

Moederprotocol Research

HOVON 140, RVE (Rituximab, Venetoclax)

Dit moederprotocol betreft de uitwerking van alléén de RVE kuren.

Chornische lymfatische Leukemie(CLL) zonder del(17p) of TP53 mutatie - hematologie

Eudract-nr: 2015-004936-36

Indicatie:

Een fase 3 multicenter, gerandomiseerd, prospectief, open-label onderzoek met standaard chemo-immunotherapie (FCR/BR) versus Rituximab plus Venetoclax (RVE) versus Obinutuzumab (GA101) plus Venetoclax (GVe) versus Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax (GIve) patiënten met voorheen onbehandelde Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53 mutatie.

Contra-indicaties:

Voor in-exclusiecriteria, zie H 140 protocol

Opzet van de kuur / informatie over de kuur:

Dit onderzoek vergelijkt de effectiviteit en bijwerkingen van de standaard behandeling bestaande uit chemotherapie plus immunotherapie (rituximab) met 3 verschillende behandelingen zonder chemotherapie:

Standaard behandeling met chemotherapie en rituximab:

Patiënten \leq 65 jaar ontvangen 6 cycli Fludarabine, Cyclofosfamide en Rituximab(alen IV).

Patiënten \geq 65 jaar ontvangen 6 cycli Bendamustine en Rituximab (rituximab)(allen IV)

Behandelingen zonder chemotherapie:

- 1) rituximab (iv) plus venetoclax; (oraal) 12 cycli, eerste kuur klinisch, hierna poliklinisch
- 2) obinutuzumab (iv) plus venetoclax (oraal) 12 cycli, eerste kuur klinisch, hierna poliklinisch
- 3) obinutuzumab (iv) plus ibrutinib(oraal) plus venetoclax (oraal) minimaal 12 cycli, max tot MRD- of 36 maanden, eerste kuur klinisch, hierna poliklinisch

Elke cyclus gedurende 28 dagen.

Binnen het AMC gelden de volgende afspraken:

Bij elke eerste ophoging van venetoclax is de opnameduur i.p. 2 dagen. Opname tijd 9.30 uur.

Bij patiënten met High risk tumor lysis syndroom(TLS) is de opnameduur i.p. 3 dagen vanwege het geven van

pré hydratatie 2 liter/ 10 uur dag voor de eerste toediening venetoclax 20 mg en 50 mg. Opnametijd tussen 15 uur-16 uur.

Wanneer er pré hydratatie 4 liter/ 24 uur wordt afgesproken, is de opnametijd 9.30 uur

Moment van tumorevaluatie

MRD negativiteit (d.w.z. $< 10^{-4}$) in perifeer bloed en bevestigd door een beenmergaspiraats 2 maanden later door twee opeenvolgende perifeer bloedmonsters (cyclus 9/12 of 12/15; alle andere patiënten behandeling blijft) of 36 maanden van behandeling worden bereikt of begin van de nieuwe anti-CLL therapie of progressie van CLL of onaanvaardbaar toxiciteit, wat zich het eerst voordoet.

Kuurvoorwaarden voor start behandeling/ dosis reductie schema:

Zie voor uitgebreide informatie omtrent dosisaanpassingen bij hematologische en niet-hematologische toxiciteit Protocol Hovon 140.

In geval van obese patienten wordt een max van $2,3m^2$ aangehouden. Voor rituximab mag niet worden afgekap.

In geval van toxiciteit geldt:

- De dosering van de standaard chemo (fludarabine, cyclofosfamide/ bendamustine) mag gereduceerd worden naar 75% en 50% van de normale dosering.
- De dosering van rituximab en obinutuzumab mag niet worden gereduceerd.

Lab en aanvullende onderzoeken tijdens behandeling:

Zie studieprotocol: dit wordt voorbereid door trialbureau (tevens lokaal en studie lab).
Studie coördinator trialburo AMC: S.Klein

Bijzonderheden:

Medicatie in onderzoek: obinutuzumab, venetoclax, ibrutinib
Standaard behandeling: fludarabine, cyclofosfamide, bendamustine, rituximab

First patient in (FPI): Q3/2016

Last patient in (LPI): Q2/2019 , inclusieperiode is tot Q2/2019

Venetoclax: Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling. *All patients receiving the venetoclax dose at home will have a mandatory pre-dose laboratory assessment within 24 hours prior to dosing (results must be reviewed prior to dosing) and an addition- al laboratory assessment up to 2 hours after intake .*

Profylaxe van pneumocystis jirovecii-longontsteking wordt aangeraden tot tenminste MO15, b.v. met co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol 80 / 400mg of 160/800 mg, ofwel 1 tablet 3 x / week [ma/wo/Fr, 1-0-0] of 2 tabletten 2 x / week [ma/do, 2-0-0] of volgens lokaal beleid). In het geval van beenmerg insufficiëntie als gevolg van eerdere chemotherapie of andere myelotoxicity, moet profylactische gebruik van een aërosol formulering van pentamidine (inhalatie door vernevelaar eens maandelijks) in plaats van cotrimoxazole worden overwogen.

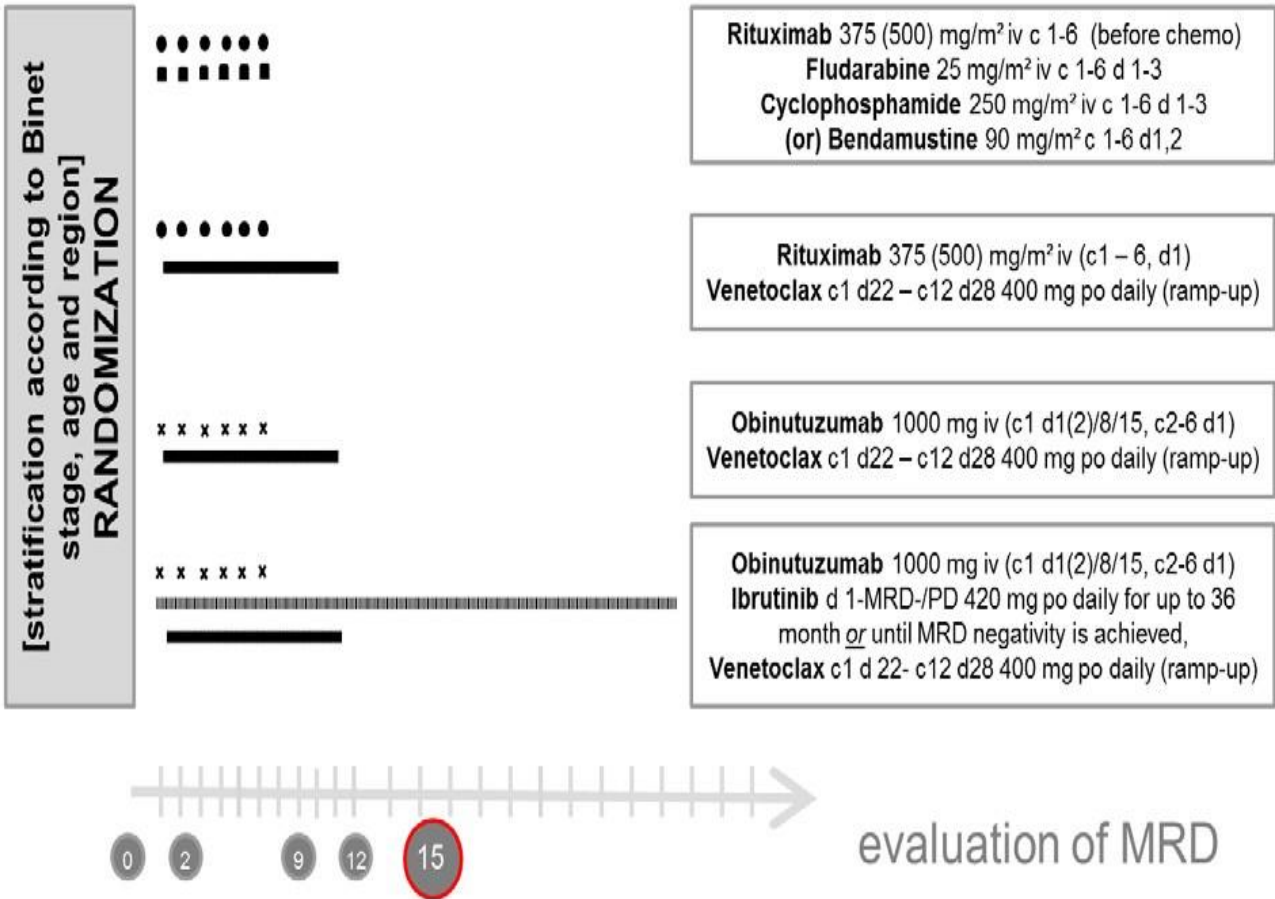
Antivirale en antischimmel profylaxe kan worden gegeven, met name bij patiënten met een geschiedenis van vorige HSV wordt infectie profylaxe met valaciclovir aanbevolen.

(Internet) Link:

- Cytostatica calamiteiten (crash kaart)
- Kwadraet AMC
- Kwaliteitsnet VUmc

Synoniemen:

HOVON 140, GAIA, CLL-13, Fludarabine, Cyclofosfamide, Bendamustine, Rituximab, Obinatuzumab, Venetoclax, Ibrutinib, Chornische lymfatische Leukemie(CLL)



Rituximab + venetoclax (Rve) KUUR I

Rituximab + Venetoclax

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Chemotherapie / immunotherapie																														
Rituximab*	375 mg/m ²	Intraveneus																												
Venetoclax	20 mg (2 tabl. à 10 mg)	Oraal																												
Premedicatie																														
Premedicatie Rituximab • Paracetamol	1000 mg	Oraal																												
Premedicatie Rituximab • Clemastine	2 mg	Intraveneus																												
Premedicatie Rituximab • Prednisolon	Volgens lokaal protocol	Intraveneus																												
Ondersteunende medicatie																														
Allopurinol #	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
Anti – Emetica	matig emetogeen																													
Anti – Emetica thuis	matig emetogeen																													

*Rituximab: alleen eerste kuur 375 mg/m², hierna 500 mg/m².

Allopurinol start 72 uur voor oraal venetoclax and continued through the ramp-up phase. Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven, wordt allopurinol op die dagen **niet** geven.

Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Rituximab + venetoclax (RVe) KUUR 2

Rituximab + Venetoclax

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Chemotherapie / immunotherapie																														
Rituximab*	500 mg/ m ²	Intraveneus																												
Venetoclax	1x dd 50 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 100 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 200 mg (2 tabl. à 100 mg)	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 400 mg (4 tabl. à 100 mg)	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Premedicatie Rituximab • Paracetamol	1000 mg	Oraal																												
Premedicatie Rituximab Clemastine	2 mg	Intraveneus																												
Premedicatie Rituximab Prednisolon	Volgens lokaal protocol	Intraveneus																												
Allopurinol #	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
Anti – Emetica	matig emetogeen																													
Anti – Emetica thuis	matig emetogeen																													

*Rituximab: alleen eerste kuur 375 mg/m², hierna 500 mg/m².

Allopurinol start 72 uur voor oraal venetoclax en continued through the ramp-up phase. Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven, wordt allopurinol op die dagen niet geven. Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Rituximab + venetoclax (RVe) KUUR 3 t/m 6

Rituximab + Venetoclax

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Chemotherapie / immunotherapie																														
Rituximab*	500 mg/ m ²	Intraveneus																												
Venetoclax	1x dd 400 mg (4 tabl. à 100 mg)	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Premedicatie Rituximab • Paracetamol	1000 mg	Oraal																												
Premedicatie Rituximab Clemastine	2 mg	Intraveneus																												
Premedicatie Rituximab Prednisolon	Volgens lokaal protocol	Intraveneus																												
Allopurinol #	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
Anti – Emetica	matig emetogeen																													
Anti – Emetica thuis	matig emetogeen																													

*Rituximab: alleen eerste kuur 375 mg/m², hierna 500 mg/m².

Allopurinol start 72 uur voor oral venetoclax en continued through the ramp-up phase. Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven , wordt allopurinol op die dagen **niet** geven .

Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voorstart van de behandeling.

Venetoclax (RVe) KUUR 7 t/m 12

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Chemotherapie / immunotherapie																														
Venetoclax	1x dd 400 mg	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Allopurinol #	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
Anti – Emetica	matig emetogeen																													
Anti – Emetica thuis	matig emetogeen																													

Allopurinol start 72 uur voor oraalvenetoclax en continued through the ramp-up phase. Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven , wordt Allopurinol op die dagen **niet** geven .

Aandachtspunten

Venetoclax:

- Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.
- # Allopurinol start 72 uur voor infusie venetoclax en continued through the ramp-up phase
Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven, wordt allopurinol op die dagen niet geven.
- venetoclax tabletten geheel innemen, 30 minuten **na** ontbijt met 250 ml water
Wanneer de patiënt over geeft binnen 15 minuten na inname en alle tabletten zijn intact, dan mag de dosering nogmaals ingenomen worden. In andere gevallen dient de dosering te worden over geslagen.
Wanneer een dosering vergeten wordt, dan mag er binnen 8 uur na de aangegeven tijd de dosering ingenomen worden met voedsel. De volgende dag dienen patiënten zich weer aan het oorspronkelijke schema te houden.

Medische instructies:

- Voorschrijven kuur, inclusief premedicatie en eventuele ondersteunende medicatie.
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Bij ontslag recept anti emetica of evt. andere medicatie
- Controle poli en heropname plannen volgens protocol (kruisjestabel blz 26)
- Lab. (poli)
- Aanvullend:

+ specifiek voor de kuur

- Venetoclax, obinutuzumab en Bendamustine: Vanwege kans op tumorlysis syndroom moeten alle patiënten goed (oraal) gehydrateerd zijn voor de start
 - o Per os: 48 uur voor 1^e toediening start orale hydratatie 2L/24 uur tot dag 3
 - o Voor start bendamustine check of vochtintake voldoende is geweest: anders uitstel kuur.
- Bij eerste kuur overwogen of er een indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe.
http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-TLY-010_Tumorlysis
<http://www.hematologie.nl/klapper/index.html>
- I.v.m. kans op ernstige huidreacties bij combinatie Bendamustine en allopurinol (Stevens-Johnson syndroom), overwogen om rasburicase in plaats van allopurinol te geven bij een hoog risico op tumorlysis syndroom.
- Trombocytenconcentraten en erythrocytenconcentraten worden toegediend op geleide van de bloeduitslagen. In principe geen indicatie voor bestraalde bloedproducten, tenzij recent (<1 jaar) behandeld met fludarabine.

Verpleegkundige instructies:

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema
- Controle vitale functies (Temp, RR, Pols evt. Saturatie)
- Lengte en gewicht meten
- Chemo-infuussysteem: 500 ml NaCl 0,65%
- Controleer voor de toediening of het infuus goed in het vat ligt.
- Controleer cytostatica aan het bed met patiënt.
- Bij ontslag:
informatie en recept meegeven van anti-emetica en andere evt. medicatie en patiënt informeren wat te doen bij klachten en/of vragen.
- Heropname / vervolgspraak.

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:**Venetoclax:** neutropenie, trombopenie, anemie, koorts, infecties, diarree**Rituximab:** zie moederprotocol**Literatuur / referentie**

- Protocol CLL13-TRIAL OF THE GCLLSG IN COOPERATION WITH HOVON, NORDIC CLL STUDY GROUP AND SAKK (THE GA101 IBRUTINIB ABT101 (GAIA) TRIAL)
- PROTOCOL VERSION:1.1 OF 2ND AUGUST 2016
- PD DR. MED. BARBARA EICHHORST, COLOGNE UNIVERSITY HOSPITAL KERPENER STR. 62 50924 COLOGNE, GERMANY
- Pharmacy manual

Rituximab + venetoclax (Rve) KUUR I**Dag I**

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Starttijd						
Lijn 1	Lijn 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel	Inlooptijd	Bijzonderheden / toedieningsinstructies
0:00		@		500 ml NaCl 0,65%		spoellijn
0:00		Clemastine	2 mg		bolus	Ook paracetamol 1 gr oraal geven!
0:15				NaCl 0,65%		spoelen
0:30		Prednisolon	Volgens lokaal protocol		15 min	
0:45				NaCl 0,65%		spoelen
1:00		Rituximab	375 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9% >1000 mg in 500 ml NaCl 0,9%	Eerste toedienings-schema!	Zie moederprotocol rituximab
....				NaCl 0,65%		spoelen

Rituximab + venetoclax (Rve) KUUR I

Dag 22 t/m dag 28

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Dag 22: Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) = pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening.

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Venetoclax tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water

Venetoclax @	20 mg (2 tabletten à 10 mg)	Oraal
--------------	------------------------------	-------

Zie pagina 8 voor aandachtspunten medicatie

Rituximab + Venetoclax (Rve) KUUR 2

Kuur 2

Dag 1

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, zie trialmapje!

STAP 1

Dag 1 : Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) = pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening.

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Venetoclax tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water en voor infusie Rituximab !

Venetoclax @	Dag 1	oraal	50 mg (1 tablet à 50 mg)
--------------	-------	-------	---------------------------

Zie pagina 8 voor aandachtspunten medicatie

Voor STAP 2 zie volgende bladzijde.

Rituximab + Venetoclax (RVe) KUUR 2

Kuur 2

Dag 1

STAP 2

Starttijd						
Lijn 1	Lijn 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel	Inlooptijd	Bijzonderheden / toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,65%		spoellijn
0:00		clemastine	2 mg		bolus	Ook paracetamol 1 gr oraal geven!
0:15				NaCl 0,65%		spoelen
0:30		Prednisolon	Volgens lokaal protocol		15 min	
0:45				NaCl 0,65%		spoelen
1:00		Rituximab	500 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9% >1000 mg in 500 ml NaCl 0,9%	Tweede toedienings- schema!	Zie moederprotocol rituximab
....				NaCl 0,65%		spoelen

Rituximab + Venetoclax (RVe) KUUR 2

Kuur 2

Dag 2 t/m 28

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Dag 2, dag 8, dag 15 en dag 22 : Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax)= pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening.

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Venetoclax tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water

Venetoclax @	Dag 2 t/m 7	oraal	50 mg (1 tablet à 50 mg)
	Dag 8 t/m 14	oraal	100 mg (1 tablet à 100 mg)
	Dag 15 t/m 21	oraal	200 mg (2 tabletten à 100 mg)
	Dag 22 t/m 28	oraal	400 mg (4 tabletten à 100 mg)

Zie pagina 8 voor aandachtspunten medicatie

Rituximab + Venetoclax (RVe) KUUR 3 t/m 6

Kuur 3 t/m 6

Dag 1

STAP 1

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

Venetoclax tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water voor infusie Rituximab

Venetoclax @	Dag 1 t/m dag 28	oraal	400 mg (4 tabletten à 100 mg)
--------------	------------------	-------	--------------------------------

Zie pagina 8 voor aandachtspunten medicatie

STAP 2

Starttijd						
Lijn 1	Lijn 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel	Inlooptijd	Bijzonderheden / toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,65%		spoellijn
0:00		Clemastine	2 mg		bolus	Ook paracetamol 1 gram oraal geven!
0:15				NaCl 0,65%		spoelen
0:30		Prednisolon	Volgens lokaal protocol		15 min	
0:45				NaCl 0,65%		spoelen
1:00		Rituximab	500 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9% >1000 mg in 500 ml NaCl 0,9%	Tweede toedienings- schema!	Zie moederprotocol rituximab
....				NaCl 0,65%		spoelen

Rituximab + Venetoclax (RVe) KUUR 7 t/m 12
Kuur 7 t/m 12

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.

Venetoclax tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water

Venetoclax @	Dag 1 t/m dag 28	oraal	400 mg (4 tabletten à 100 mg)
--------------	------------------	-------	--------------------------------

Zie pagina 8 voor aandachtspunten medicatie