



Studienprotokoll

StiL

NHL 1 - 2003

**Prospektiv randomisierte multizentrische Studie
zur Therapieoptimierung (Primärtherapie)
fortgeschrittener progredienter
niedrigmaligner Non-Hodgkin Lymphome
und Mantelzell Lymphome**

Bendamustin plus Rituximab

versus

CHOP plus Rituximab

Verantwortlicher Studienleiter: Priv.-Doz. Dr. M. Rummel, Frankfurt

Studienkoordination: Dr. St. Krüger, Frankfurt

Vers. 01/09/2003

Studienzentrale:	PD Dr. M. Rummel	Tel.: 069 / 6301 - 7319	email: rummel@em.uni-frankfurt.de
	Dr. St. Krüger	Tel.: 069 / 6301 - 5976	email: krueger.stefan@gmx.de
	B. Kosleck-Pikowski	Tel.: 069 / 6301 - 4039	email: barbara.kosleck-pikowski@kgu.de
	Med. Klinik III		
	Universitätsklinik	Fax: 069 / 6301 - 5038	
	Theodor-Stern-Kai 7		
	60590 Frankfurt/Main		

Studienleiter

PD Dr. M. Rummel, Frankfurt

Protokoll-Leitkommission

Dr. Baldus, Rüsselsheim

Dr. Banat, Gießen

Prof. Dr. Brugger, Villingen

Dr. Hagmann, Kaiserslautern

Dr. Hinke, Langenfeld

Prof. Dr. Kaiser, Hildesheim

Dr. Klein, Wiesbaden

Prof. Dr. Mitrou, Frankfurt

Dr. Neise, Krefeld

Prof. Dr. Niederle, Leverkusen

PD Dr. Rummel, Frankfurt

Dr. Waterhouse, München

PD Dr. Weidmann, Frankfurt

Dr. Welslau, Aschaffenburg

Studiensekretariat

Dr. M. Rummel

Dr. St. Krüger

B. Kosleck-Pikowski

Medizinische Klinik III

Universitätsklinikum

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt

Tel.: 069 / 6301 - 4039

Fax: 069 / 6301 - 5038

Biometrie

Dr. A. Hinke

WISP GmbH

Karl-Benz-Str. I

40764 Langenfeld

Protokoll-Komitee

Prof. Dr. Aul

Dr. Giagounidis, Duisburg

Dr. Baldus, Rüsselsheim

PD Dr. Behringer, Bochum

Prof. Dr. Brugger, Villingen

Prof. Dr. Ganser

Dr. Kofahl-Krause, Hannover

Prof. Dr. Heit, Essen

Dr. Hinke, Langenfeld

Prof. Dr. Jäger

PD Dr. Weidmann, Frankfurt

Dr. Josten, Wiesbaden

PD Dr. Kaiser, Hildesheim

Dr. Klein, Wiesbaden

Prof. Dr. Knauf, Berlin

Prof. Dr. Link

Dr. Hagmann, Kaiserslautern

Prof. Dr. Mitrou, Frankfurt

Dr. Neise, Krefeld

Prof. Dr. Nerl

Dr. Waterhouse, München

Prof. Dr. Niederle, Leverkusen

Prof. Dr. Pralle

Dr. Banat, Gießen

Dr. Rummel, Frankfurt

Dr. Welslau, Aschaffenburg

Referenzpathologie

Prof. Dr. M.-L. Hansmann

Zentrum der Pathologie

Universitätsklinik

Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung und Begründung	1
2.	Prüfziele	3
2.1	Primäres Untersuchungsziel	3
2.2	Sekundäre Untersuchungsziele	3
3.	Untersuchungsdesign	4
3.1	Art der Untersuchung	4
3.2	Patientenzahl und Zeitplan	4
4.	Patientenauswahl	5
4.1	Einschlußkriterien	5
4.2	Ausschlußkriterien	5
4.3	Indikation zur Therapie	6
5.	Behandlungsplan	7
5.1	Behandlungsstrategie	7
5.2	Randomisation	8
5.3	Dosierungsschemata	9
5.3.1	Bendamustin plus Rituximab (B-R)	9
5.3.2	CHOP plus Rituximab (CHOP-R)	10
5.3.3	Therapiedauer	11
5.3.4	Zellzahlen vor Fortsetzung der Therapie	11
5.3.5	Dosisreduktion bei therapieinduzierter Myelosuppression	11
5.3.6	Myelosuppression als mögliche Folge des Lymphoms	12
5.3.7	Vincristin-Dosis und Neurotoxizität	12
5.4	Stammzellmobilisation für eine spätere Rezidiv-Hochdosistherapie	12
5.4.1	Hochdosis Cyclophosphamid-Therapie - Dosierungsschema	12
5.5.	Therapie bei primärer Resistenz (kein Ansprechen auf B-R oder CHOP-R)	13
5.6	Begleittherapie	13
5.7	Ausscheiden eines Patienten aus der Untersuchung	14
6.	Diagnostik und Evaluationskriterien	15
6.1	Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie	15
6.2	Diagnostik während der Therapie	16
6.3	Diagnostik bei Abschluß der Therapie	16
6.4	Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase	17
6.5	Evaluation der therapeutischen Effektivität	17
6.6	Evaluation und Meldung der Toxizität	18
6.7	Schwerwiegende unerwartete Ereignisse	18
6.8	Evaluation der Dauer des Therapieerfolges	18

7.	Prüfmedikation	19
7.1	Bendamustin (Ribomustin®)	19
7.1.1	Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin	19
7.1.2	Dosierung und Verabreichung von Bendamustin	19
7.2	CHOP	20
7.2.1	Unerwünschte Wirkungen von CHOP	20
7.2.2	Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen von CHOP	20
7.3	Rituximab (Mabthera®)	21
7.3.1	Unerwünschte Wirkungen von Rituximab	22
7.3.2	Dosierung und Verabreichung von Rituximab	22
7.3.3	Rituximab Infusionsempfehlungen für „Risikopatienten“	23
8.	Datenmanagement und statistische Aspekte	24
8.1	Datenmanagement	24
8.2	Statistik	24
8.2.1	Fragestellung und Hypothesen	24
8.2.2	Fallzahl	25
8.2.3	Auswertungskategorien der Patienten	26
8.2.4	Statistische Verfahren	27
8.2.5	Zwischenauswertung	28
9.	Ethische, gesetzliche und administrative Regelungen	29
9.1	Deklaration von Helsinki	29
9.2	Ethikvotum	29
9.3	Patienteninformation und Datenschutz	29
9.4	Behördliche Meldung / Hinterlegung	30
9.5	Qualifikation des Studienleiters	30
9.6	Versicherung	30
9.7	Überwachung / Abbruch der Untersuchung	30
9.8	Datendokumentation / Referenzmaterial	31
9.9	Monitoring	31
9.10	Prüfmedikation	32
9.11	Audits / Inspektionen	32
9.12	Protokolländerungen	32
9.13	Publikation / Vertraulichkeitsbestimmungen	32
10.	Beteiligte Prüfarzte / Unterschriften	33
11.	Literaturverzeichnis	34
12.	Anlagen	36
	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	
	Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz	
	Patientenregistrierung / Patientenanmeldebogen	
	Ethikvotum der Universitätsklinik Frankfurt	

I. Einführung und Begründung

Bei den Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Niedrigmaligne NHL gehören zu den Lymphomen, die mit Strahlen- und Chemotherapie behandelt werden. Im Frühstadium lassen sich mit der Bestrahlung Heilungen erzielen, im fortgeschrittenen Stadium und bei Rückfällen sind aber keine Heilungen mehr durch Chemotherapie und Strahlentherapie möglich. Die Weiterentwicklung der Therapiemodalitäten und der Chemotherapien für die Behandlung des niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphoms erbrachte in den letzten 20 Jahren nur einen geringen Fortschritt. Trotz des langsamen Fortschreitens dieser Lymphome gelingt in den späten Stadien auch mit aggressiver Chemotherapie keine Heilung, was auch an der geringen Empfindlichkeit dieser Tumore gegenüber Zytostatika liegt. Darüber hinaus ist eine intensive Chemotherapie mit vielen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

Deshalb war eine Suche nach alternativen Therapiemethoden erforderlich. Ein solcher neuartiger Therapieansatz erscheint nun möglich mit der Anwendung des ersten therapeutisch einsetzbaren monoklonalen Antikörpers in der Hämatologie. Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper mit humanen konstanten IgG₁- und Kappa-Regionen und variablen Regionen eines Maus-Antikörpers gegen das CD20-Antigen, das von fast allen B-Zellen und auch den meisten Lymphomzellen exprimiert wird. Rituximab richtet sich daher auch gegen normale, nicht maligne B-Zellen, schädigt aber nicht die Stammzellen, die wiederum für die Neubildung von B-Zellen zuständig sind. Die Wirkung des Antikörpers beruht dabei auf verschiedenen Mechanismen der Induktion von Apoptose sowie auf einer direkten Zytotoxizität. Rituximab besitzt bereits in der Anwendung als Monotherapie eine erhebliche antitumorale Aktivität [1].

Die bisherigen Studien belegen, daß Rituximab als Monotherapie gegen B-Zell Lymphome wirksam ist, diese aber auch nicht dauerhaft heilen kann. Daher stellt sich die Frage nach dem kombinierten Einsatz von Rituximab mit konventionellen Chemotherapien. Die grundsätzlich verschiedenartigen Wirkungs-, Toxizitäts- und Resistenzmechanismen sprechen für eine derartige Therapiekombination. In *in vitro* durchgeführten Versuchsreihen konnten synergistische Effekte der Kombination aus Chemotherapie und Rituximab beobachtet werden. Insbesondere scheint Rituximab einen chemotherapiesensibilisierenden Effekt zu haben [2]. Die hohe Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie wurde durch eine Studie von Czuczman et al. demonstriert. In einer Phase-II Studie mit Rituximab in Kombination mit CHOP bei Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen wurde bei einer Gruppe von 40 Patienten eine Ansprechrate von 95% erzielt mit einem Anteil von 55% kompletten Remissionen [3]. In einer randomisierten Studie von Hiddemann et al. konnte die Überlegenheit von CHOP plus Rituximab gegenüber CHOP allein demonstriert werden. Die Remissionsrate war für die Kombinationstherapie CHOP plus Rituximab mit 95% signifikant höher im Vergleich zu 85% für CHOP alleine. Dies wirkte sich in dieser ersten Zwischenauswertung auch auf die time to treatment failure (TTTF) aus. Die mediane TTTF war für CHOP plus Rituximab noch nicht erreicht im Gegensatz zu CHOP alleine mit einer

medianen TTTF von 435 Tagen. Der Vorteil für die Kombination aus CHOP plus Rituximab war bei den Mantelzell Lymphomen noch ausgeprägter [4].

Die Chemotherapiekombination CHOP ist ein häufig angewandtes, vielfach geprüfetes und weit verbreitetes Chemotherapieregime und gilt national und international als eine etablierte Standardtherapie in der Therapie der niedrigmalignen und hochmalignen Lymphome.

Die Kombination aus CHOP plus Rituximab stellt aktuell einen vielversprechenden Ansatz dar, welcher der alleinigen Therapie mit CHOP überlegen zu sein scheint. Deshalb kann CHOP plus Rituximab als anerkannter und etablierter Standard als Vergleichsarm in einer randomisierten Studie geprüft werden.

Bendamustin ist ein Benzimidazolderivat, das durch eine Stickstoff-Lost Gruppe alkylierend wirkt. Das Zytostatikum wurde bislang in erster Linie bei Plasmozytomen [5] und niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt [6]. Vorläufige Ergebnisse mit noch kleinen Patientenzahlen zeigen aber auch in der palliativen Therapie von soliden Tumoren, wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem Mammakarzinom und dem Ovarialkarzinom Ansprechraten von bis zu 40%. Die Rationale für den Einsatz von Bendamustin bei niedrigmalignen Lymphomen begründet sich auf vielversprechende Ergebnisse von Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen und auf die immer wieder beschriebene fehlende Kreuzresistenz gegenüber Cyclophosphamid, welches ein Standardtherapeutikum in der Primärtherapie der malignen Lymphome ist. Insbesondere erscheint das Toxizitätsprofil von Bendamustin günstig. Die Substanz induziert keine Alopezie und geht mit einer sehr geringen Organtoxizität und einer wenig ausgeprägten Hämatotoxizität einher [6-7].

In unserer Arbeitsgruppe untersuchten wir in vitro die Kombination von Bendamustin plus Rituximab an ex vivo Zellen von Patienten mit leukämisch verlaufenden niedrigmalignen Lymphomen und an Zelllinien. Dabei konnten wir einen supraadditiven oder synergistischen Effekt dieser beiden Wirksubstanzen nachweisen [8]. Diese Ergebnisse waren die Rationale für unsere im Jahre 2000 initiierte Phase-II Studie zur klinischen Prüfung der Kombination von Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit fortgeschrittenen progredienten rezidivierten oder refraktären niedrigmalignen oder Mantelzell Lymphomen. Bei bisher 47 auswertbaren Patienten, von denen 25% auf die vorherige Therapie refraktär waren, konnte eine Gesamtansprechraten von 91% erzielt werden mit einer hohen Rate von 66% an kompletten Remissionen. Auch die prognostisch ungünstige Gruppe von 14 Patienten mit Mantelzell Lymphomen konnte mit einer Ansprechraten von 79% von dieser Therapiekombination profitieren. In Kombination mit Rituximab konnten wir in unserer Studie die bei der Substanz bekannte gute Verträglichkeit und geringe Toxizität, insbesondere geringe Hämatotoxizität, beobachten und bestätigen [9].

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob die Monotherapie mit Bendamustin der weit verbreiteten und etablierten Anwendung von CHOP, jeweils in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, in Bezug auf die ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) bei Patienten mit niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphomen und Mantelzell Lymphomen in der Primärtherapie gleichwertig ist. Als Ereignis in diesem Sinne

werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien, das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms sowie der Tod jeglicher Ursache angesehen.

Wenn in dieser randomisierten Studie gezeigt werden kann, daß die Kombination von Bendamustin plus Rituximab in gleichem Maße effektiv und wirksam ist wie die Kombination von CHOP plus Rituximab, so wäre dies ein Ergebnis von hoher Relevanz und mit klinischer und therapeutischer Konsequenz, da das im Vergleich zu CHOP geringere Toxizitätsprofil von Bendamustin für die Patienten eine bessere Verträglichkeit der Therapie und eine höhere Lebensqualität ermöglicht.

2. Prüfziele

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob in der Primärtherapie niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome die Monotherapie mit Bendamustin der etablierten Polychemotherapie mit CHOP, jeweils in Kombination mit Rituximab, in Bezug auf die ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) gleichwertig ist. Als Ereignis in diesem Sinne werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien, das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms sowie der Tod jeglicher Ursache angesehen.

2.1 Primäres Untersuchungsziel

- Ermittlung und Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) beider Therapien Bendamustin plus Rituximab (B-R) und CHOP plus Rituximab (CHOP-R)

2.2 Sekundäre Untersuchungsziele

- Ermittlung und Vergleich der Remissionsraten beider Therapien
- Erfassung und Vergleich der Toxizitäten, der infektiösen Komplikationen, der Dauer des immunsuppressiven Effekts und der Nebenwirkungen beider Therapien
- Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten der Patienten beider Therapien
- Kosten-Effektivitäts-Berechnung für beide Therapien und Vergleich (Ermittlung der tatsächlichen Kosten beim Kostenträger)
- Ermittlung und Vergleich der Mobilisierbarkeit von peripheren CD34-positiven Stammzellen pro kg Körpergewicht nach Therapie mit B-R oder CHOP-R

3. Untersuchungsdesign

3.1 Art der Untersuchung

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte multizentrische kontrollierte Untersuchung an Patienten mit niedrigmalignen und Mantelzell Lymphomen.

3.2 Patientenzahl und Zeitplan

Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ und $\beta = 20\%$ (Power von 80%) und einer angenommenen wahrscheinlichen medianen ereignisfreien Überlebenszeit nach CHOP-R von ca. 50% nach 3 Jahren ergibt sich ein Stichprobenumfang von 2 mal 100 Patienten, um im Vergleich zu CHOP+Rituximab eine geringere Wirksamkeit von Bendamustin+Rituximab in Form einer um mehr als 15%-Punkte geringeren ereignisfreien Überlebensrate nach 3 Jahren ausschließen zu können. Insgesamt müssen 200 Patienten rekrutiert werden (zur Berechnung s. Punkt 8.2.2). Berücksichtigt man eine Drop-out-Rate von 10% innerhalb von 3 Jahren und unterstellt man für diesen Ausfall einen exponentiellen Verlauf, so ergibt sich eine Fallzahl von $n = 107$ pro Therapiearm.

Rekrutierung der Patienten:	48 Monate
Patientenzahl:	214
Nachbeobachtung:	bis Ereignis (Progression oder Tod)
Beginn der Untersuchung:	01.September 2003

4. Patientenauswahl

4.1 Einschlußkriterien

- Patienten mit histologisch verifizierten B-Zell-Lymphomen folgender Entitäten:
 - a) Follikuläres Lymphom Grad I und 2 (cb-cc nach der Kiel-Klassifikation)
 - b) Lymphoplasmazytisches Lymphom / Immunozytom (inkl. M. Waldenström)
 - c) Lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie) (lymphoplasmazytoid nach Kiel-Kl.)
 - d) Nodales und generalisiertes (nodal und extranodal) Marginalzonen Lymphom
 - e) Mantelzell Lymphom (cc nach der Kiel-Klassifikation)
 - f) nicht weiter oder näher klassifizierbare niedrigmaligne Lymphome
(z.B., wenn nicht genügend Biopsiematerial gewonnen werden konnte, oder wenn kein Lymphknoten extirpiert werden konnte und die Diagnose anhand einer Knochenmark- oder anderen Biopsie gestellt wurde, das Gewebe trotz vollständiger Untersuchung nicht in eine der histologischen Kategorien der WHO-Klassifikation zugeordnet werden konnte und es sich sicher um ein niedrigmalignes B-Zell Lymphom handelt. Bitte in diesem Fall Rücksprache mit der Studienzentrale)
- Histologie positiv für CD20
- Keine Vorbehandlung mit Zytostatika, Interferonen oder monoklonalen Antikörpern
- Therapiebedürftigkeit (siehe folgende Seite unter 4.3), außer bei Mantelzell Lymphomen
- Stadium III oder IV
- Alter mindestens 18 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO 0-2
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich.

4.2 Ausschlußkriterien

- Patienten, die die Kriterien unter 4.1 nicht erfüllen
- Möglichkeit einer primären, potentiell kurativen Strahlentherapie
- Vorbehandlung, außer mit einer einmaligen lokal begrenzten Strahlentherapie (Strahlenfeld nicht größer als zwei benachbarte Lymphknotenregionen)
- Begleiterkrankungen, die eine studiengeeichte Therapiedurchführung ausschließen: Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkungen des Herzens nach NYHA III oder IV, der Lunge WHO-Grad III oder IV, der Leber und der Niere (Kreatinin > 2 mg/dl, GOT und GPT oder Bilirubin über 3-faches der Norm), außer wenn lymphombedingt
- Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion

- Aktive Hepatitis-Infektion
- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Fehlende oder nicht zu erwartende Compliance
- Schwangere oder stillende Frauen
- Patienten mit einem Zweitmalignom oder einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte, wenn nicht von einer sicheren chirurgischen Kuration ausgegangen werden kann

4.3 Indikation zur Therapie

Bei den aggressiven und prognostisch ungünstigen Mantelzell Lymphomen ist die Indikation zur Therapie stets gegeben.

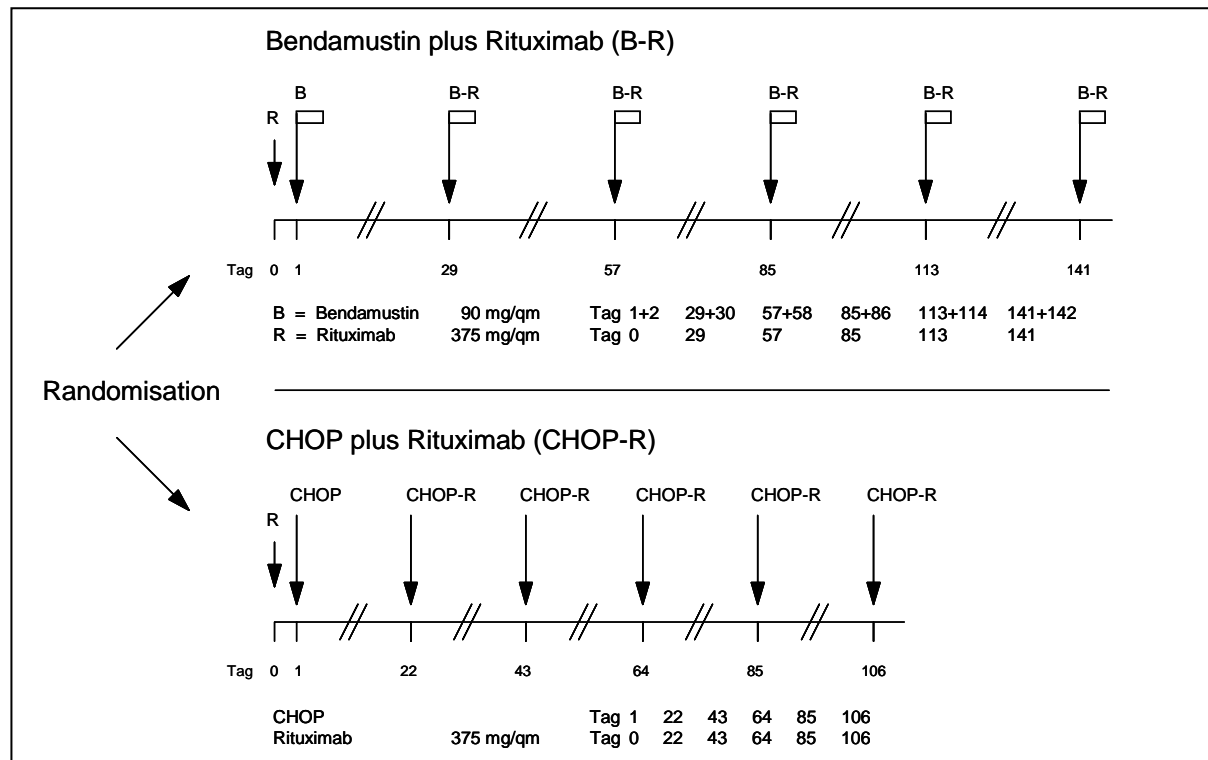
Bei den anderen niedrigmalignen Lymphomentitäten besteht eine Therapiebedürftigkeit, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- B-Symptomatik:
 - Fieber unklarer Ätiologie $> 38\text{ °C}$
 - Nachtschweiß
 - Gewichtsverlust $> 10\%$ des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Hämatopoetische Insuffizienz:
 - Periphere Zytopenie, nicht durch eine Splenomegalie bedingt
(Granulozyten $< 1.500/\mu\text{l}$, Hb $< 10\text{ g/dl}$, Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$)
- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz:
 - Zunahme der Zahl oder Größe von Lymphommanifestationen um $> 50\%$ innerhalb eines halben Jahres
- Große Tumormasse („bulky disease“):
 - Lymphome $> 5\text{ cm}$ Durchmesser in 3 und mehr Regionen oder $> 7,5\text{ cm}$ in einer Region
- Lymphombedingte Komplikationen, wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen, etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie

5. Behandlungsplan

5.1 Behandlungsstrategie

Die Monotherapie Bendamustin plus Rituximab (B-R) wird gegen die Polychemotherapie CHOP plus Rituximab (CHOP-R) prospektiv **randomisiert** bei Patienten mit follikulären, lymphoplasmazytischen (Immunozytomen), lymphozytischen, Marginalzonen-, nicht näher klassifizierbaren niedrigmalignen sowie Mantelzell Lymphomen als Primärtherapie geprüft.



Stratifiziert wird nach den Lymphomentitäten „follikulär“, „Immunozytom“, „lymphozytisch“, „Marginalzonen“, „nicht klassifizierbar“ sowie „Mantelzell“. Diesen stratifizierten Gruppen wird dann jeweils einer der beiden Therapiearme randomisiert zugeteilt.

Für die möglichen Rezidive der Erkrankung bei Patienten, die bezüglich ihres Alters und ihrer Compliance für eine spätere Rezidiv-Hochdosischemotherapie mit Stammzellsupport in Frage kommen, können nach abgeschlossener Therapie CD34-positive Stammzellen gesammelt werden, um dann in einer späteren Rezidivsituation die Hochdosistherapie mit autologen Stammzellsupport als therapeutische Option nutzen zu können. Dazu wird ca. 8 Wochen nach Abschluß der Therapie ein „Endoxanstoß“ mit nachfolgend G-CSF appliziert, wenn auf die initiale Therapie zumindest eine „gute“ Remission (CR oder PR > 75%) erreicht wurde. In der Regenerationsphase nach Endoxan sollen Stammzellen gesammelt werden.

Patienten, die auf B-R oder CHOP-R keine Remission erreichen, die also primär therapieresistent sind, können mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden. Diese Therapie bei primärer Therapieresistenz stellt eine Therapieempfehlung im Studienkonzept dar, ist jedoch kein obligatorischer Bestandteil des Prüfprotokolls.

5.2 Randomisation

Die Randomisation zwischen den beiden Therapiearmen

(1) B-R (Bendamustin+Rituximab)

und

(2) CHOP-R (CHOP+Rituximab)

erfolgt per Fax mit dem dafür vorbereiteten Bogen „*Patienten-Registrierung*“ durch die

**Studienzentrale
Med. Klinik III
Universitätsklinik
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Fax.: 069 / 6301 - 5038**

Die Telefon-Nr. der Studienzentrale ist 069 / 6301 - 4039 .

Patienten können auch telefonisch in der Studienzentrale gemeldet werden.

Die Ansprechpartner zur Randomisation und für Fragen zur Studie sind wie folgt erreichbar:

PD Dr. M. Rummel	(Studienleiter)	069 / 6301 - 7319	Funk-Nr. 180-501 *
Dr. St. Krüger	(Studienarzt)	069 / 6301 - 5976	Funk-Nr. 180-160 *
Frau Pikowski	(Studiensekr.)	069 / 6301 - 4039	Funk-Nr. 181-578 *

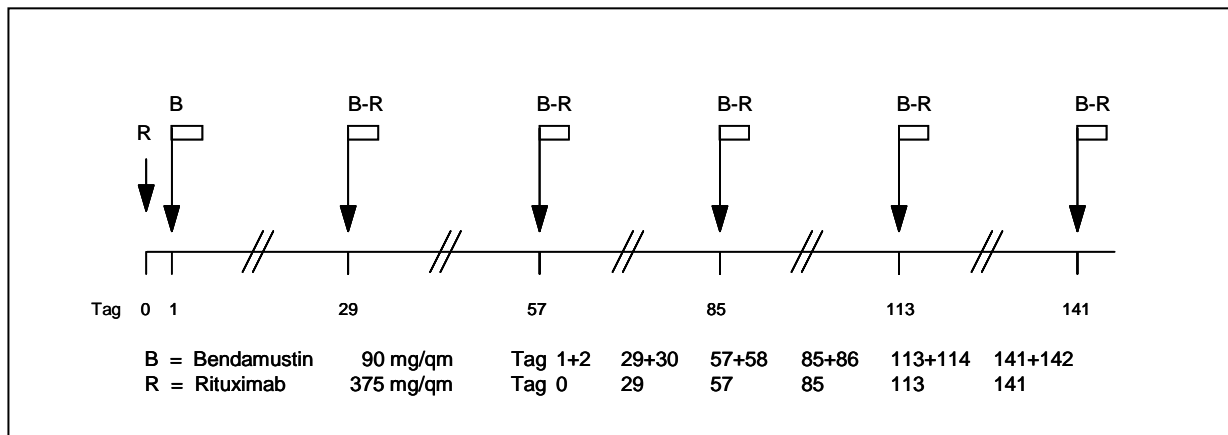
* wenn über Durchwahltelefon-Nr. nicht erreichbar, dann die Zentrale der Universitätsklinik 069 / 6301 - 1 anrufen und den gewünschten Ansprechpartner anfunken lassen.

Unmittelbar nach Anmeldung wird der randomisiert zugeteilte Therapiearm und die Patienten-Studiennummer per Fax zurück gemeldet. Eine telefonische Bestätigung erfolgt durch die Studienzentrale. Die Dokumentationsbögen werden danach per Post zugesandt.

Vor Veranlassung der Randomisation muß der Patient sein Einverständnis zur Untersuchungsteilnahme schriftlich erklärt haben.

5.3 Dosierungsschemata

5.3.1 Bendamustin + Rituximab (B-R) alle 28 Tage



Bendamustin 90 mg/m² Inf. Tag 1+2

Rituximab 375 mg/m² Inf. Tag 1

Wiederholung alle 4 Wochen bis zu maximal 6 Zyklen

Im 1. Zyklus erfolgt die Gabe von Rituximab einen Tag vor Bendamustin

Bendamustin als 30-Minuten-Infusion.

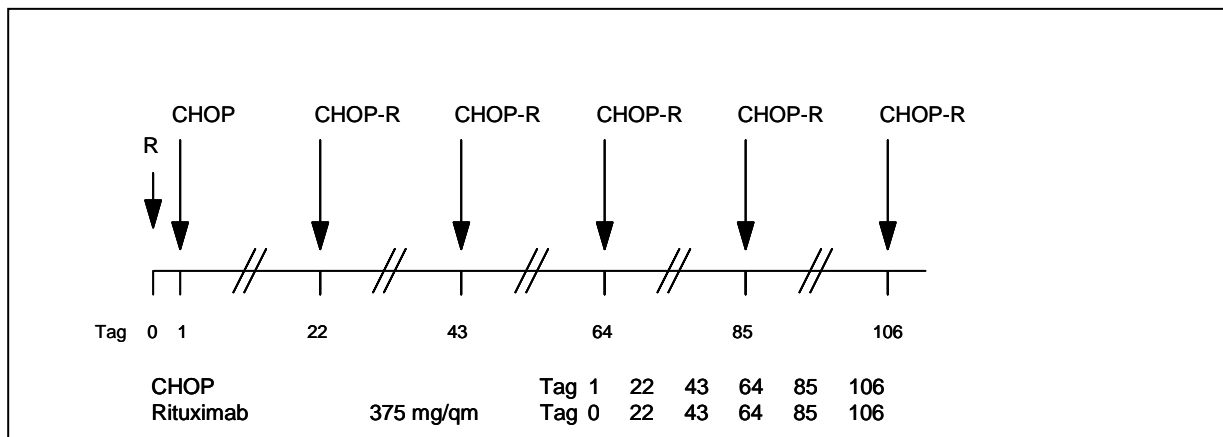
Rituximab vor Bendamustin, Infusionsschema siehe Punkt 7.3.2, Seite 22

Antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten i.v.

(z.B. Kevatril® 1,5 mg, Anemet® 100 mg, Navoban® 5 mg)

5.3.2 CHOP + Rituximab (CHOP-R)

alle 21 Tage



Cyclophosphamid	750 mg/m ²	Inf.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1
Prednison	100 mg abs	p.o.	Tag 1 – 5
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	Tag 1

Wiederholung alle 3 Wochen bis zu maximal 6 Zyklen

Im 1. Zyklus erfolgt die Gabe von Rituximab einen Tag vor CHOP

Urometixan gemäß lokaler Standards (z.B. 3 x 400 mg i.v. Tag 1)

Adriamycin streng intravenös als i.v. Bolus über 10 Minuten

Vincristin Maximaldosis 2 mg

Rituximab vor CHOP, Infusionschema siehe Punkt 7.3.2, Seite 22

Antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten i.v.

(z.B. Kevatril® 1,5 mg, Anemet® 100 mg, Navoban® 5 mg)

5.3.3 Therapiedauer

Maximal 6 Zyklen. Bei früher eintretender CR oder bei Progression Reduktion der Zahl der Zyklen. Bei früher eintretender CR oder sehr guter PR können 2 weitere konsolidierende Zyklen verabreicht werden, jedoch insgesamt maximal nur 6 Zyklen.

Nach dem 3. Zyklus erfolgt ein Zwischenstaging. Wenn ein Ansprechen auf die Therapie zu beobachten ist, Therapiefortführung bis zum max. Ansprechen, jedoch maximal 6 Zyklen.

5.3.4 Zellzahlen vor Fortsetzung der Therapie

Vor Beginn eines neuen Chemotherapiezyklus sollen Werte für Leukozyten $> 2.000 /\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 100.000 /\mu\text{l}$ vorliegen. Sind diese Grenzwerte 3 Wochen nach CHOP-R bzw. 4 Wochen nach B-R nicht erreicht, wird der nächste Zyklus um eine Woche verschoben. Bei persistierender Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kann die Therapie mit einer reduzierten Dosis (siehe nachfolgenden Punkt 5.3.5) fortgeführt werden.

5.3.5 Dosisreduktion bei therapieinduzierter Myelosuppression

Bei höhergradiger therapieinduzierter Myelosuppression mit einem der folgenden Parameter wird in den nachfolgenden Zyklen die Dosis wie folgt reduziert:

- Leukozyten $< 1.000 /\mu\text{l}$ gemessen an 2 Tagen
- Thrombozyten $< 75.000 /\mu\text{l}$ (außer wenn lymphombedingt) gemessen an 2 Tagen

I. Reduktionsstufe CHOP-R:	Doxorubicin	40 mg/m ²	i.v. Tag I
	Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i.v. Tag I
I. Reduktionsstufe B-R:	Bendamustin	70 mg/m ²	i.v. Tag I +2

Tritt unter reduzierter Dosis gemäß I. Reduktionsstufe eine erneute Myelosuppression mit Unterschreiten der oben genannten Leukozyten- oder Thrombozytenwerten auf, erfolgt eine weitere Dosisreduktion auf die 2. und ggf. auf die 3. Reduktionsstufe:

2. Reduktionsstufe CHOP-R:	Doxorubicin	30 mg/m ²	i.v. Tag I
	Cyclophosphamid	450 mg/m ²	i.v. Tag I
2. Reduktionsstufe B-R:	Bendamustin	60 mg/m ²	i.v. Tag I +2

3. Reduktionsstufe CHOP-R:	Doxorubicin	20 mg/m ²	i.v. Tag I
	Cyclophosphamid	300 mg/m ²	i.v. Tag I
3. Reduktionsstufe B-R:	Bendamustin	50 mg/m ²	i.v. Tag I +2

Eine Gabe von Wachstumsfaktoren sollte nach dieser Therapie nur bei bedrohlicher persistierender Granulozytopenie erfolgen. Eine Dosisreduktion darf auch nach Gabe von Wachstumsfaktoren nicht versäumt werden.

5.3.6 Myelosuppression als mögliche Folge des Lymphoms

Ist die Myelosuppression als Folge der Lymphominfiltration des Knochenmarks zu bewerten, so kann die Therapie in voller Dosierung nach Maßgabe des behandelnden Arztes weitergeführt werden.

5.3.7 Vincristin-Dosis und Neurotoxizität

Bei einer peripheren Neurotoxizität WHO-Toxizitätsgrad ≥ 2 soll in den folgenden Zyklen kein Vincristin mehr verabreicht werden.

NCI-CTC (Common Toxicity Criteria) für Neurotoxizität/Sensorium

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Keine	Verlust der tiefen Sehnen-reflexe, geringe Parästhesien	Mäßiger sensibler Verlust mäßig-gradige Parästhesien	Starker sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen

5.4 Stammzellmobilisation für eine spätere Rezidiv-Hochdosistherapie

Circa 8 Wochen nach Abschluß der Therapie und nach Durchführung aller erforderlichen Abschlußuntersuchungen kann ggf. eine Hochdosis Cyclophosphamid-Therapie („Endoxanstoß“) mit 4 g/m^2 zur Stammzellapherese durchgeführt werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie angesprochen hat und für eine spätere Hochdosistherapie mit Stammzellsupport bei einem möglichen folgenden Rezidiv in Frage kommt.

5.4.1 Hochdosis Cyclophosphamid-Therapie - Dosierungsschema

Cyclophosphamid	4 g/m^2	in 1.000 ml G5%-Lösung	über 12 Stunden
------------------------	-------------------	------------------------	-----------------

- Vorspülung mit 1.000 ml NaCl-Lösung (mit 100 mval NaHCO_3)
- Urometixan:
 - vor Cyclophosphamid 40% der Gesamtcyclophosphamiddosis (Bolus)
 - in den nächsten 24 Std. 160% der Gesamtcyclophosphamiddosis als Dauerinfusion
- Antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten i.v. und zusätzlich Fortecortin
- Nachspülung mit 2 l NaCl-Lösung über 12 Std. (mit insgesamt 200 mval NaHCO_3)

- Urinmenge: Ziel innerhalb der ersten 48 Stunden über jeweils 4 Liter Urin pro Tag (ggf. forcierte Diurese mit zusätzlichen Gaben von Furosemid unterstützen)
- Harnalkalisierung (3 x pro Tag pH-Messung) mit NaHCO₃-Infusionen. Ziel: Urin-pH > 7.

Zur Regeneration der Granulopoese und Rekrutierung zirkulierender hämatopoetischer Stammzellen wird G-CSF in einer Dosierung von 10 µg/kg Körpergewicht als einmalige tägliche subkutane Injektion eingesetzt. Mit der G-CSF Applikation wird fünf Tage nach Cyclophosphamid begonnen und bis zum Abschluß der Leukapheresen fortgeführt.

Die Stammzell-Separation und Asservation erfolgt nach Maßgabe des jeweiligen hämatologischen Zentrums.

5.5 Therapie bei primärer Resistenz (kein Ansprechen auf B-R oder CHOP-R)

Patienten, die auf B-R oder CHOP-R keine Remission erreichen, die also primär therapieresistent sind, können mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden. Dieses Vorgehen bei primärer Therapieresistenz stellt eine Therapieempfehlung dar, ist jedoch kein obligatorischer Bestandteil des Prüfprotokolls. Die Durchführung dieser Salvage-Therapie sowie der Therapieerfolg sollen dokumentiert werden.

Optional können die Patienten mit primärer Therapieresistenz (No Change oder Progression) nach B-R oder CHOP-R auch einem Hochdosiskonzept zugeführt werden. Die Hochdosistherapie erfolgt dann nach den Richtlinien des jeweiligen Zentrums.

5.6 Begleittherapie

Eine Strahlentherapie ist nicht vorgesehen, ist jedoch nach Beendigung der Chemotherapie zur Elimination verbliebener größerer Tumorherde oder bei Krankheitsprogression erlaubt.

Zur Reduktion der Knochenmarktoxizität ist fakultativ der Einsatz von Wachstumsfaktoren erlaubt, sollte aber zurückhaltend eingesetzt werden. Es sollte bei therapieinduzierter Myelosuppression nach oben beschriebenen Dosisreduktionsschemata verfahren werden.

Zur Prophylaxe von Nausea und Emesis soll eine antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten i.v. erfolgen, z.B. mit Kevatril 1,5 mg oder Anemet 100 mg oder Navoban 5 mg.

Eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe erscheint nicht erforderlich. Sie kann ggf. nach den lokalen Standards durchgeführt werden. Ggf. sollte die Messung der CD4+-Lymphozyten erfolgen. Bei Reduktion der CD4+-Zellen unter 200/µl kann eine Prophylaxe mit 160 mg Trimethoprim 3x/Woche (Mo.-Mi.-Fr.) erfolgen.

Die Patienten sollten über das mögliche Auftreten von Fieber informiert werden.

Ein Tumorlyse-Syndrom sowie Hyperurikämie sind nach Behandlung mit zytotoxischen Therapien beschrieben worden. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (erhöhte Diurese, Allopurinol) müssen individuell angewandt werden.

Eine Prämedikation vor Rituximab-Gabe mit Paracetamol kann die infusionsbedingten Symptome von Rituximab reduzieren. Medikamente wie Epinephrin, Antihistaminika und Kortikosteroide sollten wegen selten möglicher anaphylaktoider oder anderer Hypersensitivitätsreaktionen bereitliegen. Bei akuten Nebenwirkungen (WHO-Grad II/III) wird die Rituximab-Applikation unterbrochen. Nach vollständigem Verschwinden der Nebenwirkungen kann die Weitergabe der Medikation mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit erfolgen. Eine Reduktion der Dosis erfolgt nicht. Besonders die erste Gabe von Rituximab soll unter strenger Überwachung des Patienten erfolgen; siehe dazu Punkt 7.3.2 auf Seite 22.

5.7 Ausscheiden eines Patienten aus der Studie

Scheidet ein Patient vorzeitig aus der Untersuchung aus, ist es Aufgabe des Prüfers, angemessene Anstrengungen (z.B. Telefonanruf, eingeschriebener Brief) zu unternehmen, um den Grund des Ausscheidens aus der Untersuchung zu erfahren. Eine Abschlußuntersuchung ist erforderlich.

Wenn mindestens eines der folgenden Kriterien in der Therapiephase gegeben ist, wird die Behandlung mit der Prüfmedikation abgebrochen (der Patient soll jedoch gemäß Untersuchungsprotokoll weiter dokumentiert werden):

- auf Wunsch des Patienten
- bei Tumorprogression
- bei schweren, nicht tolerablen Nebenwirkungen

Aus der laufenden Prüfung sind Patienten auszuschließen, wenn eines der Kriterien zutrifft:

- mangelnde Patient compliance
- Rücknahme der Patienteneinwilligung zur Untersuchungsteilnahme

6. Diagnostik und Evaluationskriterien

6.1 Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie

Zur genauen Stadieneinteilung und Stuserhebung vor Therapiebeginn gehören folgende Untersuchungen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Palpation der peripheren Lymphknotenregionen
- Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und -Histologie (Stanze)
- Lymphknotenexstirpation bei Befall von peripheren Lymphknoten
- Bei leukämischer Ausschwemmung (> 4.000 Lymphozyten $/\mu\text{l}$) immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen (CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20, CD23, FMC7, Doppelmarkierung CD5/CD19 oder CD5/CD20)
- CT-Thorax und röntgenologische Untersuchung der Thoraxorgane
- CT-Abdomen und Sonographie des Abdomens
- Laboruntersuchungen:
Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD4- und CD8-positive Lymphozyten, Coombs-Test, BSG, biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), TPZ, PTT, Fibrinogen, quantitativ Immunglobuline, Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin
- EKG
- Echokardiographie

Histologie

Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich.

Bei klinischem Verdacht auf Änderung der Histologie muß eine zweite histologische Untersuchung veranlasst werden.

Die histologische Diagnose erfolgt zunächst durch den Pathologen des beteiligten Zentrums. Zusätzlich sollen alle Histologien von einem Referenzpathologen für Hämatopathologie („Lymphknotenregister“) beurteilt werden.

Referenzpathologe:

Prof. Dr. M.-L. Hansmann
Senckenbergisches Zentrum der Pathologie
Universitätsklinik
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Die Histologien können auch zu jedem anderen Referenzzentrum für Hämatopathologie („Lymphknotenregister“) gesandt werden.

Prof. Dr. R. Parwaresch
Institut für Pathologie
Universität Kiel
Niemannsweg 11
24105 Kiel

Prof. Dr. P. Möller
Abt. für Pathologie
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm

Prof. Dr. A. C. Feller
Institut für Pathologie
Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. H. Stein
Pathologisches Institut
Universität Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Prof. Dr. H. K. Müller-Hermelink
Institut für Pathologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

6.2 Diagnostik während der Therapie

Vor jedem Therapiezyklus:

Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glu, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin),

Bestimmung der CD4- und CD8-positiven Lymphozyten

Zwischen den Therapiezyklen:

1 x wöchentlich Bestimmung des Blutbildes und Differentialblutbildes.

Frequenz nach klinischer Relevanz. Während der Phthise können Blutbildkontrollen in kürzeren Abständen indiziert sein, z.B. 2 mal pro Woche.

Nach dem 3. Zyklus:

Eine Reevaluation der Tumorparameter erfolgt nach dem 3. Therapiezyklus mit Wiederholung aller entsprechenden Untersuchungen. Die Knochenmarkbiopsie sollte jedoch erst nach Abschluß der Chemotherapie (spätestens nach dem 6. Therapiezyklus) durchgeführt werden, sofern die anderen Untersuchungen auf eine Remission des Lymphoms hinweisen.

6.3 Diagnostik bei Abschluß der Therapie

Nach dem letzten bzw. 6. Therapiezyklus erfolgt ein komplettes Restaging mit Wiederholung aller Eingangsuntersuchungen, inklusive Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und -Histologie (Stanze). Dabei sollen apparative bzw. invasive diagnostische Maßnahmen nur bei positivem (pathologischen) Befund des letzten Stagings erfolgen.

6.4 Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase

„Follow-Up“- und Kontrolluntersuchungen sollten alle 3 Monate erfolgen, um den Zeitpunkt eines Rezidivs oder der Progression der Krankheit erfassen zu können.

Laborparameter: Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil, BSG, quantitativ Immunglobuline, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, CD4-pos. Lymphozyten.

Diagnostik: körperliche Untersuchung, Sonographie und Röntgen-Thorax.

In Abhängigkeit vom klinischen Befund werden weitere apparative diagnostische Maßnahmen durchgeführt, z.B. CT-Thorax und/oder CT-Abdomen alle 6 Monate.

Bei Patienten mit initialem Knochenmarkbefall soll in halbjährlichen Abständen eine Kontrollpunktion durchgeführt werden.

6.5 Evaluation der therapeutischen Effektivität

Die Beurteilung der Remission erfolgt nach den Kriterien der WHO.

Komplette Remission (CR)

Komplette Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde einschl. einer Knochenmarkinfiltration zum Zeitpunkt des Restagings mit völliger Rückbildung vorbestehender Lymphknotenschwellungen und vorbestehender Hepatomegalie und/oder Splenomegalie für mindestens 4 Wochen. Die komplette Rückbildung einer vorbestehenden Lymphominfiltration des Knochenmarks muß histologisch verifiziert werden. Normalisierung des Blutbildes mit Granulozyten $> 1.500 /\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100.000 /\mu\text{l}$, Hämoglobin $> 11 \text{ g/dl}$. Die immunologische oder molekularbiologische Bestätigung einer CR ist nicht vorgesehen.

Partielle Remission (PR)

Abnahme der meßbaren und erfaßbaren Tumorparameter um mindestens 50%, Abnahme der Knochenmarkinfiltration um mindestens 50%, für mindestens 4 Wochen nach Abschluß der Chemotherapie ohne Auftreten neuer Manifestationen.

Stable disease (SD)

Keine Rückbildung der objektivierbaren Krankheitsbefunde (Patienten, die keine Remission erreicht haben und die Bedingungen für eine Progression nicht erfüllen).

Neue Tumormanifestationen bei Rückbildung vorhandener Tumorparameter (mixed response) werden als Progression gewertet.

Progression (PD)

Zunahme eines oder mehrerer Tumorparameter um mindestens 25% oder Auftreten neuer Tumormanifestationen. Vermehrung der Häufigkeit und Schwere von Krankheitssymptomen.

6.6 Evaluation und Meldung der Toxizität

Die Beurteilung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien der WHO. Zur Dokumentation wird ein selbstdurchschreibender Dokumentationsbogen von der Studienzentrale Frankfurt zur Verfügung gestellt.

Definition des immunsuppressiven Effektes

Der immunsuppressive Effekt wird anhand der Reduktion der Lymphozyten einschließlich der CD4⁺ / CD8⁺ Lymphozyten bestimmt. Die Dauer dieses Effektes wird definiert als der Zeitpunkt bei Erfassung des niedrigsten Wertes bis zum Erreichen der Norm- bzw. Ausgangswerte. Die Bestimmung dieser Parameter sowie die Erfassung möglicherweise damit zusammenhängender Infektionen muß während der Nachbeobachtungszeit gewährleistet sein.

6.7 Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen

Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen müssen sofort dem Studienleiter Priv.-Doz. Dr. Rummel telefonisch oder per Telefax mitgeteilt werden.

Unerwartete unerwünschte Ereignisse sind alle Ereignisse, die in ihrer Natur, Schweregrad oder Häufigkeit nicht im aktuellen Prüfplan oder in der Fachinformation erscheinen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse schließen jedes Ereignis ein, das

- tödlich ist
- unmittelbar lebensbedrohend ist
- dauernde Invalidität zur Folge hat
- einen unvorhersehbaren nicht geplanten Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erfordert
- einen Zweittumor oder eine kongenitale Anomalie verursacht

6.8 Evaluation der Dauer des Therapieerfolges

Ereignisfreie Überlebenszeit

Als Ereignis werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien, das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms sowie der Tod jeglicher Ursache angesehen. Die ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) ist definiert als die Zeitspanne von Randomisation bis zum Eintreten eines solchen Ereignisses.

Überlebenszeit

Zeitintervall zwischen Randomisation und Tod.

7. Prüfmedikation

7.1 Bendamustin (Ribomustin®)

Bendamustin ist ein Benzimidazolderivat, das durch eine Stickstoff-Lost Gruppe alkylierend wirkt. Das Zytostatikum wird häufig und in erster Linie bei Plasmozytomen und niedrig-malignen Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt. Vorläufige Ergebnisse mit noch kleinen Patientenzahlen zeigen aber auch in der palliativen Therapie von soliden Tumoren, wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem Mammakarzinom und dem Ovarialkarzinom Ansprechraten von bis zu 40%. Die Rationale für den Einsatz von Bendamustin bei niedrig-malignen Lymphomen begründet sich auf vielversprechende Ergebnisse von Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen und auf die immer wieder beschriebene fehlende Kreuzresistenz gegenüber Cyclophosphamid, welches ein Standardtherapeutikum in der Primärtherapie der malignen Lymphome ist.

7.1.1 Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin

Die hauptsächliche Toxizität von Bendamustin ist die Myelotoxizität, wobei die Leukozytopenie meist stärker ausgeprägt ist als die Thrombozytopenie und die Anämie. Abhängig von Dosierung, Vorbehandlungen und Krankheitsentität wird eine Myelotoxizität WHO Grad 3 und 4 in 0-50% der Patienten angegeben, wobei Grad 4 selten beschrieben wird.

Auch Übelkeit und Erbrechen wurden bei den meisten Patienten vor der Verfügbarkeit von Serotoninantagonisten beschrieben, wobei diese nicht so stark zu sein scheinen, wie bei einer Therapie mit Cyclophosphamid. Unter Begleittherapie mit Serotoninantagonisten sind solche höhergradigen Nebenwirkungen nur noch selten beschrieben.

Seltener Nebenwirkungen sind Venenreizungen (Thrombophlebitiden) an der Applikationsstelle, Abgeschlagenheit, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen, Haut- und Schleimhautreizungen und Haarausfall, wobei letzterer kaum eine Rolle spielt.

Die Dokumentation der Nebenwirkungen und deren Ausmaß ist ein wichtiger Bestandteil der Prüfung, ebenso wie das Erfassen von bisher noch nicht bekannten Toxizitäten.

7.1.2 Dosierung und Verabreichung von Bendamustin

Bendamustin soll als Kurzinfusion verabreicht werden, um Venenreizungen zu vermeiden.

Die Dosis beträgt 90 mg/qm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Ein solcher Zyklus wird maximal 6 x alle 28 Tage verabreicht.

7.2. CHOP

C	Cyclophosphamid (Endoxan®)	750 mg/qm	i.v.	Tag I
H	Hydroxy Doxorubicin (Adriamycin®)	50 mg/qm	i.v.	Tag I
O	Oncovin® (Vincristin)	1,4 mg/qm	i.v.	Tag I max. 2 mg
P	Prednison (Decortin®)	100 mg abs	p.o.	Tag I-5

CHOP ist ein etabliertes und international sehr weitverbreitetes Polychemotherapie regime für die Behandlung maligner Non-Hodgkin Lymphome. Ein - wie oben beschriebener - Zyklus wird maximal 6 x alle 21 Tage verabreicht.

7.2.1 Unerwünschte Wirkungen von CHOP

Das Nebenwirkungs- und Toxizitätsspektrum von CHOP ist vielfach untersucht und dokumentiert. Die hauptsächlichen möglichen unerwünschten Wirkungen sind Myelotoxizität, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, periphere Polyneuropathie, Mukositis und Stomatitis, Kardiomyopathie, hämorrhagische Zystitis, paralytischer Ileus, Nekrosen bei paravasaler Injektion, Unruhe, Magenbeschwerden, Myopathie, steroidinduzierter Diabetes mellitus.

7.2.2 Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen von CHOP

Cyclophosphamid: Myelotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, hämorrhagische Zystitis

Doxorubicin: Myelotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Kardiomyopathie (max. Gesamtdosis 500 - 550 mg/qm), Nekrosen bei paravasaler Injektion

Vincristin: periphere Polyneuropathie, paralytischer Ileus, Nekrosen bei paravasaler Injektion

Prednison: Unruhe, Magenbeschwerden, Myopathie, steroidinduzierter Diabetes mellitus

7.3 Rituximab (Mabthera®)

Ein neues Therapiekonzept der Antikörper-vermittelten Zytotoxizität bei niedrig malignen Lymphomen wird durch die Substanz Rituximab ermöglicht. Das CD20-Antigen, gegen welches Rituximab gerichtet ist, ist auf normalen B-Zellen und den meisten malignen B-Zell-Lymphomen exprimiert.

Der chimäre Maus/Mensch anti-CD20 monoklonale Antikörper Rituximab (IDEC-C2B8, Mabthera®) ist ein humaner gamma I kappa-Antikörper mit variablen Regionen, die von einem murinen anti-CD20 Antikörper isoliert wurden. Dieser chimäre Antikörper wird von transfizierten Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen sezerniert und bindet mit hoher Affinität an CD20-positive Zellen. In in vitro-Systemen weist er Effektor-Funktionen auf und führt zu einer Depletion von B-Zellen in vivo.

Die zytotoxische Wirkung des Antikörpers erfolgt über eine komplementvermittelte Lyse von B-Zellen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Aktivität für die Antikörper-vermittelte zelluläre zytotoxische Aktivität belegt werden. Ein weiterer potentieller Wirkmechanismus des Antikörpers gegen B-Zellen ist die Induktion der Apoptose.

Mit der Einführung eines spezifischen Antikörpers steht ein neues Wirkprinzip für die Behandlung CD20-positiver Lymphome zur Verfügung. Kreuzresistenzen oder Überschneidungen zu vorausgegangenen Therapien bzw. möglichen Kombinationspartnern treten nicht auf. Eine zur Chemotherapie zusätzliche Suppression des Knochenmarks trat in Studien nicht auf. Die bisherigen Studienergebnisse haben gezeigt, daß Rituximab besonders in der Therapie follikulärer Lymphome eine sichere und verträgliche Substanz ist.

In einer Studie zur Monotherapie von Rituximab bei rezidierten follikulären Lymphomen wurde bei 166 Patienten mit 4 Infusionen von Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche bei der Hälfte der auswertbaren Patienten eine Remission erzielt (CR 8/151, PR 67/151). Die mittlere Zahl der Vorbehandlungen der Patienten war 3. Die mediane Zeit bis zum Progredienz betrug bei Respondern 13,2 Monate und 22 von 80 Respondern waren in anhaltender Remission (20,9+ bis 32,9+ Monate).

Die ersten Ergebnisse beim Einsatz von Rituximab in der Kombination mit zytostatischen Regimen sind sehr vielversprechend. In einer Phase II Studie mit Rituximab in Kombination mit CHOP bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (31 Pat. nicht vorbehandelt, 9 vorbehandelt) wurde bei intent to treat-Auswertung ein Ansprechen von 95 % erreicht. Die mittlere Dauer bis zum Ansprechen betrug 47 Tage. Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen waren die für das CHOP-Regime zu erwartenden. 7 von 8 bcl-2 positiven Patienten waren nach der Therapie bcl-2 negativ.

Erste, allerdings vorläufige, Daten zur hohen Wirksamkeit gibt es zur Kombination Fludarabin plus Rituximab. 6 unvorbehandelte und 4 Patienten mit Rezidiv wurden mit 7 Infusionen Rituximab plus 6 x 25 mg/m² Fludarabin über 5 Tage behandelt (2 x Rituximab im Vorlauf sowie 2 x nach Ende der Chemotherapie und jeweils 1 x vor Fludarabingabe der Zyklen 2, 4 und 6). Ein Ansprechen wurde bei 9 von 10 Patienten schon nach 3 Zyklen erreicht. Häufig traten Neutropenien auf, die aber mit Wachstumsfaktoren beherrschbar waren.

7.3.1 Unerwünschte Wirkungen von Rituximab

Rituximab kann ambulant verabreicht werden, es wird jedoch empfohlen, die erste Gabe unter zumindest teilstationären Bedingungen zu infundieren.

Bei Rituximab tritt ein infusionsbedingter Symptomkomplex, der hauptsächlich aus Fieber und Schüttelfrost/Zittern besteht, zumeist während der ersten Infusion auf, in der Regel innerhalb der ersten zwei Stunden. Andere häufige, infusionsbedingte Symptome sind Übelkeit, Urtikaria/Exanthem, Müdigkeit, Kopfschmerz, Juckreiz, Bronchospasmus/Dyspnoe, Zungenbrennen oder Rachenschwellung (Angioödem), Rhinitis, Erbrechen, vorübergehende Hypotension, Gesichtsrötung und Schmerz an den Erkrankungsstellen. Die Häufigkeit der infusionsbedingten Ereignisse nimmt mit zunehmender Anzahl an Infusionen drastisch ab. Die Mehrheit der Nebenwirkungen ist in der Regel leicht und begrenzt und verhindert im Allgemeinen nicht die Fortführung der Behandlung. Hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 treten bei weniger als 3% der Patienten auf.

Vor Beginn der Infusion, insbesondere vor der ersten Gabe, sollten für den Fall eines anaphylaktischen Schocks Notfallmedikamente und ein Notfallset zur Akutintervention bereitstehen.

Bei akuten Nebenwirkungen (WHO-Grad II/III) wird die Rituximab-Applikation unterbrochen. Es erfolgt in diesem Falle eine symptomorientierte Therapie sowie die Verabreichung von 100 mg Solu-Decortin plus Antihistaminikum. Nach Verschwinden der Nebenwirkungen kann die Weitergabe der Medikation erfolgen.

Eine Reduktion der Dosis von Rituximab erfolgt nicht.

Bei WHO-Nebenwirkungen Grad IV erfolgt eine Information an den Studienleiter, ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden.

7.3.2 Dosierung und Verabreichung von Rituximab

- Beim ersten Zyklus soll Rituximab einen Tag vor der Chemotherapie verabreicht werden.
- Ab dem zweiten Therapiezyklus wird Rituximab zusammen mit der Chemotherapie am gleichen Tag, und zwar vor der Chemotherapie, verabreicht.
- Dosis 375 mg/qm als langsame intravenöse Infusion (nie als i.v.-Injektion oder Bolus), die einmal errechnete Dosis wird auch bei einer Änderung des Körpergewichtes beibehalten
- Prämedikation, insbesondere vor der ersten Gabe:
1.000 mg Paracetamol p.o., Antihistaminikum (Tavegil® i.v.), ggf. Prednison 100 mg
- Erste Infusion mit 50 mg/h beginnen, alle 30 Minuten in 50 mg/h Steigerungen auf ein Maximum von 300 mg/h eskalieren (Monitoring der Vitalparameter RR, Puls, Temperatur)
- Folgeinfusionen mit 100 mg/h beginnen, alle 30 Minuten in 100 mg/h Schritten auf ein Maximum von 400 mg/h steigern
- Im Falle schwerer unerwünschter Nebenwirkungen Infusion sofort unterbrechen und symptomatische Therapie einleiten, ggf. Verabreichung von 100 mg Solu-Decortin

- Nach vollständigem Abklingen der Nebenwirkungen kann die Infusion mit 50% der Infusionsgeschwindigkeit vor Auftreten der Nebenwirkung wieder fortgeführt werden

7.3.3 Rituximab Infusionsempfehlungen für „Risikopatienten“

Potentielle Risikopatienten sind Patienten mit hoher Zellzahl im peripheren Blut (> 30.000 Zellen / μ l) oder Patienten mit hoher Tumorlast (CAVE Cytokine-release-Syndrome).

Erste Infusion von Rituximab auf zwei bis drei Tage aufteilen: Tag 1 nur 50 mg absolut, Tag 2 nur 150 mg absolut, an Tag 3 die Restmenge über jeweils mindestens 4 Stunden infundieren.

8. Datenmanagement und statistische Aspekte

8.1 Datenmanagement

Die Daten werden zentral per EDV erfaßt und ausgewertet. Die Dateneingabe erfolgt doppelt durch mindestens zwei Personen unabhängig voneinander mit anschließendem Dateivergleich per EDV.

Die folgende Software wird verwendet:

- S-PLUS by MathSoft, Inc., Cambridge, MA, USA
- Testimate/N/Nsurv der Fa. IDV, Gauting
- VisualFoxpro für Windows von der Fa. Microsoft, Unterschleißheim
- EaSt der Fa. Cytel Software Corp., Cambridge, MA, USA

Die Patienten werden darüber informiert, daß ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert werden. Die Patienten haben das Recht, Informationen darüber zu erlangen, welche Informationen gespeichert sind.

8.2 Statistik

8.2.1 Fragestellung und Hypothesen

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob die Monochemotherapie mit Bendamustin der weit verbreiteten Anwendung von CHOP, jeweils in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, bzgl. der ereignisfreien Überlebenszeit (EFS) gleichwertig ist. Als Ereignis in diesem Sinne werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien angesehen, sowie das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms bzw. der Tod jeglicher Ursache.

$$H_0: \text{EFS (Bendamustin/Rituximab)} < \text{EFS (CHOP/Rituximab)} - \Delta$$

$$H_1: \text{EFS (Bendamustin/Rituximab)} \geq \text{EFS (CHOP/Rituximab)} - \Delta$$

$\Delta =$ klinisch relevanter Unterschied (Unterlegenheit), der durch die Studie ausgeschlossen werden soll

EFS = ereignisfreie Überlebenszeit

Entsprechend dieser Hypothesenformulierung wird der Test des primären Zielkriteriums einseitig durchgeführt.

8.2.2 Fallzahl

Die in der ersten Phase II-Studie zu CHOP plus Rituximab publizierten progressionsfreien Überlebensraten von ca. 70% nach 3 Jahren und ca. 50% nach über 6 Jahren dürften als Annahme für die vorliegende Studie zu optimistisch sein, da hier keine Mantelzell-Lymphome integriert waren [CZUCZMAN et al., 2001]. Zwar wurden präliminäre Daten einer Studie mit ausreichend großer Fallzahl zum primären Einsatz einer zu CHOP vergleichbaren Kombinationstherapie (MCP) mit vs. ohne Rituximab (unter Einschluß von Mantelzell-Lymphomen) publiziert, jedoch war das mediane EFS (435 Tage unter CHOP) in der Chemoimmuntherapiegruppe noch nicht erreicht. Nimmt man an, daß ähnlich wie bei der parallel publizierten Rezidivstudie das mediane EFS durch Rituximab mehr als verdoppelt wird, so kann von einer EFS-Rate nach 3 Jahren von ca. 50% ausgegangen werden [HIDDEMANN et al., 2002]. (Diese Annahme wird bei Vorliegen reiferer Daten aus dieser Studie überprüft und ggf. eine Anpassung der Planung vorgenommen.)

Um beim Vergleich der Studienarme eine geringere Wirksamkeit der experimentellen Therapie (Bendamustin/Rituximab) in Form einer um mehr als 15%-Punkte geringeren ereignisfreien Überlebensrate nach 3 Jahren ausschließen zu können,

ist eine Fallzahl von **n = 100** auswertbaren Patienten pro Therapiearm erforderlich

(d.h. insgesamt 200). Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender therapeutischer Äquivalenz von Bendamustin plus Rituximab diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler), beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Äquivalenz zum Standard zu erkennen, beträgt 80 % (Power, $1-\beta$ -Fehler).
- Annahme eines exponentiellen Verlaufs der ereignisfreien Überlebenskurven; keine nennenswerten Heilungsraten.
- Rekrutierungszeit: 4 Jahre. Mindest-Beobachtungszeit für alle Patienten: 3 Jahre oder aber bis zum Ereignis.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die erforderliche Fallzahl (ohne Berücksichtigung von Drop-outs) bei verschiedenen angenommenen Äquivalenzmargen und ansonsten gleichen Bedingungen.

Ereignisfreie Rate nach 3 Jahren unter Standardtherapie	Nachweis der Nicht-Überlegenheit um ... %-Punkte ("Äquivalenzbereich")	Power	Mindest-Follow-up	Fallzahl pro Arm	Gesamtzahl
50%	- 20%	80%	3 Jahre	57	114
50%	- 15%	80%	3 Jahre	100	200
50%	- 15%	90%	3 Jahre	138	276
50%	- 10%	80%	3 Jahre	224	448
60%	- 15%	80%	3 Jahre	100	200

Berücksichtigt man eine **Drop-out-Rate** von 10 % innerhalb des Mindestbeobachtungszeitraums von 3 Jahren und unterstellt man für diesen Ausfall einen exponentiellen Verlauf, so ergibt sich eine Fallzahl von **n = 107** pro Therapiearm.

Somit wären insgesamt ca. **n = 214** Patienten in die Studie zu rekrutieren.

Alle diese Fallzahlberechnungen basieren auf Analysemethoden von Überlebenskurven nach LACHIN und FOULKES (1986). Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf ein Design mit fixer Fallzahl. Sie sollen nur als Anhaltspunkt für die Größenordnung der erforderlichen Fallzahl dienen, da in der vorliegenden Studie ein gruppensequentielles Design zur Anwendung kommt, das Zwischenauswertungen und einen vorzeitigen Studienabbruch bei erwiesener Überlegenheit oder auszuschließender Überlegenheit des Standardarms im vorgegebenen Ausmaß erlaubt (vgl. 8.2.5). Demzufolge kann die voraussichtlich benötigte Fallzahl deutlich geringer ausfallen. Dies hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit, Anzahl und Zeitpunkt der Zwischenauswertungen sowie dem tatsächlichen Unterschied zwischen den Gruppen ab.

8.2.3 Auswertungskategorien der Patienten

Patienten, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorliegt ("non-eligible"), werden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Über diese Fälle wird lediglich kasuistisch berichtet.

Alle übrigen Patienten fließen im Sinne einer "Intention-to-treat-Analyse" in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein. In einer zweiten Analyse ("According-to-Protocol") werden nur diejenigen Patienten einbezogen, die mindestens 2 Zyklen der geplanten Chemo/Immuntherapie gemäß Protokoll durchlaufen haben, es sei denn, die Behandlung musste wegen eines massiven frühen Progresses abgebrochen werden.

Alle Patienten, die mindestens eine Chemo- oder Immuntherapie-Applikation erhalten haben, sind bezüglich Toxizität auswertbar.

8.2.4 Statistische Verfahren

Das das primäre Studienziel betreffende Kriterium wird konfirmativ analysiert, wobei ein globales Niveau von $p \leq 0.05$ als signifikant angesehen wird.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgt deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Bei eventuell zum Vergleich der Therapiearme oder von Subgruppen durchgeführten explorativen statistischen Tests werden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wird in der Regel nicht vorgenommen, so daß die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen α -Fehler reflektieren. Soweit nicht anders angegeben, kommen zweiseitige Tests zur Anwendung. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet. Die Eignung wird nach der Erfassung der Daten geprüft. Nötigenfalls wird die Wahl der Methodik unter kritischer Diskussion der jeweiligen Ergebnisse entsprechend modifiziert.

Die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten werden auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen bestehen, wird die statistische Analyse modifiziert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen. Adjustierte und nicht-adjustierte Analysen werden im Vergleich kritisch diskutiert.

Toxizitäts-, Response- und Überlebens- bzw. ereignisfreie Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten werden mit ihren exakten Konfidenzintervallen berechnet und ggf. je nach Ausprägungsart und Umfang mittels Fisher's Exact Test, der χ^2 -Test oder der Mantel-Haenszel-Test (bzw. Trendtest von COCHRAN/ARMITAGE) verglichen.

Ereignisbezogene Daten wie die ereignisfreie und die Gesamtüberlebenszeit sowie die Zeit bis zum Therapieversagen (neben den Kriterien für das EFS werden auch Abbruch wegen Toxizität als auch Therapieverweigerung als Ereignis gewertet) werden nach der Life-Table-Methode von KAPLAN und MEIER (1958) dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen. Falls die dem Peto-Logrank-Test (PETO et al., 1972, 1976) zugrunde liegende Annahme des "Proportional Hazard" nicht erfüllt ist (HAYBITTLE, 1988), wird GEHANS Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten (1975) herangezogen, und zwar vorzugsweise in ihrer Modifikation durch PETO et al. (1972) und PRENTICE (1978). Hierbei

wird die Stratifizierung sowie im Bedarfsfalle weitere prognostische Schichten berücksichtigt (PETO, 1976).

Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren kommen die o.g. Methoden entsprechend zur Anwendung. Bei einer ggf. durchzuführenden multivariaten Analyse werden geeignete Regressionsmodelle verwendet: Proportional Hazard Regression Model (COX, 1972), logistische Regression.

8.2.5 Zwischenauswertung

Bei Langzeit-Studien über schwere chronische Erkrankungen sollten aus ethischen Gründen Zwischenauswertungen und damit ggf. ein vorzeitiger Abbruch der Rekrutierung ermöglicht sein (PIANTADOSI 1997). Grundlage für die Zwischenauswertungen ist ein gruppen-sequentielles Design, das die ' α error spending function' nach LAN-DEMETS (1983) verwendet. Als 'use function' wird hierbei die von O'BRIEN und FLEMING (1979) formulierte Richtlinie für Abbruchgrenzen festgelegt. Das Design wird so ausgelegt, daß bei den Zwischenauswertungen bzgl. der therapeutischen Effektivität sowohl ein Abbruch wegen vorzeitig erwiesener Überlegenheit des Standard-Arms möglich ist (Verwerfen von H_1) oder auch wegen vorzeitigem Nachweis einer Nicht-Überlegenheit des Standards im vorgegebenen Ausmaß (Verwerfen von H_0).

Um den Gesamtfehler erster Art mit 5% einzuhalten, werden die Abbruchgrenzen bei der jeweiligen Zwischenauswertung mit der Software **EaSt** (Cytel Software Corp., Cambridge, USA) berechnet. Aufgrund dieses Designs ist es zum einen möglich, beliebig viele Zwischenauswertungen unabhängig von zeitlichen Vorgaben und Rekrutierungszahlen durchzuführen. Zum zweiten führt dieses Vorgehen dazu, daß die für eine Schlußfolgerung tatsächlich benötigte Studiendauer bzw. Fallzahl im allgemeinen gegenüber dem Design mit fixer Fallzahl (vgl. 8.2.2) reduziert ist, insbesondere dann, wenn der therapeutische Unterschied größer als erwartet ausfällt oder überhaupt kein Unterschied vorhanden ist. Das Ausmaß der "Einsparung" ist hauptsächlich von der tatsächlichen Größe der Wirksamkeitsdifferenz abhängig, sowie von Häufigkeit und Zeitpunkt der Zwischenauswertungen. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Interimsanalysen müssen mindestens 20 weitere Patienten ein Ereignis erlitten oder aber die Mindest-Follow-up-Zeit von drei Jahren erreicht haben.

Die abschließende statistische Auswertung der Studie und die Erstellung des biometrischen Berichtes als Teil des integrierten klinischen und statistischen Forschungsberichts erfolgen unmittelbar nach Vorliegen aller vollständig ausgefüllten, korrigierten und ergänzten Dokumentationsbögen.

9. Ethische, gesetzliche und administrative Regelungen

9.1 Deklaration von Helsinki

Der Prüfarzt ist dafür verantwortlich, daß die Prüfung in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, revidierte Fassung von Edinburgh, Schottland, Oktober 2000 und den "Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" vom 9. Dezember 1987 (Bundesanzeiger, S. 16617 vom 30. Dezember 1987) durchgeführt wird.

9.2 Ethikvotum

Der Prüfplan wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main vorgelegt und am 26.08.2003 mit einem positiven Votum belegt.

9.3 Patienteninformation und Datenschutz

Jeder Patient wird über die Modalitäten der Therapieoptimierungsuntersuchung entsprechend der beiliegenden beschriebenen Aufklärungsform unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgt sowohl schriftlich (siehe Patientenaufklärung im Anhang) als auch mündlich durch den Arzt. Dem Patienten muß ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden. Er ist ferner darauf hinzuweisen, daß er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der Untersuchung ohne Angabe von Gründen zu beenden und daß ihm dadurch keine Nachteile entstehen.

Die Aufklärung umfaßt folgende Punkte:

- die Art der Erkrankung
- die Prognose allgemein
- die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten
- Art und Ziele der klinischen Untersuchung, insbesondere der randomisierten Zuteilung zu einem Therapiearm
- Vorkenntnisse über die Prüfsubstanz nach dem Stand der Wissenschaft
- die zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie
- durchzuführende Kontrolluntersuchungen
- Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung
- die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz
- die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder ordnungsgemäß autorisierten Personen
- Speicherung der Daten in anonymer Form

Die hier angegebenen Punkte sollen dem Patienten in einer für ihn verständlichen Sprache erläutert werden. Der aufklärende Arzt und der Patient unterzeichnen hierzu ein Protokoll, das als Anlage dem Protokoll beigelegt ist.

Die diagnostischen Maßnahmen, die während und nach der Therapie durchgeführt werden, entsprechen der üblichen Diagnostik bei Patienten mit Lymphomen. Es werden keine diagnostischen Maßnahmen ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt; insbesondere keine invasiven Maßnahmen.

9.4 Behördliche Meldung / Hinterlegung

Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG, in der jeweils gültigen Fassung) und den Grundsätzen für Standards der guten klinischen Praxis (ICH-GCP, Mai 1996) durchgeführt.

Entsprechend dem Arzneimittelgesetz wird die Untersuchung bei den zuständigen Behörden der Studienteilnehmer gemeldet.

9.5 Qualifikation des Studienleiters

Der Leiter der klinischen Prüfung verfügt über eine mindestens 2-jährige Erfahrung auf dem Gebiet klinischer Therapiestudien.

9.6 Versicherung

Entsprechend der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen ist eine Probandenversicherung bei der HDI Versicherung unter der Probandenversicherung Nr. 80-297274-03011 abgeschlossen. Die Versicherungsbedingungen und die Versicherungsbestätigung sind im Anhang beigelegt.

9.7 Überwachung / Abbruch der Untersuchung

Die Gesamtstudie wird beendet, wenn die therapiebedingte Mortalität höher als 5% und die Inzidenz lebensbedrohlicher Komplikationen höher als 10% ist.

Weitere Gründe für den Abbruch der Untersuchung können sein

- ungenügende Patientenrekrutierung
- unerwartete schwere Toxizitäten
- unerwartete Erkenntnisse, die die Weiterführung der Untersuchung aus ethischen und/ oder medizinischen Gründen unverträglich machen können (neue Nutzen-/Risikobewertung).

Die Entscheidung trägt der Leiter der klinischen Prüfung (principal investigator). Die teilnehmenden Prüfärzte werden umgehend über den Abbruch der Untersuchung informiert.

9.8 Datendokumentation / Referenzmaterial

Zur Dokumentation werden von der Studienzentrale doppelseitige selbstdurchschreibende Dokumentationsbögen zur Verfügung gestellt. Das weiße Exemplar (Original) der jeweiligen Seiten wird innerhalb von 4 Wochen nach den jeweiligen Therapieabschnitten an die Studienzentrale gesandt, das gelbe Blatt (Durchschrift) verbleibt am Dokumentationsbogen und beim behandelnden Arzt. Wenn teilnehmende Zentren keine personelle Kapazität zur Dokumentation haben, kann in regelmäßigen Abständen die Dokumentation von einer Studien-Nurse von der Studienzentrale Frankfurt vor Ort durchgeführt werden.

1. Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
2. Ausfüllen der Dokumentationsbögen durch den Prüfarzt bzw. einen hiermit vom Prüfarzt beauftragten Mitarbeiter.
3. Unterzeichnung der Prüfbögen durch den Prüfer
4. Die Zusendung des Originals der Datenbögen erfolgt an die Studienzentrale innerhalb von 4 Wochen nach der Datenerhebung bzw. im 3-Monats-Rhythmus bei den Nachuntersuchungen. Anschrift: PD Dr. M. Rummel, Med. Klinik III, Universitätsklinik, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt / M.
5. Überprüfung (und Veranlassung notwendiger Korrekturen und Ergänzungen) der Dokumentation.
6. (Doppel-)Erfassung der Daten.
7. Abgleich und Validierung der erfaßten Daten auf Eingabefehler und Korrektur derselben.
8. Erstellung von Mahnlisten überfälliger Patientenmeldungen und Fehlerlisten inhaltlicher oder logischer Art.
9. Fragen, welche erst im Rahmen der Dateneingabe erkannt werden und die eine Korrektur der Dokumentationsbögen erforderlich machen, werden zusammen mit einer Kopie des Dokumentationsoriginals an den Prüfarzt weitergeleitet.
10. Ergänzungen und Korrekturen der Daten dürfen nur vom Prüfarzt vorgenommen werden. Sie müssen mit Datum und seinen Initialen identifiziert und autorisiert werden. Ersteinträge dürfen nicht unkenntlich gemacht werden.

9.9 Monitoring

Ein regelmäßiges Monitoring wird durch die Studienzentrale durchgeführt.

9.10 Prüfmedikation

Bendamustin (Ribomustin®), Cyclophosphamid (z.B. Endoxan®), Doxorubicin, Vincristin, Prednison (Decortin®), Rituximab (Mabthera®) werden als reguläre Handelsware bezogen.

9.11 Audits / Inspektionen

Audits und Überprüfungen der Dokumentation vor Ort werden durch die Studienzentrale vorgenommen. In regelmäßigen Abständen wird dabei vor allem eine 'Source Data Verifikation' durchgeführt. Die Prüfärzte erklären mit der Teilnahme an der Untersuchung ihr Einverständnis mit dem Überprüfungsverfahren.

Bei folgenden Mängeln kann der Studienleiter einen Prüfarzt aus der Studie ausschließen:

- wiederholte schwere Protokollverletzungen
- wiederholte, nicht zeitgerechte Dokumentation
- wiederholte, nicht validierbare Daten
- wiederholte Verletzungen der Ein- Ausschlußkriterien
- wiederholte Nicht-Verfügbarkeit des Prüfarztes / Vertreters bei Monitor-Besuchen

9.12 Protokolländerungen

Protokolländerungen bedürfen der Zustimmung des Studienleiters und müssen von diesem schriftlich bestätigt werden. Protokolländerungen nach dem Start der Untersuchung werden allen Prüfärzten schriftlich mit dem vereinbarten Termin der Änderung mitgeteilt.

9.13 Publikation / Vertraulichkeitsbestimmungen

Nach Abschluß der Studie ist eine Publikation der Ergebnisse unter Nennung aller beteiligten Prüfärzte und Institutionen vorgesehen. Mit Ausnahme der Erst- und Letztautorenschaft richtet sich die Reihenfolge und Berücksichtigung der Autorenschaft nach der Zahl der eingebrachten und auswertbaren Patienten. Nach Publikation des Gesamtergebnisses steht es den einzelnen Teilnehmern frei, ihre Resultate getrennt für Publikationen zu verwenden.

Das durch den Leiter der Untersuchung und den Biometriker zu erstellende Publikationsmanuskript ist spätestens 4 Monate nach Zugang des biometrischen Reports zu erstellen. Die Co-Autoren müssen ihre Zustimmung bzw. Änderungswünsche binnen 4 Wochen nach Zugang des Publikationsentwurfs schriftlich dem federführenden Autor mitteilen. Sollten sie der Verpflichtung nicht nachkommen, wird ihr Einverständnis vorausgesetzt.

10. Beteiligte Prüfer/Unterschriften

Verantwortlicher Studienleiter

Dr. Mathias J. Rummel
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt am Main

Tel.: 069 / 6301-7319
Fax: 069 / 6301-5038
email: rummel@em.uni-frankfurt.de

Studienkoordination

Dr. Stefan Krüger
Med. Klinik III
Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt am Main

Tel.: 069 / 6301-5976
Fax: 069 / 6301-5038
email: krueger.stefan@gmx.de

Studienassistentin

Barbara Kosleck-Pikowski
Med. Klinik III
Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt am Main

Tel.: 069 / 6301-4039
Fax: 069 / 6301-5038
email: barbara.kosleck-pikowski@kgu.de

II. Literatur

1. Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire BK, et al: Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol* 1:1-9, 2000
2. Wilson WH: Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* 27: 30-36, 2000
3. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell Lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 268-276, 1999
4. Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, et al: The Addition of Rituximab (R) to Combination Chemotherapy (CT) Significantly Improves the Treatment of Mantle Cell Lymphomas (MCL): Results of Two Prospective Randomized Studies by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 100: 92a (abstr. 339), 2002
5. Ponisch W, Mitrou P, Merkle H, et al: Multicentric prospective randomized trial of bendamustine/prednisone versus melphalan/prednisone in 136 patients with multiple myeloma. *Proc. ASCO*.19: 7a, (abstr. 25), 2000
6. Heider A, Niederle N: Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low- grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 12: 725-729, 2001
7. Herold M, Schulze A, Mantovani L, et al: BOP versus COP in advanced low-grade Non-Hodgkin's Lymphoma - Results of a randomized multicenter trial. *Annals of Oncology* 10, Suppl. 3: 125 (abstr. 449), 1999
8. Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, Hoelzer D, Mitrou PS, Weidmann E: Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *Haematologica* 87: 33-43, 2002
9. Kim SZ, Rummel MJ, Chow KU, Dürk A, Ganser A, Mitrou PS: Bendamustine plus rituximab is highly effective in the treatment of advanced low-grade and mantle cell lymphomas with unfavorable prognosis and prolong disease free survival. *Proc ASCO* 22: 592 (abstr. 2380), 2003

Literatur (zum Kapitel Datenmanagement und statistische Aspekte)

1. Cox DR: Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc (B)* 1972, 34: 187-202
2. Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single censored samples. *Biometrika* 1965, 52: 203-223
3. Haybittle JL: Significance testing in the comparison of survival curves from clinical trials of cancer treatment. *Rec Res Cancer Res* 1988, 111: 75-81

4. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958, 53: 457-481
5. Lachin JM, Foulkes M: Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance and stratification, *Biometrics* 1986, 42: 507-519
6. Lan KKG, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for group sequential trials. *Biometrika* 1983, 70: 659-663
7. O'Brien PC, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979, 35: 549-555
8. Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariance test procedures (with discussion). *J R Stat Soc A* 1972, 135: 185-206
9. Peto R, Pike M et al: Design and analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer (Part I)* 1976, 34: 585-612; (Part II) 1977, 35: 1-39
10. Piantadosi S: *Clinical trials - a methodologic perspective*. John Wiley, New York, 1997, pp. 230 - 269
11. Prentice RL: Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* 1978, 65: 167-179

12. Anlagen

- Patientenaufklärung und Einverständniserklärung
- Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz
- Patientenregistrierung / Patientenanmeldebogen
- Ethikvotum der Universitätsklinik Frankfurt
- Versicherungsbestätigung und -bedingungen zur Probanden-Versicherung