach WHO-Kriterien: 0-2 • CIRS score ≤ 6 • Lebenserwartung > 6 Monate • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$ im Echokardiogramm < 6 Monate vor Studieneinschluss und nach Ende einer eventuellen Anthrazyklin-haltigen Vortherapie. • Adäquate Leberfunktion: Gesamt-Bilirubin, ALT und AST ≤ 2-fache des Normwertes, falls nicht auf die T-PLL zurückführbar • Kreatinin Clearance ≥ 70 ml/min berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault • Seronegativität für HIV, HBV und HCV bestätigt durch serologische Testung < 6 Wochen vor Studieneinschluss • Zustimmung fortpflanzungsfähiger Männer und Frauen, eine sehr effektive Verhütungsmethode mit einem Pearl-Index < 1 während und mindestens 6 Monate nach Ende der Behandlung durchzuführen (z.B. Implantate, Injektionen, orale Kontrazeptiva in Kombination mit anderen kontrazeptiven Methoden, einige IUDs, sexuelle Abstinenz oder vasktomierte Partner). • Negativer Schwangerschaftstest < 1 Woche vor Therapiebeginn (benötigt bei allen Frauen vor und < 2 Jahre nach Beginn der Menopause) |

| | |
|---------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Autoimmunzytopenie, manifeste Immunhämolyse, auch mit negativem Coombstest. • Aktives Zweitmalignom, das eine Behandlung erforderlich macht (ausgenommen Basaliom oder chirurgisch kurativ behandelte maligne Tumoren) • Begleiterkrankungen, die einen längeren Einsatz von Glucocorticoiden (> 1 Monat) erfordern • Cerebrale Dysfunktion, die eine Durchführung der Chemotherapie verhindert • Bestehender medizinischer oder psychologischer Zustand, der eine Teilnahme an den erforderlichen Studienvorgängen ausschließt • Aktive bakterielle, virale oder fungale Infektion (WHO-Grad IV) während der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Studienmedikamente (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Alemtuzumab) • Patienten, die bereits mehr als 60% der empfohlenen, kumulativen Maximaldosis für Anthrazykline (Epirubicin, Adriamycin oder Mitoxantron) erhalten haben. Diese Maximaldosis ist für die einzelnen Substanzen wie folgend definiert: <ul style="list-style-type: none"> – Epirubicin 900 mg/m² – Daunorubicin 550 mg/m², (400 mg/m² im Falle einer Mediastinalbestrahlung) – Adriamycin (Doxorubicin) 550 mg/m² – Mitoxantrone 200 mg/m² • Patienten, die zuvor Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid oder Mitoxantron erhalten haben. • Patienten, die bereits eine Behandlung mit Alemtuzumab oder eine Kombinationstherapie mit Alemtuzumab und Purinanaloga erhalten haben und die nicht für mindestens 6 Monate eine Partielle Remission erreicht haben. • Patienten, die Angestellte des Sponsors (Universität Köln) oder der Studienzentren sind |
| Studiendesign | <p>Diese Studie ist eine open-label (nicht verblindete), multizentrische und prospektive Phase II Studie um die Wirksamkeit und die Toxizität der Kombinationschemotherapie mit FMC (Fludarabin/Cyclophosphamid/Mitoxantron) und Alemtuzumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab zu überprüfen.</p> |

| | |
|---------------------|--|
| Studiendauer | Beginn der Rekrutierung: Juni 2010 Ende der Rekrutierung: Juni 2012 Ende der Studie: Dezember 2015 |
| Patientenzahl | 16 |
| Therapieplan | <p>I. Erste Therapiephase: Chemoimmuntherapie A-FMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab: Zyklus 1+2: 10 mg s.c., Tag 1-3 Zyklus 3+4: CR: 10 mg s.c. Tag 1-3 PR/SD: 30 mg s.c. Tag 1-3 • Fludarabin: 20 mg/m² i.v., Tag 1-3 • Mitoxantron: 6 mg/m² i.v., Tag 1 • Cyclophosphamid: 200 mg/m² i.v., Tag 1-3 Wiederholung an Tag 29, maximal 4 Zyklen. <p>II. Zweite Therapiephase: Erhaltungstherapie mit 30mg Alemtuzumab s.c.: Die Erhaltungstherapie beginnt einen Monat nach Final Staging und wird während der ersten 6 Monate monatlich, sowie jeweils einmalig in den Monaten 10 und 13 verabreicht.</p> |
| Concomitant therapy | <p>I. Prämedikation Die Patienten sollten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin/Tavegil® 2mg i.v.), • Paracetamol/Acetaminophen (1000mg p.o.) und • Prednisolon (z.B. Solu-Decortin® 100mg i.v.) <p>30 Minuten vor der Alemtuzumab-Injektion an allen drei Tagen des ersten Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen behandelt werden, sowie in allen Fällen in denen es klinisch indiziert ist (z.B. aufgrund infusionsbedingter Reaktionen).</p> <p>Jeder Patient, bei dem das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion und/oder Tumorlyse-Syndrom besteht (Patienten mit einer Lymphozytose >100.000/µl) sollten 12-24 Stunden vor der jeder Chemotherapie ausreichend gewässert werden und Allopurinol (300 mg p.o. 1x täglich) erhalten. Die Entscheidung darüber, ob eine Harn-Alkalisierung durchgeführt wird, obliegt dem behandelnden Arzt.</p> <p>II. Infektionsprävention Die Patienten sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimethoprim / Sulfamethoxazol (z.B. 2 Tabletten Co-trim forte®) dreimal wöchentlich • Valgancyclovir (2x 450 mg p.o./day) oder äquivalente Medikamente von Therapiebeginn bis 4 Monate nach Therapieende erhalten. <p>Über eine prophylaktische antifungale Medikation, z.B. mit 100 mg Fluconazole und die Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF und Erythropoetin, kann der</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>behandelnde Arzt entscheiden. Während der Behandlung sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden. Impfungen mit rekombinanten Vakzinen oder Impfstoffen basierend auf Zellwandbestandteilen sind häufig suboptimal.</p> |
|--|--|