



## Studienprotokoll für Rezidive

StiL

NHL 2 - 2003

### Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin Lymphome und Mantelzell Lymphome

**Bendamustin plus Rituximab**

**versus**

**Fludarabin plus Rituximab**

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

Studienkoordination: Dr. St. Krüger, Frankfurt

Vers. 01/09/2003

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einführung und Begründung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Prüfziele</b>	<b>3</b>
2.1	Primäres Untersuchungsziel	3
2.2	Sekundäre Untersuchungsziele	3
<b>3.</b>	<b>Untersuchungsdesign</b>	<b>4</b>
3.1	Art der Untersuchung	4
3.2	Patientenzahl und Zeitplan	4
<b>4.</b>	<b>Patientenauswahl</b>	<b>5</b>
4.1	Einschlußkriterien	5
4.2	Ausschlußkriterien	5
4.3	Indikation zur Therapie	6
<b>5.</b>	<b>Behandlungsplan</b>	<b>7</b>
5.1	Behandlungsstrategie	7
5.2	<b>Randomisation</b>	<b>8</b>
5.3	<b>Dosierungsschemata</b>	<b>9</b>
5.3.1	Bendamustin plus Rituximab (B-R)	9
5.3.2	Fludarabin plus Rituximab (F-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
5.4	Begleittherapie	12
5.5	Ausscheiden eines Patienten aus der Untersuchung	13
<b>6.</b>	<b>Diagnostik und Evaluationskriterien</b>	<b>14</b>
6.1	Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie	14
6.2	Diagnostik während der Therapie	15
6.3	Diagnostik bei Abschluß der Therapie	15
6.4	Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase	16
6.5	Evaluation der therapeutischen Effektivität	16
6.6	Evaluation und Meldung der Toxizität	17
6.7	Schwerwiegende unerwartete Ereignisse	17
6.8	Evaluation der Dauer des Therapieerfolges	17
<b>7.</b>	<b>Prüfmedikation</b>	<b>18</b>
7.1	Bendamustin (Ribomustin®)	18
7.1.1	Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin	18
7.1.2	Dosierung und Verabreichung von Bendamustin	18

7.2	Fludarabin	19
7.2.1	Fludarabin – Nebenwirkungen und Komplikationen	19
7.2.2	Dosierung von Fludarabin	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
<b>8.</b>	<b>Datenmanagement und statistische Aspekte</b>	<b>24</b>
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
<b>9.</b>	<b>Ethische, gesetzliche und administrative Regelungen</b>	<b>29</b>
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
<b>10.</b>	<b>Beteiligte Prüfarzte / Unterschriften</b>	<b>33</b>
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>34</b>
<b>12.</b>	<b>Anlagen</b>	<b>36</b>
	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	
	Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz	
	Patientenregistrierung / Patientenanmeldebogen	
	Ethikvotum der Universitätsklinik Frankfurt	
	Versicherungsschein und -bedingungen zur Probanden-Versicherung	

## 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. Damit lassen sich im Frühstadium 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 IgG<sub>1</sub>- 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 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 FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) plus Rituximab gegenüber FCM allein demonstriert werden. Die Remissionsrate war für die Kombinationstherapie FCM plus Rituximab mit 83% signifikant höher im Vergleich zu 61% für FCM alleine. Dies wirkte sich in dieser ersten Zwischenauswertung auch auf die time to treatment failure (TTTF) aus. Die mediane TTTF war für FCM plus Rituximab mit 483 Tagen signifikant länger im Gegensatz zu

FCM alleine mit einer medianen TTTF von 213 Tagen. Der Vorteil für die Kombination FCM plus Rituximab war bei den Mantelzell Lymphomen noch ausgeprägter [4].

Fludarabin ist in der Therapie von Rezidiven der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) sowie bei Progredienz oder Nichtansprechen auf Chlorambucil das Mittel der Wahl. Die Substanz hat die höchste Einzelsubstanzwirksamkeit bei der CLL. Eine hohe Wirksamkeit dieser Substanz auch bei den nicht-leukämischen niedrigmalignen Lymphomen wurde in mehreren Studien demonstriert. So konnte die Wirksamkeit einer Fludarabin-Monotherapie im Rezidiv [5] und bei unvorbehandelten niedrigmalignen Lymphomen [6] gezeigt werden.

Die Kombination von Fludarabin plus Rituximab wurde in vitro von Alas et al. untersucht. Dabei konnte ein chemotherapiesensibilisierender Effekt bei Fludarabin-resistenten Zellen beobachtet werden [7]. In der Folge wurde dann die Kombination von Fludarabin plus Rituximab in einer Phase-II Studie von Czuczmann et al. geprüft [8]. Eine erste Beobachtung war, daß Fludarabin in der üblichen Dosierung von 25 mg/qm an fünf Tagen in Kombination mit Rituximab eine unerwartete Hämatotoxizität induzierte, so daß die Dosis von Fludarabin um 40% auf 25 mg/qm an nur drei Tagen reduziert wurde. Bei 30 Patienten konnte eine Ansprechrate von 93% erzielt werden mit einer 80%-igen Rate an kompletten Remissionen.

Die Kombination aus Fludarabin plus Rituximab stellt aktuell einen vielversprechenden Ansatz dar, welcher der alleinigen Therapie mit Fludarabin überlegen zu sein scheint. Deshalb kann Fludarabin plus Rituximab als ein geprüfter Therapieansatz 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 [9] und niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt [10]. 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 [10-11].

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 [12]. Diese Ergebnisse waren die Rationale für unsere Phase-II Studie zur klinischen Prüfung der Kombination von Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit fortgeschrittenen progredienten rezidierten oder refraktären niedrigmalignen oder Mantelzell Lymphomen. Bei bisher 47 auswertbaren Patienten, von denen 25% auf die vorherige Therapie refraktär waren, konnte eine Gesamtansprechrate

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 Ansprechrate 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, bestätigen [13].

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob die Therapie mit Bendamustin der bereits geprüften Anwendung von Fludarabin, jeweils in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, in Bezug auf die ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) bei rezidierten oder auf die Vortherapie refraktären Patienten mit niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphomen und Mantelzell Lymphomen 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. Prüfziele**

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob in der Rezidivtherapie niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome die Chemo-/Immuntherapie mit Bendamustin und Rituximab der bereits erprobten Anwendung von Fludarabin plus Rituximab bezüglich der ereignisfreien 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 Fludarabin plus Rituximab (F-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)

### **3. Untersuchungsdesign**

#### **3.1 Art der Untersuchung**

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte multizentrische kontrollierte Untersuchung an Patienten mit rezidivierten oder therapierefraktären 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 Fludarabin plus Rituximab von ca. 55% nach 1 Jahr ergibt sich ein Stichprobenumfang von 2 mal 78 Patienten, um im Vergleich zu Fludarabin+Rituximab eine geringere Wirksamkeit von Bendamustin+Rituximab in Form einer um mehr als 15%-Punkte geringeren ereignisfreien Überlebensrate nach 1 Jahr ausschließen zu können. Insgesamt müssen 156 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  $n = 86$  pro Therapiearm.

Rekrutierung der Patienten:	36 Monate
Patientenzahl:	172
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 exstirpiert 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
- Rezidiv der Erkrankung (mindestens 3 Monate Remissionsdauer)
  - unabhängig von der Art und der Anzahl der Vortherapien, wenn bisher noch keine Therapie mit Rituximab erfolgt ist
  - oder
  - nach vorheriger Rituximab-haltiger Therapie bei einer Remissionsdauer > 1 Jahr
  - oder
  - therapierefraktär auf die Vortherapie (Progression unter der Therapie oder innerhalb 3 Monate nach Ende der vorherigen Therapie), außer Therapierefraktärität auf Purinanaloga oder Bendamustin
- Therapiebedürftigkeit (siehe folgende Seite unter 4.3), außer bei Mantelzell Lymphomen
- Stadium II (bulky disease 7,5 cm), 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 potentiell kurativen Strahlentherapie
- Patienten, die therapierefraktär auf eine Rituximab-haltige Therapie sind



- Begleiterkrankungen, die eine studiengerechte 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
- Aktive autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- 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.

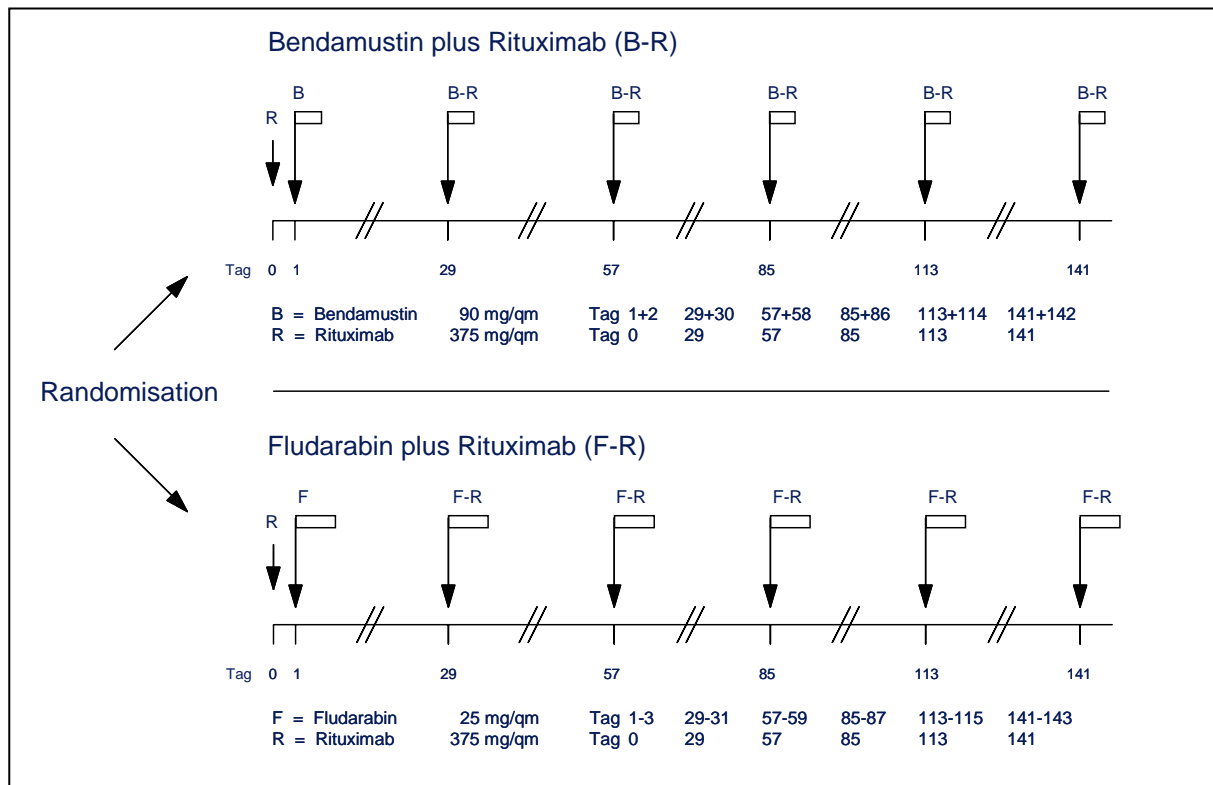
Bei den anderen niedrigmalignen Lymphomentitäten besteht eine Therapiebedürftigkeit, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- B-Symptomatik:
  - Fieber unklarer Ätiologie > 38 °C
  - Nachtschweiß
  - Gewichtsverlust > 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Hämatopoetische Insuffizienz:
  - Periphere Zytopenie, nicht durch eine Splenomegalie bedingt (Granulozyten < 1.500 / $\mu$ l, Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000 / $\mu$ l)
- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz:
  - Zunahme der Zahl oder Größe von Lymphommanifestationen um > 50% innerhalb eines halben Jahres
- Große Tumormasse („bulky disease“):
  - Lymphome > 5 cm Durchmesser in 3 und mehr Regionen oder > 7,5 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

Bendamustin plus Rituximab (B-R) wird gegen Fludarabin plus Rituximab (F-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“. Außerdem wird nach den letzten Vortherapien stratifiziert. Diesen stratifizierten Gruppen wird dann jeweils einer der beiden Therapiearme randomisiert zugeteilt.

## 5.2 Randomisation

Die Randomisation zwischen den beiden Therapiearmen

(1) **B-R**            **(Bendamustin+Rituximab)**

und

(2) **F-R**            **(Fludarabin+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 *

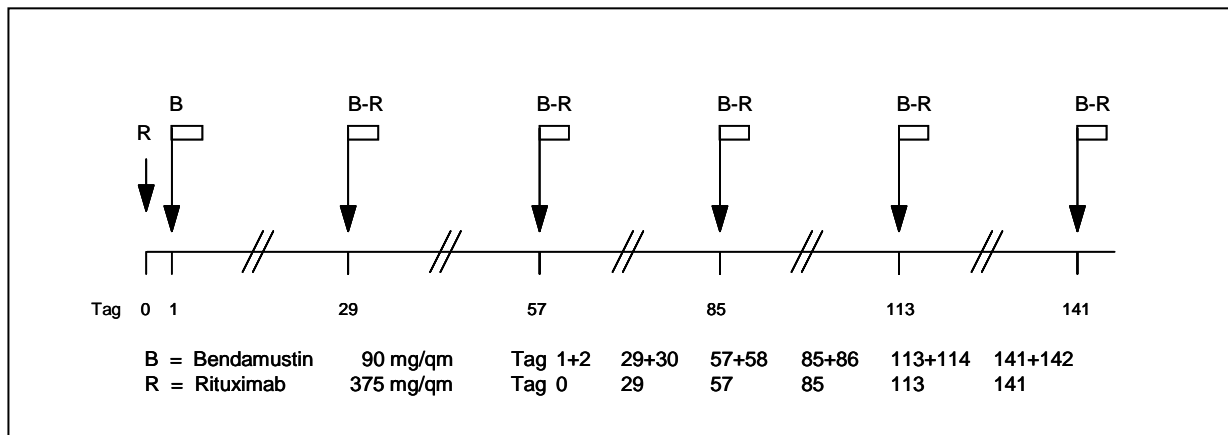
\* wenn über Durchwahltelefon-Nr. nicht erreichbar, dann die Zentrale der Universitätsklinik 069 / 6301 - 1 anrufen und den gewünschten Ansprechpartner anfunken lassen.

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/m<sup>2</sup> Inf. Tag 1+2

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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.

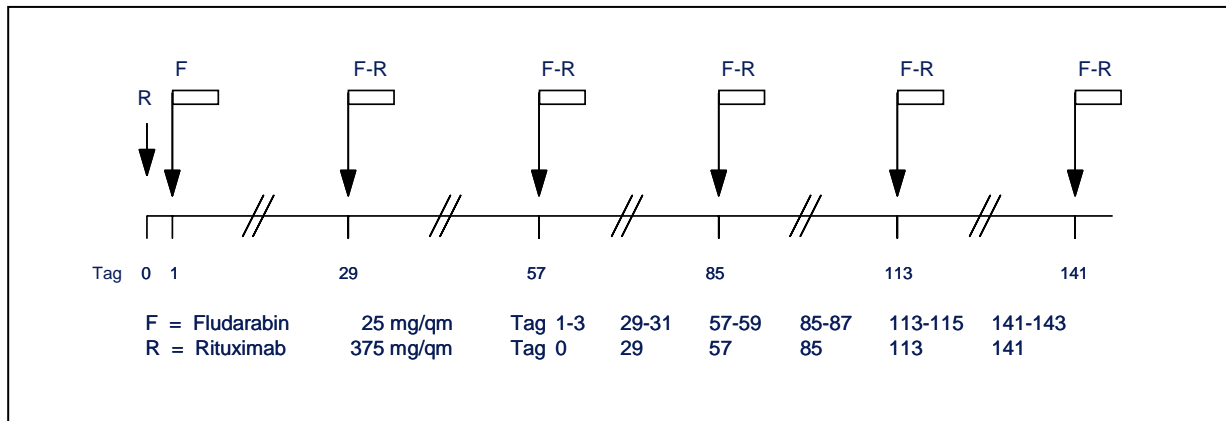
Rituximab vor Bendamustin, Infusionsschema siehe Punkt 7.3.2, Seite 22

Antiemetische Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten i.v.

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

### 5.3.2 Fludarabin + Rituximab (F-R)

alle 28 Tage



Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> Inf. Tag 1-3

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Inf. Tag 1

Wiederholung alle 4 Wochen bis zu maximal 6 Zyklen

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

Rituximab vor Fludarabin, Infusionsschema siehe Punkt 7.3.2, Seite 22

Ggf. antiemetische Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten i.v. (nicht obligatorisch)  
(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 4 Wochen nach B-R oder F-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

<b>I. Reduktionsstufe B-R:</b>	Bendamustin	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1+2
<b>I. Reduktionsstufe F-R:</b>	Fludarabin	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1-3

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:

<b>2. Reduktionsstufe B-R:</b>	Bendamustin	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1+2
<b>2. Reduktionsstufe F-R:</b>	Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1+2

<b>3. Reduktionsstufe B-R:</b>	Bendamustin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1+2
<b>3. Reduktionsstufe F-R:</b>	Fludarabin	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Tag 1+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.

## **5.4 Begleittherapie**

Eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe erscheint bei den zum Teil multipel vorbehandelten Patienten erforderlich. Bei Reduktion der CD4+-Zellen unter 200/ $\mu$ l sollte eine Prophylaxe mit 160 mg Trimethoprim (z. B. Cotrim forte) 3x/Woche (Mo.-Mi.-Fr.) durchgeführt werden.

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-HT<sub>3</sub>-Antagonisten i.v. erfolgen, z.B. mit Kevatril 1,5 mg oder Anemet 100 mg oder Navoban 5 mg.

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.

## **5.5 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 Patientencompliance
- 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

### 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<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 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.

Seltenerer 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. Fludarabin (Fludara®)

In der Therapie von Rezidiven der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) sowie bei Progredienz oder Nichtansprechen auf Chlorambucil ist Fludarabin das Mittel der Wahl. Die Substanz hat die höchste Einzelsubstanzwirksamkeit bei der CLL. Fludarabin kommt in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche täglich für 5 Tage mit Wiederholung von bis zu 6 Zyklen alle 4 Wochen zum Einsatz. Dabei werden bei vorbehandelten Patienten Ansprechraten zwischen 29% und 73% erzielt mit Raten von kompletten Remissionen bis zu 25%. Die Dauer der partiellen Remissionen variiert zwischen 5 und 13 Monaten, die kompletten Remissionen halten bis zu 20 Monate und länger an. Das Ansprechen auf Fludarabin korreliert mit Zahl und Länge der Vorbehandlungen. Die meisten Remissionen werden in den ersten 3 Monaten der Therapie erreicht, nodale Manifestationen mit großen Lymphomen sprechen dagegen nur verzögert auf Fludarabin an. In der Primärtherapie der CLL können Remissionen bei über 80% der Patienten erzielt werden mit einer hohen Rate an kompletten Remissionen von bis zu 60%. In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, daß Fludarabin ein längeres erstes progressionsfreies Intervall zu induzieren vermag. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber anderen Therapien bei der CLL konnte dagegen noch nicht demonstriert werden, wenn auch die Ergebnisse einen Trend zu einem längeren Überleben der primär mit Fludarabin behandelten Patienten aufzeigen.

Mehrere Studien wurden durchgeführt, um Fludarabin in Kombination mit anderen Substanzen zu untersuchen. Fludarabin wurde mit Anthrazyklinen oder Cyclophosphamid kombiniert und erzielte dabei hohe Remissionsraten.

Eine hohe Wirksamkeit von Fludarabin auch bei nicht-leukämischen niedrigmalignen B-Zell Lymphomen wurde in mehreren Studien demonstriert. So konnte die Wirksamkeit einer Fludarabin-Monotherapie im Rezidiv [5] und bei unvorbehandelten niedrigmalignen Lymphomen [6] gezeigt werden.

Die Kombination von Fludarabin plus Rituximab wurde in vitro von Alas et al. untersucht. Dabei konnte ein chemotherapiesensibilisierender Effekt bei Fludarabin-resistenten Zellen beobachtet werden [7]. In der Folge wurde dann die Kombination von Fludarabin plus Rituximab in einer Phase-II Studie von Czuczmann et al. geprüft [8]. Eine erste Beobachtung war, daß Fludarabin in der üblichen Dosierung von 25 mg/qm an fünf Tagen in Kombination mit Rituximab eine unerwartete Hämatotoxizität induzierte, so daß die Dosis von Fludarabin um 40% auf 25 mg/qm an nur drei Tagen reduziert wurde. Bei 30 Patienten konnte eine Ansprechrate von 93% erzielt werden mit einer 80%-igen Rate an kompletten Remissionen.

### 7.2.1 Fludarabin - Nebenwirkungen und Komplikationen

Generell ist die subjektive Toxizität für die Patienten gering. Nur ca. 10% der Patienten verspüren eine leichte Übelkeit (ohne antiemetische Prophylaxe). Die Substanz verursacht keinen Haarausfall. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen von Fludarabin sind die

Knochenmarktoxizität mit lang anhaltenden Lymphozytopenien, besonders der CD4-positiven T-Helferzellen sowie das Risiko von infektiösen Komplikationen, das bei vorbehandelten Patienten höher ist als bei nicht vorbehandelten. In Zusammenhang mit der ausgeprägten CD4-Lymphozytopenie wurden erhöhte Inzidenzen von opportunistischen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, Zytomegalie, Herpes simplex, Herpes zoster, Listerien und Mykobakterien beobachtet. Wurde Fludarabin als Primärtherapie angewandt, sind im Vergleich zu Chlorambucil, COP, CAP oder CHOP in zwei Studien keine höheren Infektionskomplikationen beobachtet worden, während in der Intergroup-Studie von Rai et al. bei der mit Fludarabin behandelten Patientengruppe eine im Vergleich zu Chlorambucil signifikant höhere Rate an infektiösen Komplikationen, insbesondere von Herpesvirus Infektionen, beschrieben wurde.

Da die Substanz ein mitunter sehr rasches Ansprechen induziert, kann bei Patienten mit initial hohen Leukozytenwerten ein Tumor-Lyse-Syndrom als schwere Komplikation nach dem ersten Zyklus mit Fludarabin auftreten. In solchen Fällen sollte der erste Zyklus unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Der Einsatz von Fludarabin und anderen Purinanaloga bei der CLL scheint mit einer erhöhten therapie-assoziierten Inzidenz von teilweise sehr schwer verlaufenden autoimmunhämolytischen Komplikationen (AIHA) einher zu gehen. Nach der augenblicklichen Datenlage muß davon abgeraten werden, eine Therapie mit Fludarabin fortzuführen, wenn unter der Therapie eine AIHA auftritt. Eine bestehende aktive AIHA stellt eine Kontraindikation für die Therapie mit Fludarabin dar.

### **7.2.2 Dosierung von Fludarabin**

In dieser Studie wird Fludarabin in Kombination mit Rituximab in einer gegenüber der „üblichen“ (25 mg/qm an fünf Tagen) Dosierung in einer reduzierten Dosis verabreicht.

Die Dosis beträgt 25 mg/qm an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Ein solcher Zyklus wird maximal 6 x alle 28 Tage verabreicht.

### 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/m<sup>2</sup> 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 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 Daten zur hohen Wirksamkeit gibt es zur Kombination Fludarabin plus Rituximab. Bei 30 Patienten konnte mit dieser Kombination in 93% der Fälle eine Remission induziert werden. Die Rate der kompletten Remissionen war mit 80% bemerkenswert hoch. In der initial angewandten üblichen Dosierung von 25 mg/qm Fludarabin über fünf Tage mussten die Untersucher um Czuczmann et al. eine unerwartet hohe Hämatotoxizität in Kombination mit Rituximab beobachten. Die daraufhin geänderte um 40% reduzierte Dosis mit Fludarabin 25 mg/qm über nur drei Tage zeigte eine bessere Verträglichkeit bezüglich der Hämatotoxizität .



### **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 / $\mu$ 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 Chemo/Immuntherapie mit Bendamustin und Rituximab der bereits erprobten Anwendung von Fludarabin+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.

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

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

$\Delta$  = 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 Daten einer randomisierten Studie zum Einsatz der Chemotherapiekombination FCM mit Rituximab bei rezidivierten niedrigmalignen NHL (unter Einschluß von Mantelzell-Lymphomen) zeigen ein medianes EFS von 483 Tagen. Dies entspricht einer EFS-Rate von 59% nach einem Jahr [4]. In dieser Studie waren die Patienten anders als bei dem vorliegenden Projekt noch nicht mit Rituximab vorbehandelt. Bisherige Publikationen zur Retherapie mit dem Antikörper deuten jedoch an, daß die Ansprechdauer beim Rezidiv nach initialem Ansprechen nicht wesentlich schlechter ausfallen. Berücksichtigt man noch die Tatsache, daß in der vorliegenden Studie nur je ein Zytostatikum zum Einsatz kommt, so kann von einer EFS-Rate nach 1 Jahr von ca. 55% ausgegangen werden.

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 1 Jahr ausschließen zu können,

ist eine Fallzahl von **n = 78** auswertbaren Patienten pro Therapiearm erforderlich

(d.h. insgesamt 156). Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender therapeutischer Äquivalenz von Bendamustin plus Rituximab diese fälschlicherweise zu behaupten ( $\alpha$ -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: 3 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 1 Jahr unter Standardtherapie	Nachweis der Nicht-Unterlegenheit um ... %-Punkte ("Äquivalenzbereich")	Power	Mindest-Follow-up	Fallzahl pro Arm	Gesamtzahl
55%	- 20%	80%	3 Jahre	46	92
<b>55%</b>	<b>- 15%</b>	<b>80%</b>	<b>3 Jahre</b>	<b>78</b>	<b>156</b>
55%	- 15%	90%	3 Jahre	107	214
55%	- 10%	80%	3 Jahre	166	332

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 = 86** pro Therapiearm.

Somit wären insgesamt ca. **n = 172** 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  $\alpha$ -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  $\chi^2$ -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 ' $\alpha$  error spending function' nach LAN-DEMETS (1983) verwendet. Als 'use function' wird hierbei die von O'BRIEN und FLEMING (1979) formulierte Richtlinie für Abbruchsgrenzen 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 02.09.2003 mit einem positiven Votum belegt.

### **9.3 Patienteninformation und Datenschutz**

Jeder Patient wird über die Modalitäten der Therapieoptimierungsuntersuchung entsprechend der beiliegend 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. 80-297274-03023 abgeschlossen. Versicherungsbedingungen und Versicherungsschein 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 unvertretbar 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 Study-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®), Fludarabin (Fludara®) sowie 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 Prüfarzte 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 Prüfarzten 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 Prüfarzte 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. Falkson C. Fludarabine: A phase II trial in patients with previously treated low-grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 19: 268-270, 1996
6. Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N, et al: Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma : A multicenter study by the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 14: 514-519, 1996
7. Alas S, Bonavida B, Emmanouilides C: Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res* 20: 2961-2966, 2000
8. Czuczmann M: Immunotherapy in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Sem Oncol* 29 (2, suppl6): 11-17, 2002
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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, P Meier: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Ass 1958, 53: 457-481
5. Lachin JM, M Foulkes: 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, DL DeMets: Discrete sequential boundaries for group sequential trials. Biometrika 1983, 70: 659-663
7. O'Brien PC, TR Fleming: A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 1979, 35: 549-555
8. Peto R, J Peto: Asymptotically efficient rank invariance test procedures (with discussion). J R Stat Soc A 1972, 135: 185-206
9. Peto R, M C Pike 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
- Versicherungsschein und -bedingungen zur Probanden-Versicherung

## Amendment 1 zur Auswertung der Studie NHL 2-2003

Eine Neudefinierung der Auswertungskriterien wurde nötig mit Erscheinen und Veröffentlichung von neuen Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Therapien in klinischen Lymphomstudien. Es erfolgte eine Diskussion innerhalb der Leitkommission der Studiengruppe sowie mit dem Statistiker Dr. Axel Hinke, und es wurde eine Anpassung der Zielkriterien festgelegt.

Auf der Basis der neuen aktualisierten international anerkannten Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Therapien in klinischen Lymphomstudien, wie sie im J Clin Oncol im Jahr 2007 beschrieben wurden<sup>1</sup>, wird das primäre Zielkriterium neu präzisiert.

Zuvor, im Protokoll Version 01/09/2003, war die Definition wie folgt:

*Primäres Untersuchungsziel*, Punkt 2.1 des Protokolls:

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

*Evaluation der Dauer des Therapieerfolges*, Punkt 6.8 des Protokolls:

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.

### Das neu geänderte Zielkriterium wird wie folgt definiert:

Als *Primäres Untersuchungsziel*, Punkt 2.1 des Protokolls, wird das **PFS** ausgewertet.

- Ermittlung und Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) beider Therapien Bendamustin plus Rituximab (B-R) und Fludarabin plus Rituximab (F-R)

Die Definition dieses Parameters, Punkt 6.8 des Protokolls, ist jetzt neu definiert wie folgt:

Die **progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)** ist definiert als die Zeit vom Eintritt in die Studie bis zum Fortschreiten (Progression) des Lymphoms oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache.



Die Häufigkeit des Auftretens von Zweitmalignomen wird unter dem sekundären Zielkriterium

„Erfassung und Vergleich der Toxizitäten, der infektiösen Komplikationen, der Dauer des immunsuppressiven Effekts und der Nebenwirkungen beider Therapien“ subsumiert und beschrieben.

## Unterschriften zum Amendment zur Auswertung der Studie NHL 2-2003

### **Verantwortlicher Studienleiter (LKP)**

Priv.-Doz. Dr. Mathias Rummel  
Medizinische Klinik IV  
Universitätsklinikum  
\_\_\_\_\_Klinikstraße 36 in 35392 Gießen  
07.10.2007



Gießen, den

Tel.: 0641 / 99 42651  
Fax: 0641 / 99 42659  
email: mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de

### **Biomathematik und Statistik**

Dr. Axel Hinke  
Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH  
Karl-Benz-Straße 1  
40764 Langenfeld



Langenfeld, den 07.10.2007

Tel.: 02173 / 85 313 0  
Fax: 02173 / 85 313 11  
email: axel.hinke@wisp.de

### **Literatur**

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-86, 2007

**Amendment „Zusätzliche Erhaltungstherapie mit Rituximab für alle Patienten“  
zum Studienprotokoll NHL 2-2003 vom 01.09.2003  
der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL)**

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin Lymphome und Mantelzell Lymphome: Bendamustin plus Rituximab versus Fludarabin plus Rituximab

## **Einführung**

Eine Studie der EORTC (EORTC 20981 Intergroup Study von van Oers et al)<sup>1</sup> prüfte den Wert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Monate über eine Zeitdauer von 2 Jahren) bei Patienten mit Rezidiv eines niedrigmalignen follikulären Lymphoms. Dabei konnte eine signifikante Überlegenheit der Erhaltungstherapie mit Rituximab gezeigt werden. Durch die zweijährige Erhaltungstherapie ließen sich die Überlebenschancen von Patienten mit rezidivierendem follikulären Lymphom verbessern. Die Mortalität wird durch diese Strategie verringert, das progressionsfreie und Gesamtüberleben signifikant verlängert.

Die Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten mit rezidierten niedrigmalignen Lymphomen ist aufgrund dieser Daten im August 2006 von der EMEA zugelassen worden.

Im Studienprotokoll NHL 2-2003, in dem bei Patienten mit rezidierten niedrigmalignen Lymphomen eine randomisierte Prüfung zwischen zwei Therapien Bendamustin-Rituximab versus Fludarabin versus Rituximab durchgeführt wird, sollen ab sofort alle Patienten, deren Induktions-Chemo-Immuntherapie nach dem 01.06.2006 endete bzw. enden wird, mit der zugelassenen Rituximab-Erhaltungstherapie weiter behandelt werden.

Im Studienprotokoll NHL 2-2003 vom 01.09.2003 werden folgende Punkte wie folgt ergänzt:

## **2. Prüfziele**

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob in der Rezidivtherapie niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome die Chemo-/Immuntherapie mit Bendamustin und Rituximab der bereits erprobten Anwendung von Fludarabin plus Rituximab bezüglich der ereignisfreien 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.

Außerdem soll ein Vergleich zwischen den beiden Kohorten mit und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie hinsichtlich der ereignisfreien Überlebenszeit (EFS) und des Überlebens ermittelt werden.

## **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)
- Vergleich der ereignisfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeiten der beiden Patientenkohorten
  - 1) mit Rituximab-Erhaltungstherapie (Patienten, deren Induktionstherapie nach dem 01.06.2006 endete bzw. enden wird) und
  - 2) ohne Rituximab-Erhaltungstherapie (alle bisherigen Patienten, deren Therapie bis zum 31.05.2006 beendet war)
- Ermittlung der Verträglichkeit und der Rate der unerwünschten Wirkungen der Rituximab-Erhaltungstherapie sowie der Spättoxizität (Rate der infektiösen Komplikationen)

## **3.2 Patientenzahl und Zeitplan**

Rekrutierung der Patienten:	<u>54 Monate</u>
Patientenzahl:	<u>240</u>
Nachbeobachtung:	bis Ereignis (Progression oder Tod)
Beginn der Untersuchung:	01. September 2003

Die beiden Patientenkohorten mit und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie sollen für den Vergleich der Effektivität und Toxizität eine gleiche Zahl an Patienten beinhalten. Alle Patienten, deren Therapie nach dem 01.06.2006 endete bzw. enden wird, werden mit der Erhaltungstherapie weiter behandelt. Bis zu diesem Zeitpunkt sind ungefähr 120 Patienten innerhalb des Studienprotokolls behandelt worden, so daß deswegen die Patientenzahl von initial 178 auf  $2 \times 120 = 240$  erhöht wird. In diesem Zusammenhang verlängert sich auch die Rekrutierungszeit der Patienten um 18 Monate von 36 auf 54 Monate.

## **5.1 Behandlungsstrategie**

Alle Patienten (aus beiden Randomisationsarmen Bendamustin plus Rituximab und Fludarabin plus Rituximab) werden nach Abschluß der Therapie über die Dauer von 2 Jahren mit einer alle 3 Monate erfolgenden Rituximab-Therapie weiter behandelt.

### **5.3.3 Therapiedauer**

Alle Patienten werden nach Abschluß der Therapie über die Dauer von 2 Jahren mit einer alle 3 Monaten erfolgenden Rituximab-Therapie nach folgendem Dosisregime weiter behandelt:

Rituximab                      375 mg/m<sup>2</sup>                      alle 3 Monate als Infusion                      über 2 Jahre

## **6.4 Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase**

Die Infusionen mit Rituximab erfolgen anläßlich der geplanten „Follow-Up“- und Kontrolluntersuchungen, die alle 3 Monate laut Studienprotokoll geplant sind und wie sie auch in der klinischen Routine gehandhabt werden.

Dabei erfolgen wie im Studienprotokoll vorgesehen die Kontrolle der Laborparameter: Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil, BSG, quantitativ Immunglobuline, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, CD4-pos. Lymphozyten. Diagnostik: körperliche Untersuchung, Sonographie und Röntgen-Thorax.

Somit können mögliche Nebenwirkungen (wie infektiöse Komplikationen u.a.) zeitnah erkannt, therapiert und dokumentiert werden.

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.

## **9.4 Behördliche Meldung / Hinterlegung**

Entsprechend dem Arzneimittelgesetz wird dieses Amendment nach positiver Stellungnahme der Ethik-Kommission der Universitätsklinik Frankfurt beim BfArM gemeldet.

### **Literatur**

I. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood, 2006, electronically prepublished

## Begründung des Amendments (Bewertung der Daten der EORTC Studie)

334 derjenigen Patienten, die nach einer Induktionstherapie mit CHOP oder CHOP-R in Remission waren, wurden bezüglich einer Erhaltungsstudie mit Rituximab randomisiert. Während die eine Hälfte dieser Patienten während des zweijährigen Follow-up nur beobachtet wurde, erhielt die andere Hälfte jeweils eine einzelne Rituximab-Infusion im Abstand von drei Monaten (Dosierung: 375mg/m<sup>2</sup>). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben vom Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungsstudie. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 33 Monate.

Das progressionsfreie Überleben war unter der Erhaltungstherapie mit Rituximab mit 51,6 Monaten signifikant länger als unter Beobachtung (15 Monate; p<0,0001; Hazard-Ratio 0,40). Diejenigen Patienten, die mit einer Rituximab-haltigen Chemotherapie (R-CHOP) in der Induktionstherapie behandelt worden waren, lebten unter Erhaltungstherapie deutlich länger ohne Tumorprogression (51,9 Monate) verglichen mit denen, die initial CHOP erhalten hatten (42,2 Monate). In beiden Gruppen wurde das progressionsfreie Überleben durch die Erhaltungstherapie mit Rituximab signifikant verlängert. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren, gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung war mit 85,1% unter Rituximab-Erhaltungstherapie gegenüber 77,1% unter Beobachtung signifikant besser (p=0,011; Hazard-Ratio 0,52).

Bei insgesamt als gut zu bezeichnender Verträglichkeit wurde für die Gruppe von Patienten unter Rituximab-Erhaltungstherapie ein leichter Anstieg der Neutropenierate verzeichnet (4,2 versus 1,8% unter Beobachtung). Auch Infektionen waren unter Rituximab mit 9,0 versus 2,4% häufiger.

<b>Gesamtüberleben</b>				
	Beobachtung	Rituximab	p-Wert	Risikoreduktion
<b>Gesamtüberleben</b>				
Alle Patienten	77,1%	85,1%	=0,011	48%
CHOP-Induktion	71%	82%	=0,073	48%
R-CHOP-Induktion	81%	88%	=0,059	50%
<b>Mittleres progressions-freies Überleben</b>				
Alle Patienten	15 Monate	51,6 Monate	<0,0001	60%
CHOP-Induktion	11,6 Monate	42,2 Monate	<0,0001	70%
R-CHOP-Induktion	23,1 Monate	51,9 Monate	=0,0043	46%

Tab.: Resultat der Erhaltungsstudie – Gesamtüberleben (Anteil noch lebender Patienten nach drei Jahren) und progressionsfreies Überleben