

## BILAGA 2

# Ph-negativ ALL. Dosreduktion av NOPHO ALL 2008

### Riktlinjer för dosreduktion av NOPHO ALL 2008

- Biologisk ålder 46–55 år eller 56–65 år
- B-ALL, Ph-negativ
- T-ALL

Behandlingen följer studieprotokollet NOPHO ALL 2008 med nedanstående **dosreduktioner** för äldre. I originalprotokollet finns behandlingsprotokoll med ursprungsdosering, administreringsinformation, riskklassificering, utredning och toxicitetshantering.

För behandlingsöversikt, se protokollet NOPHO ALL 2008 sida 54 samt avsnitt **Fel! Hittar inte referensälla.** i detta dokument. Kurerna är benämnda på engelska med ” ”.

Nedanstående beskriver **dosreduktion** för SR-, IR- och HR-protokollen.

OBS! **Rituximab** ingår i behandlingen av B-ALL och **CD20-positivitet > 20 %**.

### ”Induction” (NOPHO ALL 2008, sida 56 ”non-HR” respektive sida 81 ”HR”)

*”Non-HR” (B-ALL med LPK < 100 x 10<sup>9</sup>/L)*

#### *46–55 år*

Tablett prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1–21, därefter nedtrappning enligt ursprungsprotokoll (9 dagar).

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion.

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dag 8 (B-ALL med CD20-positivitet > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sida 56.

#### *56–65 år*

Tablett prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1–21, därefter nedtrappning enligt ursprungsprotokoll (9 dagar).

Infusion vinkristin 2 mg (totaldos) dag 1, 15 och 29

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion.

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dag 8 (B-ALL med CD20-positivitet > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sida 56.

## **”Induction” (NOPHO ALL 2008, sida 56 ”non-HR” respektive sida 81 ”HR”)**

### **”HR” (T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10<sup>9</sup>/L)**

#### **46–55 år**

Tablett dexametason **6 mg/m<sup>2</sup>** dag **1–21**, därefter nedtrappning enligt ursprungsprotokoll (9 dagar).

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion.

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dag 8 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sida 81.

#### **56–65 år**

Tablett dexametason **10 mg/m<sup>2</sup>** dag **1–4, 9–12 och 17–20**

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion.

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dag 8 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sida 81.

## **Behandling efter riskklassificering (NOPHO ALL 2008, översikt sida 14)**

### **”Standard risk, SR” (NOPHO ALL 2008, sida 56–66)**

Efter metotrexat intratekalt ges alltid engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller **inte vid högdos metotrexat** då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat). Observera att PEG-asparaginas i NOPHO ALL 2008 ges enligt ”experimentarmen”, dvs. med glesare intervall, vilket numera är standardbehandling för samtliga patienter i Sverige.

Endast **dosreduktioner** för protokollen beskrivs nedan.

### **”Consolidation I, SR, week 5–12” (NOPHO ALL 2008, sida 59)**

#### **46–55 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> ges dag **30, 43, 57 och 71** (dvs. INTE dag 85)

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 35 och 64 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

#### **56–65 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> ges dag **30, 43, 57 och 71** (dvs. INTE dag 85)  
Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 35 och 64 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)  
I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification I and consolidation II, SR, week 14–19”***  
***(NOPHO ALL 2008, sida 62)***

***46–55 år***

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 92 och 120 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)  
PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> dag 127 (dvs. samma som för yngre)  
Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion  
I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

Injektion Ara-C/cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup>, dag 115–**118** (dvs. inte de sista 4 dagarna)  
Tablett tioguanin (6-TG) 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 113–**119** (dvs. inte de sista 7 dagarna)  
Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 92 och 120 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)  
PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> dag 127 (dvs. samma som för yngre)  
Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion  
I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Maintenance I, SR, week 20–57” (NOPHO ALL 2008, sida 64)***

***46–55 år***

Högdos metotrexat dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**  
Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 148 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)  
PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> vecka 25 och 31 (dvs. samma som för yngre)  
I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

Högdos metotrexat dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**  
Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 148 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*)  
PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> vecka 25 och 31 (dvs. samma som för yngre)  
I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Maintenance II, SR, week 58 until 2.5y from diagnosis”***  
***(NOPHO ALL 2008, sida 66)***

#### *46–55 och 56–65 år*

Oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

#### *Behandling efter riskklassificering (NOPHO ALL 2008, översikt sida 14)*

##### **”Intermediate risk, IR” (NOPHO ALL 2008, sida 67–79)**

Efter metotrexat intratekalt ges alltid engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller **inte vid högdos metotrexat** eftersom leukovorin redan ingår i behandlingsschemat.) Observera att PEG-asparaginas i NOPHO ALL 2008 ges enligt ”experimentarmen, dvs. med glesare intervall”, vilket numera är standardbehandling för samtliga patienter i Sverige.

Endast **dosreduktioner** för protokollen beskrivs nedan.

#### *”Consolidation I, IR” (NOPHO ALL 2008, sida 70)*

##### *46–55 år*

Högdos metotrexat dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> ges dag **30, 43, 57 och 71** (dvs. INTE dag 85)

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 35 och 64 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

##### *56–65 år*

Högdos metotrexat dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> ges dag **30, 43, 57 och 71** (dvs. INTE dag 85)

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 35 och 64 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification I and consolidation II, IR”***  
***(NOPHO ALL 2008, sida 73)***

***46–55 år***

Infusion daunorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> **dag 92, 99 och 106** (dvs. INTE dag 113)

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> dag 127 (dvs. samma som för yngre)

Injektion Ara-C/cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> dag 129–**132** (dvs. inte de sista 4 dagarna)

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 92 och 120 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008.

***56–65 år***

Tablett dexametason **6 mg/m<sup>2</sup>** dag 92–98 och 106–113. Nedtrappas sedan under 9 dagar

Infusion vinkristin 2 mg (totaldos) intravenöst **dag 92 och 106** (dvs. inte dag 99 och 113)

Infusion daunorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> **dag 92 och 106** (dvs. inte dag 99 och 113)

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> dag 127 (dvs. samma som för yngre)

Injektion Ara-C/cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> dag 129–**132** (dvs. inte sista 4 dagarna)

Tablett tioguanin (6-TG) 60 mg/m<sup>2</sup> dag 127–**133** (dvs. inte sista 7 dagarna)

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 92 och 120 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Maintenance I, IR, week 22–59” (NOPHO ALL 2008, sida 75)***

***46–55 år***

Högdos metotrexat dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 148 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> vecka 25 och vecka 31 (dvs. samma som för yngre)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

Högdos metotrexat dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

Infusion rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges dag 148 (*B-ALL med CD20-positivitet >20 %*)

PEG-asparaginas 1 000 E/m<sup>2</sup> vecka 25 och vecka 31 (dvs. samma som för yngre).

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification II and consolidation III, IR, week 60–65”***  
***(NOPHO ALL 2008, sida 77)***

***46–55 år***

Injektion Ara-C/cytosar 75 mg/m<sup>2</sup> vecka 63 dag 24–27 (dvs. inte sista 4 dagarna)

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

Tablett dexametason peroralt 6 mg/m<sup>2</sup> (vecka 60 dag 1–7 samt vecka 62 dag 15–21. Nedtrappas sedan under 9 dagar).

Infusion vinkristin 2 mg (totaldos) **vecka 60 och vecka 62** (2 doser ges inte)

Injektion Ara-C/cytosar 75 mg/m<sup>2</sup> vecka 63 dag 24–27 (dvs. inte sista 4 dagarna)

Tablett tioguanin (6-TG) 60 mg/m<sup>2</sup> vecka 63 dag 22–28 (dvs. inte sista 7 dagarna)

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Maintenance II, IR, week 66 until 2,5y from diagnosis”***  
***(NOPHO ALL 2008, sida 79)***

***46–55 och 56–65 år***

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**Behandling efter riskklassificering (NOPHO ALL 2008, översikt sida 14)**

**“High risk, HR” (NOPHO ALL 2008, sida 80–96)**

***46–55 år och 56–65 år***

Sex blockbehandlingar ges om inte allo-hSCT planeras. Starta med A1, B1 och C1. De sista tre blocken beslutas individuellt, med hänsyn till toxicitet och uppnådd MRD. Ett andra C-block bör endast övervägas till patienter som inte nått MRD < 0,1 % förrän efter block C1. Allo-hSCT kan övervägas för patienter utan samsjuklighet med HR-hSCT-kriterier enligt NOPHO ALL 2008-protokollet för patienter 1–45 år. Efter metotrexat intratekalt (även vid intratekal trippel) ges alltid engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller inte vid högdos metotrexat eftersom leukovorin redan ingår i behandlingsschemat.)

**Dosreduktioner görs generellt inte förrän remission nåtts. Därefter kan dosreduktioner enligt nedan övervägas.**

***“HR-Block A” (NOPHO ALL 2008, sida 85)***

**46–55 år**

Oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Infusion cyklofosfamid 440 mg/m<sup>2</sup> dag 1–4

Infusion VP16 (etoposid) 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1–4

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”HR-Block B” (NOPHO ALL 2008, sida 87)**

**46–55 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till 3 g/m<sup>2</sup>

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till 1,5 g/m<sup>2</sup>

Tablett dexametason 20 mg/m<sup>2</sup> och tablett merkaptopurin (6-MP) 100 mg/m<sup>2</sup> ges dag 1–4

Infusion Ara-C/cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> x 2 endast dag 5

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”HR-Block C” (NOPHO ALL 2008, sida 90)**

**46–55 år**

Infusion fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> dag 2–5

Infusion Ara-C/cytosar 2 g/m<sup>2</sup> dag 2–5

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Infusion fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> dag 2–4

Infusion Ara-C/cytosar 2 g/m<sup>2</sup> intravenöst dag 2–4

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**“HR-maintenance 1, week 36–102” (NOPHO ALL 2008, sida 92)**

**46–55 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till 3 g/m<sup>2</sup>

Efter intratekal trippel ges engångsdos leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Högdos metotrexat dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

Efter intratekal trippel ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification, HR, week 99–104” (NOPHO ALL 2008, sida 94)***

Om svår toxicitet uppstått under blocken kan man överväga att avstå från delar av eller hela ”delayed intensification”.

**46–55 år**

Injektion Ara-C/cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> vecka 102 dag 24–27 (dvs. sista 4 dagarna ges inte)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Injektion Ara-C/cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> vecka 102 dag 24–27 (dvs. sista 4 dagarna ges inte)

Tablett dexametason **6 mg/m<sup>2</sup>**, samma dagar som för övriga patienter.

Infusion vinkristin 2 mg (totaldos) vecka 99 och 101 (dvs. 2 doser ges inte)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“HR-maintenance 2, week 105 until 2,5y from diagnosis”  
(NOPHO ALL 2008, sida 96)***

Efter metotrexat intratekalt ges engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat<sup>®</sup>) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008