

Prüfplan

Therapie- und Pharmakokinetikstudie von Temsirolimus bei refraktärem oder rezidiviertem primärem ZNS Lymphom (PZNSL)

Kurzbezeichnung: Temsirolimus bei PZNSL

EudraCT-Nummer: 2009-011277-33

**Version 2.1 / Datum: 09.11.2011
mit Amendment 1 vom 09.11.2011**

Vertreterin des Sponsors

PD Dr. Agnieszka Korfel
Med. Klinik III
Hämatologie und Onkologie
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin
Tel: 030-8445-4096, Fax: 030-8445-2896
E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de

Sponsor

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

Studiensekreatariat
Fr. Brigitta Rieger
brigitta.rieger@charite.de

Tel. 030 8445 4096
Fax 030 8445 2896

Leiterin der Klinischen Prüfung

PD Dr. Agnieszka Korfel
Med. Klinik III
Hämatologie und Onkologie
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin
Tel: 030-8445-4096, Fax: 030-8445-2896
E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de

Projektkoordination

PD Dr. Philipp Kiewe
MVZ Onkologischer Schwerpunkt am Oskar-
Helene-Heim
Clayallee 225a
D-14195 Berlin
Tel: 030-644-99-5225, Fax: 030-644-99-5233
E-Mail: philipp.kiewe@gmx.de

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information des Prüfers, seiner Mitarbeiter, der Ethikkommission, der Bundesoberbehörde, der KKS und zur Patientenaufklärung.

Die nachfolgenden Personen stimmen den Inhalten dieses Prüfplans durch ihre Unterschrift zu und bestätigen, dass ihnen die ICH-GCP-Guidelines, die Anforderungen des AMG und der GCP-Verordnung bekannt sind und dass die klinische Prüfung nach diesen Vorschriften durchgeführt wird.

**Vertreterin des Sponsors und
Leiterin der klinischen Prüfung**

PD Dr. Agnieszka Korfel

Ort, Datum

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Synopse	6
2 Ablaufschema.....	10
2.1 Therapie	10
2.2 Diagnostik.....	11
3 Einleitung	12
3.1 Einleitung und Hintergrund	12
3.2 Fragestellung und Begründung (Rationale)	12
3.3 Stand des Wissens über die Prüfmedikation/ zu prüfende Therapie	13
3.4 Literaturverzeichnis	14
4 Ziele der klinischen Prüfung	16
4.1 Primärer Endpunkt.....	16
4.2 Sekundäre Endpunkte	16
4.3 Studiendesign.....	17
4.4 Zeitplan	17
5 Auswahl der Patienten.....	17
5.1 Einschlusskriterien.....	17
5.2 Ausschlusskriterien.....	18
6 Behandlungsplan.....	19
6.1 Beschreibung der Prüfmedikation.....	19
6.1.1 Verzeichnis der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen.....	19
6.1.2 Behandlungsschema	19
6.1.3 Lagerung, Aus- und Rückgabe	20
6.2 Begleitmedikation / Begleittherapie.....	20
6.3 Notfallmaßnahmen	20
7 Studienablauf	20
7.1 Verfahren der Rekrutierung / des Screenings	21
7.2 Verfahren der Einwilligung nach Aufklärung	21
7.3 Verfahren zur Vermeidung von zeitgleichem Einschluss in mehreren Studien.....	21

7.4	Patienteneinschluss (Enrollment)	21
7.5	Verlaufsuntersuchungen.....	22
7.5.1	Eingangs- / Einschlussuntersuchung	22
7.5.2	Verlaufsuntersuchungen (Visiten).....	22
7.5.3	Abschlussuntersuchung.....	23
7.5.4	Laboruntersuchungen.....	24
7.6	Dauer der Studienteilnahme für den einzelnen Patienten	24
8	Risiko-Nutzen-Abwägung	24
9	Abbruch und Weiterbehandlung	25
9.1	Vorzeitiger Studienabbruch eines einzelnen Patienten	25
9.2	Vorzeitiger Abbruch der gesamten klinischen Prüfung.....	25
9.3	Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung nach Aus-/Abschluss	26
10	Unerwünschte Ereignisse	26
10.1	Definitionen	26
10.2	Beurteilung der Intensität.....	28
10.3	Beurteilung des Kausalzusammenhanges	28
10.4	Dokumentation von AEs und SAEs	28
10.5	Meldung von SAEs und von Verdachtsfällen schwerwiegender unerwarteter unerwünschter Nebenwirkungen (SUSARs)	29
10.6	Schwangerschaften.....	30
10.7	Ansprechpartner und Verantwortlicher für die Meldungen	31
10.8	Erfassung und Bewertung von Toxizitäten.....	31
11	Dokumentation	31
11.1	Patienten-Dokumentationsbögen (CRF).....	31
11.2	Prüfarztordner	31
11.3	Dokumentation der Studienmedikation (Drug Accountability).....	32
12	Qualitätsmanagement	32
12.1	Überwachung des Studienablaufs und der Datenqualität.....	32
12.1.1	Monitoring.....	32
12.2	Standardisierung und Validierung.....	32

13	Dateneingabe und Datenmanagement	34
13.1	Datenerhebung / Dokumentationsbögen	34
13.2	Datenverarbeitung	35
13.3	Generierung des Pseudonyms	35
14	Statistische Analyse	35
14.1	Fallzahlschätzung und Hypothesen	35
14.2	Statistische Auswertung	36
14.2.1	Definition der Auswertungspopulation	36
14.2.2	Auswertung primärer und sekundärer Zielparameter	36
14.2.3	Auswertung der Sicherheit	36
14.2.4	Mögliche Zwischenauswertungen und Endpunkte für vorzeitigen Studienabbruch	37
15	Berichterstattung	37
15.1	Biometrischer Bericht	37
15.2	Abschlussbericht	37
15.3	Publikation	37
16	Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte	38
16.1	Rechtliche Voraussetzungen für die Studie	38
16.2	Aufbewahrung der Daten und Zugang zu den Daten	39
17	Anhänge	40

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event = unerwünschtes Ereignis
AMG	Arzneimittelgesetz
CI	Konfidenzintervall
CR	Komplette Remission
CRF	Case Report Form (Prüfbogen bzw. Dokumentationsbogen)
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
DEHP	Diethylhexylphthalat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDMTX	Hochdosis-Methotrexat
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Conference on Harmonization
ITT	Intent-to-treat
i. v.	intravenös
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NaCl	Natriumchlorid
NC	stabile Erkrankung (<i>no change</i>)
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall response rate
PZNSL	Primäres ZNS Lymphom
PD	Progress (<i>progressive disease</i>)
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PNP	Polyneuropathie
p. o.	per os
PR	Partielle Remission
PVC	Polyvinylchlorid
SAE	Serious adverse event
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction
<i>uCR</i>	unbestätigte Komplette Remission (<i>unconfirmed CR</i>)
ULN	Upper limit of normal
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Synopse

Titel der Studie	Therapie- und Pharmakokinetikstudie von Temsirolimus bei refraktärem oder rezidiertem primärem ZNS Lymphom (PZNSL)
Kurztitel	Temsirolimus bei PZNSL
EudraCT-Nr.	2009-011277-33
Studiendesign	Offene, zweistufige, nicht-randomisierte klinische Prüfung der Phase II nach AMG
Vertreterin des Sponsors	PD Dr. Agnieszka Korfel Medizinische Klinik III Hämatologie und Onkologie Charité, Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel. +49-30-8445-4096 Fax. +49-30-8445-2896 E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de
Leiterin der klinischen Prüfung	PD Dr. Agnieszka Korfel Medizinische Klinik III Hämatologie und Onkologie Charité, Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel. +49-30-8445-4096 Fax. +49-30-8445-2896 E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de
Projektkoordination	PD Dr. Philipp Kiewe MVZ Onkologischer Schwerpunkt am Oskar-Helene-Heim Clayallee 225a D-14195 Berlin Tel: 030-644-99-5225, Fax: 030-644-99-5233 E-Mail: philipp.kiewe@gmx.de
Protokollkommission	Prof. Dr. Dr. h.c. E. Thiel PD Dr. A. Korfel
Fragestellung	Ohne Behandlung beträgt die Lebenserwartung von Patienten mit refraktärem oder rezidiertem primärem ZNS Lymphom (PZNSL) nur wenige Monate. Eine Standardtherapie ist in dieser Situation nicht etabliert. Aufgrund der Aktivität einer Monotherapie mit Temsirolimus bei verschiedenen malignen Lymphomen, einschließlich diffuser großzelliger B-Zell Lymphome, bei sehr günstigem Toxizitätsprofil soll in der vorliegenden Studie die Wirksamkeit dieser Therapie bei PZNSL untersucht werden. Weiterhin soll die Frage beantwortet werden, ob Temsirolimus bei intakter Blut-Hirn(Liquor)-Schranke in das ZNS penetriert.

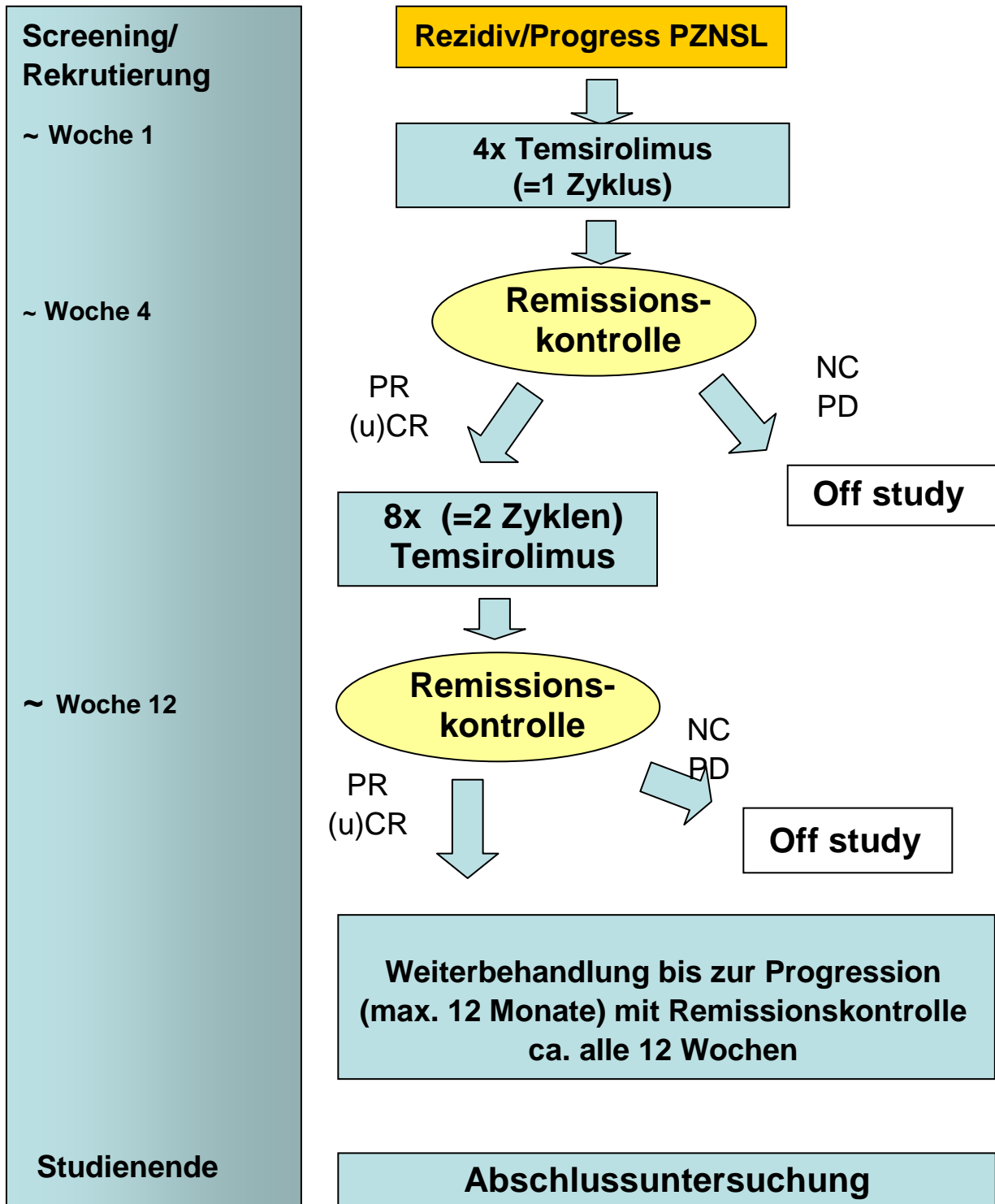
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	Nach Amendment 1: Wöchentliche intravenöse Gabe von 75mg Temsirolimus
Vergleichsmedikation	Keine
Zeitplan (nach Amendment 1)	3. Quartal 2009 (Studienbeginn) 3. Quartal 2011 (Abschluss des letzten Patienten in Studienphase 1) 4. Quartal 2013 (Abschluss des letzten Patienten in Studienphase 2) 2. Quartal 2014 (Endauswertung der Studie)
Gesamtzahl Patienten	37 (12 Patienten in Stufe 1 und 25 Patienten in Stufe 2)
Studienpopulation	Patienten mit primärem ZNS-Lymphom, die nach einer Standardtherapie mit Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) einen Progress oder Rezidiv erleiden.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch oder liquorzytologisch gesichertes primäres ZNS-Lymphom (definiert über das Fehlen systemischer Manifestationen in Standarduntersuchungen bei der Erstdiagnose) - Rezidiv oder Progress nach bzw. unter Hochdosis-Methotrexat-haltiger Erstlinientherapie oder einer anderen als Standard angesehenen Therapie (z. B. Strahlentherapie) bei Kontraindikationen gegen HDMTX - ECOG Performance Score ≤ 2 - Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre - Lebenserwartung von mind. 3 Monaten - Keine aktive Infektion - Negative HIV-Serologie - Adäquate Nierenfunktion (GFR >30ml/min) - Adäquate Knochenmarkreserve (neutrophile Granulozyten $> 1500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 80.000/\mu\text{l}$) - Bilirubin $<1,5$x ULN, Transaminasen <3xULN - Abstand zur letzten Gabe einer zytostatischen Therapie von mindestens 3 Wochen - Negativer Schwangerschaftstest oder mindestens 24 Monate postmenopausal - Erreichbarkeit des Patienten für Behandlung und follow-up - Kooperationsbereitschaft (Compliance) des Patienten - Schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Sekundäres ZNS-Lymphom - Primäres intraokuläres Lymphom ohne ZNS-Befall - Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie - Patienten, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation infrage kommen - Gleichzeitige andere maligne Erkrankung - Aktive oder chronisch unkontrollierte Infektion - Symptomatische Herzinsuffizienz (\geqNYHA II) oder eine andere schwere Begleiterkrankung, die eine Behandlung im Rahmen der Studie unmöglich erscheinen lassen - Cerebrale Blutungsanamnese - Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4/5-Induktoren oder Inhibitoren - Frauen im gebärfähigen Alter ohne hocheffektive

	<p>Kontrazeption (definiert als Pearl-Index <1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangere oder stillende Frauen - Fehlende Bereitschaft zur pseudonymisierten Speicherung und Weitergabe von Krankheits- und Behandlungsdaten im Rahmen des Prüfplans - Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
Dokumentationszeitpunkte	<p><u>Screeninguntersuchung</u> vor Therapiebeginn einschl. Anamnese, körperlicher Untersuchung einschl. Erhebung des neurokognitiven Status (MMT), Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien, Laboruntersuchungen, MRT des Schädels, ggf. MRT spinal, Liquoruntersuchung und Augenuntersuchung</p> <p><u>Kontrolluntersuchungen</u> bzgl. <u>Toxizität</u> durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboruntersuchung wöchentlich vor jeder Gabe von Temsirolimus sowie 4 Wochen nach letzter Temsirolimus-Gabe/Abschluss der Studie</p> <p><u>Remissionskontrolle/Spätneurotoxizität</u> (klinisch, radiologisch, liquorzytologisch oder ophthalmologisch) nach Zykl.1 (Woche 4), nach Zykl 3 (Woche 12) und anschließend alle 12 Wochen unter laufender Behandlung. 4 Wochen nach Abschluß/Abbruch der Behandlung sollte der Remissionsstatus und die Spätneurotoxizität bei Patienten ohne Progress (MMT) werden und anschließend alle 12 Wochen für insgesamt 1 J, bei Verdacht auf eine Progression der Erkrankung auch früher</p> <p>Es gelten die Remissionskriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) (Kapitel 12.2).</p>
Zielgrößen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechrate einer Monotherapie mit Temsirolimus <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Liquorpenetration von Temsirolimus durch Spiegelmessung in Liquor und Blut (nur <i>Studienphase 1</i>) - Toxizität - Zeit bis zur Progression der Erkrankung (PFS) bzw. PFS nach 12 Monaten - Gesamtüberleben (OS) bzw. OS nach 12 Monaten
Sicherheit	<p>Wöchentliche Dokumentation unerwünschter Ereignisse (AE). Kontinuierliches Management schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE).</p> <p>Wöchentliche Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Glukose, Leberenzymen, Nierenfunktion und Gerinnung.</p> <p>Monatliche Kontrolle von Cholesterin und Triglyzeriden sowie Urinuntersuchung.</p> <p>Definierte Regeln bzgl. Dosisreduktion oder Therapieverzögerung in Abhängigkeit von Blutbild.</p> <p>Evaluation der Verträglichkeit von wöchentlich 25mg Temsirolimus nachdem 3 Patienten jeweils mindestens 4 Gaben erhalten haben (nur <i>Studienphase 1</i>). Dosissteigerung auf 75mg ab dem 4. Patienten, sofern keine Grad 3 oder 4 (gemäß CTC-Kriterien) Nebenwirkungen aufgetreten sind.</p>
Abbruchkriterien (nach Amendment 1)	<p><i>Abbruch der Studie bei</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Progress der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt, - fehlendem Ansprechen (no change) nach 4 Therapietagen

	<p>(erste Remissionskontrolle)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rückzug der Einwilligungserklärung, - nachträglichem Auftreten eines Ausschlusskriteriums, - Non-Compliance, - Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4), einschließlich hämatologischer Toxizität, die durch entsprechende Dosismodifikation (siehe Kap. 6.1.2) nicht beeinflusst werden können und eine Therapieverzögerung von mehr als zwei Wochen nach sich ziehen, - jeder anderen Situation, bei der nach Ansicht des behandelnden Arztes eine Fortsetzung der Therapiestudie nicht im Interesse des Patienten wäre (siehe Kap. 9).
Statistische Auswertung	<p>Fallzahlberechnung:</p> <p>Two-stage Simon's design (modified Fleming's design)</p> <p>$\alpha = \beta = 0.10$</p> <p>$p_0 = 0.05, p_1 = 0.20$</p> <p>Null-Hypothese: maximal 5% ORR</p> <p>Alternative Hypothese: mindestens 20% ORR</p> <p>Deskriptive Analyse der prätherapeutischen Charakteristika und aller während der Therapie erhobenen quantitativen und qualitativen Variablen und Toxizitäten.</p>
Pharmakologisch-toxische Prüfung	<p><i>Nur bei Patienten der Studienphase 1:</i></p> <p>Bestimmung des Spiegels von Temsirolimus und dem Metaboliten Sirolimus im Liquor und Blut nach der ersten, vierten und zwölften Infusion von Temsirolimus.</p>
Mögliche Risiken, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Maßnahmen, die bei eventuellen Zwischenfällen zu ergreifen sind	<p>Als Monotherapie weist Temsirolimus ein günstiges Toxizitätsprofil auf. Bei einer i. v. Therapie des Mantelzelllymphoms mit 25 mg Temsirolimus trat am häufigsten eine reversible Thrombozytopenie (Grad 3 in 12%) auf, weitere Nebenwirkungen waren Hyperglykämie, Neutropenie, Hypertriglyzeridämie, Mukositis, Anämie, Fatigue, Hautausschlag, Übelkeit, Gewichtsverlust, Transaminasenerhöhung, Geschmacksstörungen, Hypercholesterinämie und sensorische Neuropathie. Eine weitere Studie beim Mantelzelllymphom zeigte keine Zunahme an unerwünschten Ereignissen bei einer Dosis von 75 mg bei allerdings verbesserter Wirksamkeit. Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen gelten angegebene Dosismodifikations- bzw. Abbruchregeln.</p>

2 Ablaufschema

2.1 Therapie



2.2 Diagnostik

	Screening	Vor Therapie	Remissionskontrolle	Vor jeder Infusion	Abschlussuntersuchung	Follow-up (Monat nach letzter Tem-Infusion ± 2 Wo)			
						3	6	9	12
Zeitablauf ca.	Woche -2 bis 0	Woche -1 bis 0	Woche 4 und 12 (± 1) sowie alle 12 Wochen (± 1) bei anhaltender PR/CR	Wöchentlich	4 Wochen nach letzter Infusion				
Patientenaufklärung	X								
Einverständniserklärung	X								
Ein- und Ausschlusskriterien	X								
Anamnese	X								
Schwangerschaftstest ¹⁾	X								
Virusserologie (HIV und Hepatitis)		X							
Vitalzeichen		X		X	X	X	X	X	X
Status (mit ECOG)		X		X	X	X	X	X	X
Neurologischer Befund/neurokognitiver Status (MMT)		X			X	X	X	X	X
MRT Schädel		X	X		X	X	X	X	X
Augenärztliche Untersuchung	X ²⁾		X ²⁾		X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾
Liquorpunktion	X ²⁾		X ²⁾		X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾	X ²⁾
Labor Chemie/Hämatologie		X		X	X	X	X	X	X
EKG	X								X
Urinstatus	X								
Erfassung von AEs				laufend					

¹⁾ bei gebärfähigen Frauen (bis 2 Jahre nach Menopause)

²⁾ nur bei klinischem Verdacht oder Beteiligung des entsprechenden Kompartiments beim Studienbeginn

³⁾ Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs ist die Abschlussuntersuchung zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchzuführen

Spiegelmessungen von Temsirolimus und Sirolimus im Liquor und Blut entfallen nach Amendment 1

3 Einleitung

3.1 Einleitung und Hintergrund

Das primäre ZNS Lymphom (PZNSL) ist eine seltene Form des Non-Hodgkin Lymphoms, definiert über den initial ausschließlichen Befall von Strukturen des ZNS. Histologisch entspricht das PZNSL meist einem diffus-großzelligen B-Zell Lymphom. Die Bindung an das ZNS (mit nur geringer Neigung zum systemischen Befall im Verlauf der Erkrankung), die starke Empfindlichkeit auf Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) bei nur geringer Wirksamkeit lymphomspezifischer Protokolle (wie CHOP) und die deutlich ungünstigere Prognose unterscheiden das PZNSL von anderen extranodalen Lymphomen mit ähnlicher Histologie. Ein Alter über 60 Jahre und ein eingeschränkter Allgemeinzustand sind dabei mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [1] Trotz des zumeist guten Ansprechens auf HDMTX, kommt es bei mind. 2/3 der Patienten zum Rezidiv, häufig bereits in den ersten 2 Jahren nach Diagnosestellung. Die Prognose dieser Patienten ist mit einem medianen Überleben von 2-4 Monaten ohne Therapie sehr ungünstig. [2] Eine Rezidivtherapie ist bisher nicht etabliert. Eine Ganzhirnbestrahlung ist bei rezidiviertem PZNSL wirksam, allerdings um den Preis einer teils erheblichen verzögerten Neurotoxizität. [3] Verschiedene Substanzen und Therapieschemata, u. a. hochdosiertes Cytarabin [2], Topotecan [4], Temozolomid [5], ⁹⁰Y Ibritumomab tiuxetan [6], die erneute Gabe von Hochdosis-MTX [7] und bei jüngeren Patienten eine Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation [8] führten in kleineren Studien zu einer erneuten Remission im Rezidiv. Der Fokus bei der Auswahl der Substanzen liegt, neben einer Aktivität bei malignen Lymphomen, auf der ZNS-Gängigkeit, da Substanzen ohne diese Fähigkeit beim PZNSL auf längere Sicht unwirksam sind. [9]

3.2 Fragestellung und Begründung (Rationale)

Temsirolimus ist ein Inhibitor des mTOR (*mammalian target of rapamycin*), eines zentralen Elements eines wichtigen Signaltransduktionswegs, der Wachstum, Überleben und Proliferation von Tumorzellen reguliert. [10, 11]. Die Substanz ist aufgrund einer positiven Phase 3 Studie zur Initialbehandlung von Patienten mit prognostisch ungünstigem metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. [12] Bei Lymphomerkrankungen wurde die Wirksamkeit von Temsirolimus insbesondere beim rezidivierten Mantelzelllymphom, aber auch bei anderen Lymphomen gezeigt (siehe unten).

Aufgrund der Wirksamkeit der Substanz bei malignen Lymphomen, der bei der kleinen Molekülgröße möglichen Hirngängigkeit und des günstigen Nebenwirkungsprofils stellt Temsirolimus einen potentiellen Therapieansatz bei Patienten mit PZNSL dar. Die Evaluation dieser Frage ist Gegenstand dieser Untersuchung. Gleichzeitig soll die Frage beantwortet

werden, ob die Substanz in der Lage ist, die intakte Bluthirnschranke zu überwinden (siehe Kapitel 3.3). Dabei soll eine Messung zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen, um den Einfluss einer möglichen Rekonstitution der Bluthirnschranke auf die Penetration von Temsirolimus in den Liquor zu erfassen.

3.3 Stand des Wissens über die Prüfmedikation/ zu prüfende Therapie

Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR. Die Substanz bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12) und der Protein-Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt bei behandelten Tumorzellen zu einer Wachstumshemmung in der G₁-Phase, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cycline des D-Typs, c-myc, und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor VEGF zu produzieren. Somit kann daher ein Teil des Antitumoreffekts von Temsirolimus auch durch eine Beeinflussung der Tumormikroumgebung durch Hemmung der Entwicklung von Blutgefäßen, bedingt sein. [13]. Ein weiterer Effekt, der durch die mTOR Blockade entsteht, ist die Enthemmung der Autophagie (Drakos, Exp Rev Mol Med 2008). [14]

Bei Lymphomerkrankungen wurde Temsirolimus zunächst in der Therapie des rezidierten Mantelzelllymphoms als Monotherapie sowohl mit wöchentlich 250 mg [15] als auch niedrig dosiert mit wöchentlich 25 mg [16] erfolgreich eingesetzt (ORR 38% bzw. 41%). In einer kürzlich vorgestellten Phase III Studie beim rezidierten Mantelzelllymphom zeigte sich, dass nach einer „loading dose“ von 3x 175 mg die wöchentliche Gabe von 75 mg wirksamer war, als die wöchentliche Gabe von 25 mg (ORR 22% vs. 6%), ohne Unterschiede seitens der Toxizität. [17] Auch bei anderen Lymphomentitäten konnte kürzlich in einer kleinen Studie eine Wirksamkeit von wöchentlich 25 mg Temsirolimus nachgewiesen werden. [18]. Unter den 22 Patienten mit diffus-großzelligem B-NHL wurde mit Temsirolimus als Monotherapie (median: 4 Zyklen) eine Gesamtansprechrate von 36% beobachtet (2 CR und 6 PR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug bei dieser Lymphomentität 2,5 Monate, dabei hatten die Patienten im Median zwei Vortherapien erhalten. Das Toxizitätsprofil in der Therapie der Lymphome war insgesamt günstig. Bei einer i. v. Therapie mit wöchentlich 25 mg Temsirolimus trat am häufigsten eine reversible Thrombozytopenie (Grad 3 in 12%) auf, weitere Nebenwirkungen waren Hyperglykämie, Neutropenie, Hypertriglyceridämie, Mukositis, Anämie, Fatigue, Hautausschlag, Übelkeit, Gewichtsverlust, Transaminasenerhöhung, Geschmacksstörungen, Hypercholesterinämie und sensorische Neuropathie. [16]

Bei einer wöchentlichen Dosis von 250 mg tritt häufiger eine Grad 3 oder 4 Hämatotoxizität auf (Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 in 22%, Neutropenie Grad 3 oder 4 in 10% der Patienten). [15] Kein Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte der Vergleich zwischen wöchentlich 25 mg Temsirolimus und 75 mg Temsirolimus. [17]

Bei der Datenauswertung der Studien, die bei Patienten mit Nierenzellcarcinomen durchgeführt wurden, trat bei zwei Patienten (25 mg Monotherapie und 15 mg Temsirolimus in Kombination mit Interferon alpha) eine intrakranielle Blutung auf. Die Datenlage mit Temsirolimus bzgl. Toxizität und Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit ZNS-Tumoren ist insgesamt begrenzt.

Die intravenöse Infusionsdauer von Temsirolimus beträgt 30-60 Minuten. Bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A Induktoren und Inhibitoren wurde zwar keine Änderung der Temsirolimus Konzentration wohl aber der Konzentration des Metaboliten Sirolimus beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Pharmaka mit starker CYP3A4/5-Induktion oder – Inhibition sollte daher vermieden werden. Die Substanz wird über die Leber ausgeschieden, so dass keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig erscheint. Bei einer $t_{1/2}$, die je nach Dosis zwischen 10 und 20h beträgt, wurde ein rascher polyexponentieller Abfall der Serumkonzentration beobachtet. Daten zur Liquorgängigkeit liegen bislang noch nicht vor. In einer pharmakokinetischen Studie bei 36 Patienten mit rezidierten malignen Gliomen konnte mit 250 mg Temsirolimus eine hohe Anreicherung im Hirntumorgewebe nachgewiesen werden mit einem Gewebe/Blut Quotienten von 1.43 für Temsirolimus und 0.84 für den Metaboliten Sirolimus. [19]

3.4 Literaturverzeichnis

1. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003;21:266-72.
1. DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol.* 1999 ;43:249-257.
2. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:859-63.
3. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2007;69:1178-82.
4. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, Korfel A. Prospective trial

- on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17:1141-5.
5. Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, Bordonaro R, Ilariucci F, Faedi M, Corazzelli G, Manno P, Franceschi E, Pace A, Candela M, Abbadessa A, Stelitano C, Latte G, Ferreri AJ. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas, *Br J Cancer.* 2007;96:864–867.
 6. Maza S, Kiewe P, Munz DL, Korfel A, Hamm B, Jahnke K, Thiel E. First report on a prospective trial with yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin™) in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2008 Dec 5. [Epub ahead of print]
 7. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5643-6.
 8. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin AL, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini JM, Leblond V; Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008;26:2512-8.
 9. Ott RJ, Brada M, Flower MA, et al. Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer.* 1991;27:1356-1361.
 10. Witzig TE, Kaufmann SH. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin pathway in hematologic malignancies. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7:285-94.
 11. Costa LJ. Aspects of mTOR biology and the use of mTOR inhibitors in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:78-84.
 12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-81.
 13. Fachinformation Temsirolimus, Stand November 2007
 14. Drakos E, Rassidakis GZ, Medeiros LJ. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway signalling in lymphomas. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e4.
 15. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, Inwards DJ, Fonseca R, Kurtin P, Ansell SM, Luyun R, Flynn PJ, Morton RF, Dakhil SR, Gross H, Kaufmann SH. Phase II trial of single-agent

temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:5347-56.

16. Ansell SM, Inwards DJ, Rowland KM Jr, Flynn PJ, Morton RF, Moore DF Jr, Kaufmann SH, Ghobrial I, Kurtin PJ, Maurer M, Allmer C, Witzig TE. Low-dose, single-agent temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma: a phase 2 trial in the North Central Cancer Treatment Group. Cancer. 2008;113:508-14.

17. Hess G, Romaguera JE, Verhoef G, Herbrecht R, Crump M, Strahs A, Clancy J, Hewes B, Coiffier B. Phase III study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temsirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol. 2008;26 (May 20 suppl; abstr 8513).

18. Smith SM, Pro B, Cisneros A, Smith S, Stiff P, Lester E, Modi S, Dancey JE, Vokes EE, van Besien E. Activity of single agent temsirolimus (CCI-779) in non-mantle cell non-Hodgkin lymphoma subtypes. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl; abstr 8514).

19. Kuhn JG, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, Fink KL, Robins HI, Mehta M, DeAngelis L, Raizer J, Hess K, Lamborn KR, Dancey J, Prados MD; North American Brain Tumor Consortium and the National Cancer Institute. Pharmacokinetic and tumor distribution characteristics of temsirolimus in patients with recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2007;13:7401-6.

4 Ziele der klinischen Prüfung

Ziel dieser Studie ist die prospektive Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer wöchentlichen Monotherapie mit Temsirolimus beim PZNSL. Außerdem sollen Daten zur Konzentration von Temsirolimus und dem Metaboliten Sirolimus im Liquor als Surrogatparameter einer Überwindung der Blut-Hirn-Schranke gewonnen werden.

4.1 Primärer Endpunkt

Gesamtansprechrates (komplette oder partielle Remission) einer Monotherapie mit Temsirolimus. Eine Gesamtansprechrates von >20% wird als klinisch relevant eingeschätzt.

4.2 Sekundäre Endpunkte

- Bestimmung der Liquorpenetration von Temsirolimus durch Spiegelmessung in Liquor und Blut
- Toxizität
- Zeit bis zur Progression (PFS) bzw. PFS nach 12 Monaten
- Gesamtüberleben (OS), bzw. OS nach 12 Monaten

4.3 Studiendesign

Offene, einarmige, multizentrische Phase II Studie mit zweistufigem Design (nach Simon, 1987)

In der **ersten Stufe** werden 12 Patienten behandelt (monozentrisch). Die ersten drei Patienten erhalten wöchentlich 25 mg Temsirolimus. Bei Ausbleiben von therapie-assoziierten Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen (gemäß CTC-Kriterien) werden die folgenden Patienten mit 75 mg Temsirolimus wöchentlich behandelt. Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, werden 3 weitere Patienten mit 25 mg Dosis behandelt. Wenn mindestens ein Patient ein partielles oder komplettes Ansprechen unter der Therapie erreicht, werden in der **zweiten Stufe** weitere 25 Patienten eingeschlossen. Hierbei erfolgt die Hinzunahme von weiteren Studienzentren.

4.4 Zeitplan

Beginn der Studie

- Aktivierung der Studie: 3. Quartal 2009
- Dauer der Rekrutierungsphase: 36 Monate (12 Monate für Stufe 1 und 24 Monate für Stufe 2)

Ende der Studie

- voraussichtlicher Zeitpunkt des Abschlusses des letzten Patienten in Studienphase 1: 4. Quartal 2011 (letzte Visite des letzten Patienten)
- Zwischenberichte: 1. Quartal 2011 und 1. Quartal 2013
- voraussichtlicher Zeitpunkt des Abschlusses des letzten Patienten in Studienphase 2: 4. Quartal 2013 (letzte Visite des letzten Patienten), d.h. 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten
- geschätzte Dauer der Auswertung bis zur Vorlage des Berichts (Stufe 2): 3 Monate (2. Quartal 2014)

5 Auswahl der Patienten

Es werden 12 Patienten (Stufe 1) + 25 Patienten (Stufe 2) (siehe Fallzahlschätzung unter Kap. 14.1) eingeschlossen. Dabei wird keine besondere Geschlechterverteilung berücksichtigt, da keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des zu prüfenden Arzneimittels zu erwarten sind. (Vgl. GCP-V § 7 (2) Nr. 12)

5.1 Einschlusskriterien

- Histologisch oder liquorzytologisch initial gesichertes PZNSL, definiert über das Fehlen systemischer Manifestationen bei Erstdiagnose
- Radiologisch oder liquorzytologisch gesichertes Rezidiv oder Progress nach bzw. unter

HDMTX-haltiger Erstlinientherapie oder anderer Therapie bei Kontraindikationen gegen HDMTX

- ECOG Performance Score ≤ 2
- Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre
- Lebenserwartung von mind. 3 Monaten
- Keine aktive Infektion
- Negative HIV-Serologie
- Adäquate Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min)
- Adäquate Knochenmarkreserve (Neutrophile Granulozyten $> 1500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 80.000/\mu\text{l}$)
- Bilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$, Transaminasen $< 3 \times \text{ULN}$
- Abstand zur letzten Gabe einer zytostatischen Therapie von mindestens 3 Wochen
- Negativer Schwangerschaftstest oder mindestens 24 Monate postmenopausal
- Erreichbarkeit des Patienten für Behandlung und follow-up
- Kooperationsbereitschaft (Compliance) des Patienten
- Schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)

5.2 Ausschlusskriterien

- Sekundäres ZNS-Lymphom
- Primäres intraokuläres Lymphom ohne ZNS-Befall
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Gleichzeitige andere maligne Erkrankung
- Symptomatische Herzinsuffizienz ($\geq \text{NYHA II}$)
- Aktive oder chronisch unkontrollierte Infektion
- Schwere Begleiterkrankung die eine Behandlung im Rahmen der Studie unmöglich erscheinen lassen
- Cerebrale Blutungsanamnese
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4/5-Induktoren oder Inhibitoren
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne hocheffektive Kontrazeption (definiert als Pearl-Index < 1)
- Schwangere oder stillende Frauen
- Fehlende Bereitschaft zur pseudonymisierten Speicherung und Weitergabe von Krankheits- und Behandlungsdaten im Rahmen des Prüfplans.
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)

6 Behandlungsplan

6.1 Beschreibung der Prüfmedikation

Temsirolimus (Torisel®) 25 mg/ml Konzentrat

- Zur genauen Charakterisierung und Handhabung wird auf die Fachinformation verwiesen
- Das Medikament wird durch die Firma Pfizer bzw. GKM (Gesellschaft für Therapieforschung mbH) bereitgestellt und in der Krankenhausapotheke des jeweiligen Studienzentrums verwahrt
- Das Medikament wird im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C gelagert. Die Haltbarkeit des Konzentrates beträgt 2 Jahre. Nach Verdünnung mit 1,8 ml des beigefügten Verdünnungsmittel ist das Medikament lichtgeschützt 24h haltbar, bei weiterer Verdünnung mit 0,9% NaCl zur Verabreichung noch 6h haltbar.
- Die Materialien zur Verabreichung müssen aus DEHP- und PVC-freiem Material bestehen. Zur Verabreichung wird ein *in-line-Filter* mit einer Porengröße ≤5 Mikron empfohlen.

6.1.1 Verzeichnis der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Siehe Fachinformation Temsirolimus (Torisel®) 25 mg/ml Konzentrat.

6.1.2 Behandlungsschema

Anweisungen für die Applikation:

- Das Medikament wird in einer Dosis von wöchentlich 75mg verabreicht.
- Die Infusionszeit sollte 30-60 Minuten betragen.

Anweisungen für Dosisanpassung:

- Vor jeder Gabe von Temsirolimus sollten die Neutrophilen >1500/µl und die Thrombozyten >80.000/µl betragen. Andernfalls ist die Therapie um eine Woche zu verschieben. Im weiteren Verlauf muss die Dosis reduziert werden (siehe unten), wobei eine Dosis von 15mg wöchentlich nicht unterschritten werden sollte. Eine Erhöhung der Dosis in gleichen Schritten bis zur initialen Maximaldosierung ist bei Rückbildung der Toxizitäten ebenfalls möglich.
- **Die Reduktion der Dosis sollte in folgenden Stufen vorgenommen werden: 75mg – 60mg – 40mg – 30mg – 20mg – 15mg**
- Bei Auftreten von nich-hämatologischen Toxizitäten (CTC Grad III oder IV) erfolgt eine Unterbrechung der Therapie um eine Woche bis zum Rückgang der unerwünschten Wirkung auf CTC Grad I. Bei Reinitiiierung ist eine Dosisreduktion wie bei hämatologischer Toxizität (s.o.) vorzunehmen.
- Die Studientherapie ist zu beenden, wenn auch nach adäquater Dosismodifikation die

unerwünschte Wirkung erneut in einer Intensität auftritt, bei der eine Weiterführung der Therapie nicht vertretbar erscheint. Dies gilt auch für hämatologische Toxizität, die trotz Dosisreduktion bis auf 15mg wöchentlich nicht beherrschbar ist.

6.1.3 Lagerung, Aus- und Rückgabe

- Die Prüfsubstanz wird durch die Firma Pfizer bzw. die bzw. GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH gestellt und bedarfsweise für 3 Monate direkt an die Apotheken der beteiligten Prüfzentren bei Meldung des ersten Patienten und Angabe dessen Studiennummer geliefert.
- Die beteiligten Apotheken sorgen für eine sichere Aufbewahrung der Prüfsubstanz entsprechend der unter 6.1. genannten Kriterien sowie die ordnungsgemäßen Zubereitung und Auslieferung an den Prüfarzt.
- Die beteiligten Apotheken dokumentieren die ausgegebenen Mengen an Prüfsubstanz und den Restbestand.
- Die entleerten Flaschen der Prüfsubstanz werden im Anschluss an die Zubereitung vernichtet.
- Verbliebene Medikation eines Patienten nach individuellem Studienende kann zur Therapie weiterer Studienteilnehmer herangezogen werden.
- Zusätzliche Lieferungen der Prüfsubstanz werden vom Prüfzentrum bei Bedarf nachgefordert.
- Restbestände nach Ende der Studie werden an die Firma Pfizer bzw. den Subunternehmer GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH zurückgesendet.

6.2 Begleitmedikation / Begleittherapie

- Vor jeder Temsirolimus-Gabe werden 2mg Clemastin i. v. verabreicht
- Weitere Supportivmaßnahmen liegen im Ermessen des Studienarztes und werden entsprechend dokumentiert.

6.3 Notfallmaßnahmen

- Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion während oder nach Temsirolimus-Infusion ist die Infusion zu unterbrechen und der Patient in Abhängigkeit von der Schwere der Reaktion mindestens 30-60 Minuten nachzubeobachten.
- Bei schweren Reaktionen ist zusätzlich ein H₂-Rezeptor-Blocker (z.B. Ranitidin 50mg i. v.) zu geben, ggf. auch Corticosteroide (z.B. Prednisolon 250mg i. v.) intravenös.
- Bei leichter Reaktion kann eine Reinitiierung der Infusion mit verlängerter Infusionsrate (bis zu 60 Minuten) erwogen werden.

7 Studienablauf

Zur Veranschaulichung des Ablaufes wird auf die Schemata in Kapitel 2 verwiesen.

7.1 Verfahren der Rekrutierung / des Screenings

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt aus dem Patientenstamm der beteiligten Zentren bzw. deren Sprechstunden sowie über die bundesweite Bekanntmachung der Studie (z. B. über das Kompetenznetz Maligne Lymphome).

7.2 Verfahren der Einwilligung nach Aufklärung

Die Aufklärung des Patienten erfolgt durch den Prüfarzt. Der Patient wird aufgeklärt über die Ziele der Studie sowie über die zu erwartenden Nebenwirkungen der Therapie. Die Einverständniserklärung des Patienten erfolgt schriftlich und wird vom aufklärenden Arzt gegengezeichnet. Sie beinhaltet ausdrücklich die Zustimmung zur Erfassung der Patientendaten, deren Weitergabe an die Studienzentrale sowie ihrer Speicherung und Auswertung in pseudonymisierter Form. Außerdem stimmt der Patient zu, dass er von dem Studienzentrum direkt angeschrieben werden kann, wenn das Studienzentrum über den behandelnden Arzt die für das Erreichen der Studienziele notwendige Information nicht mehr erhalten kann.

7.3 Verfahren zur Vermeidung von zeitgleichem Einschluss in mehreren Studien

Zur letzten Gabe einer zytostatischen Therapie sollte ein Abstand von mindestens 3 Wochen bestehen (siehe Einschlusskriterien). So soll u. a. eine ausreichende Regeneration der Hämatopoese sichergestellt werden. Eventuelle Konflikte mit zeitgleichen Studien müssen im Screening des Patienten ausgeschlossen werden.

7.4 Patienteneinschluss (Enrollment)

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden nach Vervollständigung der Eingangsuntersuchungen der Studienzentrale durch den Registrierungsbogen gemeldet.

Der Prüfarzt faxt den Anmeldebogen mit patientenbezogenen Daten und die Kopie des "informed consent" an das Studiensekretariat. Auf dem Meldebogen bestätigt der Prüfarzt durch seine Unterschrift mit Datum, dass der Patient die Ein-/Ausschlusskriterien korrekt erfüllt und insbesondere seinen "informed consent" durch Unterschrift und eigenhändige Datumsangabe bestätigt hat.

Innerhalb von 24 Std. erhält der Prüfarzt von der Studienzentrale eine Bestätigung des Einschlusses per Fax zurück. Dabei wird eine Studiennummer vergeben (bestehend aus der zweistelligen Nummer des Studienzentrums und einer fortlaufenden Nummerierung). Telefonische Anmeldungen erfolgen nicht.

Nach Erteilung der Studiennummer bestellt der Prüfarzt über das Bestellformular (siehe Appendix A) die benötigte Studienmedikation für einen Bedarfszeitraum von 3 Monaten. Sollte noch Prüfware einer vorherigen Bestellung in der Apotheke des Prüfzentrums

vorhanden sein, so kann diese Patientenübergreifend verwendet werden. Die rechtzeitige Nachbestellung der Prüfware obliegt dem Prüfzentrum.

7.5 Verlaufsuntersuchungen

Die Untersuchungen im Verlauf der Studie teilen sich auf in:

1. Eingangs-/Einschlussuntersuchung
2. Verlaufsuntersuchung vor jeder Infusion
3. Verlaufsuntersuchung nach abgeschlossenem Zyklus (à 4 Infusionen) bzw. vor jedem neuen Zyklus
4. Remissionskontrollen (nach Zyklus 1 = Woche 4, nach Zyklus 3 = Woche 12 sowie alle 12 Wochen im Falle einer fortbestehenden SD, PR, (u)CR bis zur festgelegten Höchsttherapiedauer;
5. Abschlussuntersuchung (4 Wochen nach letzter Temsirolimus-Infusion)
6. Nach Abschluß/Abbruch der Studienbehandlung Remissionskontrollen und Neurotoxizitätserfassung bei Patienten ohne Progress (MMT) alle 12 Wochen für insg.1 J.

7.5.1 Eingangs- / Einschlussuntersuchung

- ECOG score
- Klinische Untersuchung (internistischer Status und neurologischer Status) einschl. Vitalparameter
- Erhebung des neurokognitiven Status (Mini-Mental-Test)
- Körpergröße, Körpergewicht
- Aktuelle Medikation
- Laboruntersuchungen:
 - Hämatologie: Blutbild mit Differentialverteilung
 - Klinische Chemie: Na, K, Calcium, Phosphat, Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin, Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, TSH, Eiweiß, Albumin, LDH
 - HIV-Serologie sowie Hepatitis B und C Serologie
- EKG
- Urinstatus
- Ggf. Schwangerschaftstest
- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- MRT Kopf
- Augenärztliche Untersuchung bei klinischem Verdacht
- Liquorpunktion bei klinischem Verdacht

7.5.2 Verlaufsuntersuchungen (Visiten)

Vor jeder Infusion:

- ECOG score
- Klinische Untersuchung (internistischer Status) einschl. Vitalparameter
- Aktuelle Medikation
- Laboruntersuchungen:
 - Hämatologie: Blutbild mit Differentialverteilung
 - Klinische Chemie: Na, K, Phosphat, Glucose, Kreatinin, GOT, GPT, GGT, Bilirubin, Eiweiß, Albumin

Nach jedem Zyklus (1 Woche nach der letzten Infusion) bzw. vor jedem jew. neuen Zyklus:

- Zusätzlich Erhebung eines neurologischen Status
- Zusätzliche Laboruntersuchungen: TSH, Gesamt-Cholesterin, Triglyceride

Remissionskontrollen (nach Zyklus 1, 3 und danach alle 12 Wochen bei fortdauernder PR oder (u) CR:

- MRT Kopf
- Augenärztliche Untersuchung wenn beim Einschluss in die Studie befallen oder bei klinischem Verdacht
- Liquorpunktion wenn beim Einschluss in die Studie befallen oder bei klinischem Verdacht
- Die Auswertung des Remissionsstatus erfolgt anhand der Vorschläge der *International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG-Kriterien)* (Abrey et al., J Clin Oncol 2005)

7.5.3 Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung findet innerhalb von 4 Wochen nach individuellem Studienabschluss/-abbruch (unabhängig vom Grund des Studienabbruchs) statt:

- ECOG score
- Klinische Untersuchung (internistischer und neurologischer Status, einschl. neurokognitiver Status), Vitalparameter
- Körpergröße, Körpergewicht
- Aktuelle Medikation
- Laboruntersuchungen:
 - Hämatologie: Blutbild mit Differentialverteilung
 - Klinische Chemie: Na, K, Calcium, Phosphat, Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin, Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, TSH, Eiweiß, Albumin, LDH
- EKG
- Urinstatus

- MRT Kopf (sofern die letzte Remissionskontrolle >4 Wochen zurückliegt)
- Augenärztliche Untersuchung und Liquorpunktion wenn beim Einschluß in die Studie befallen oder bei klinischem Verdacht

Es wird empfohlen, Patienten, die die Studientherapie mit PR oder CR beenden (unabhängig vom Grund) im weiteren Verlauf alle 3 Monate im Rahmen der regulären Nachsorge durch MRT des Kopfes und ggf. weitere Untersuchungen zu verfolgen.

7.5.4 Laboruntersuchungen

Die Entnahmezeitpunkte und Parameter sind den Aufstellungen unter 7.5.1 bis 7.5.3 zu entnehmen.

Die Bestimmung der Temsirolimus- und Sirolimus-Konzentration erfolgt im Speziallabor (nur Studienphase 1)

Dr. Thomas Grobosch
 Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben
 Fachbereich Klinische Toxikologie und Pharmakologie
 Oranienburger Str. 285
 D-13437 Berlin

7.5.5. Untersuchungen im Follow-up (3,6,9 und 12 Mo. nach letzter Tem-Infusion)

siehe 2.2

7.6 Dauer der Studienteilnahme für den einzelnen Patienten

Das Ende der regulären Behandlung / der regulären Studienteilnahme ist wie folgt definiert:

- Jeder Therapiezyklus besteht aus 4 wöchentlichen Gaben Temsirolimus
- Die geplante Mindesttherapiedauer beträgt 1 Zyklus (bis zur ersten Remissionskontrolle), ein vorzeitiger Abbruch bei Progress oder intolerabler Toxizität ist möglich.
- Im Falle eines Krankheitsprogresses oder einer „stable disease“ ist die Studie beendet
- Bei anhaltender PR oder (u)CR beträgt die Höchsttherapiedauer 12 Monate
- Die Abschlussuntersuchung soll innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Studientherapie (auch bei vorzeitigem Beenden, egal, aus welchem Grund) durchgeführt werden.

8 Risiko-Nutzen-Abwägung

PZNSL ist insgesamt eine seltene Erkrankung, daher ist die Datenlage bzgl. wirksamer

Therapien begrenzt. Während für die Erstlinientherapie eine Hochdosis-Methotrexat-haltige Chemotherapie als etabliert gilt, existiert in der Rezidivsituation keine allgemein anerkannte Standardtherapie. Die Remissionsraten unter den bisher publizierten Zweitlinientherapien liegen bei ca. 30%, die Ansprechdauer bei wenigen Monaten. Die bei ca. 60-80% der Patienten zur Remission führende Ganzhirnbestrahlung ist, insbesondere bei bereits vorbehandelten Patienten, mit hohem Risiko einer späten Neurotoxizität behaftet.

Die Therapie mit Temezolimus stellt für die häufig älteren Patienten eine nebenwirkungsarme und potentiell wirksame Behandlung dar. Die bisherigen Daten zur Wirksamkeit bei anderen Lymphomentitäten sind ermutigend. Eine engmaschige Kontrolle des Therapieansprechens stellt sicher, dass die Patienten keine unwirksame Therapie über einen längeren Zeitraum erhalten. Engmaschige Laborwertkontrollen und klinische Untersuchungen sollen die Therapiesicherheit sicherstellen.

9 Abbruch und Weiterbehandlung

9.1 Vorzeitiger Studienabbruch eines einzelnen Patienten

- Patientenwunsch ohne Angabe von Gründen
- Progress des PZNSL (Gehirn/Myelon, Liquor, Augen, systemisch) oder bei Verschlechterung des neurologischen Status zu jedem Zeitpunkt der Therapie
- Kein Ansprechen auf die Therapie (no change) nach 4 Therapiegaben (erste Remissionskontrolle durch Bildgebung des Gehirns/Myelons, und ggf. Liquor oder Augenuntersuchung)
- Verschiebung der Therapie um mehr als 2 Wochen (Abstand zwischen zwei Infusionen > 3 Wochen) aufgrund von Hämatotoxizität (Neutrophile Granulozyten < 1500/µl oder Thrombozyten <80.000/µl) oder Infektionen (CTC ≥ III° mit Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder Hospitalisierung)
- Organtoxizitäten (CTC Grad III oder IV), die eine prüfplangemäße Fortführung der Therapie mit Temezolimus verhindern, insbesondere therapiebedingter Anstieg der Transaminasen (CTC Grad III) oder des Kreatinins (CTC Grad III) ohne Erreichen des Ausgangsniveaus nach 2 Wochen sowie jegliche Grad IV Laborwertveränderung.
- Non-Compliance des Patienten
- Abbruch des Kontaktes durch den Patienten
- Entscheidung des behandelnden Arztes
- Nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums

9.2 Vorzeitiger Abbruch der gesamten klinischen Prüfung

Entscheidung durch die Studienleitung und das Protokollkomitee:

- Entscheidung der Studienleitung bei unvertretbaren Risiken und Toxizitäten unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- Nicht adäquate Rekrutierungsrate, d.h. Einschluss von weniger als 10 Patienten pro Jahr

Patienten, die noch eine aktive Behandlung erhalten, werden weiterbehandelt, sofern ein Ansprechen in der Restaging-Untersuchung dokumentiert wurde und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei diesem Patienten aufgetreten sind.

Ergeben sich zwischenzeitlich neue Erkenntnisse hinsichtlich des Nutzen/Risiko-Verhältnisses der Prüfsubstanzen, behält sich die Studienleitung vor, das Projekt im Einvernehmen mit den Prüfärzten und dem Sponsor zu unterbrechen.

9.3 Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung nach Aus-/Abschluss

Die Patienten werden in der Regel im behandelnden Studienzentrum weiter versorgt. Nach Abschluss/Abbruch werden MRT Untersuchungen des Kopfes, MMT sowie weitere Untersuchungen in Abhängigkeit vom klinischen Verdacht in 3-Monatigem Abstand (erstes Jahr) durchgeführt und danach in ca. 4-monatigem Abstand empfohlen; die Ergebnisse werden der Studienzentrale auf den Follow-up-Bögen mitgeteilt.

10 Unerwünschte Ereignisse

10.1 Definitionen

Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event - AE)

"Jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten oder einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht" (Nach Direktive 2001/20 EG; http://europa.eu.int/eurlex/pri/de/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501de00340044.pdf).

AEs sind somit alle nachteiligen Veränderung des Gesundheitszustandes während bzw. nach der Therapie verglichen mit dem Gesundheitszustand des Patienten vor Therapiebeginn, unabhängig davon, ob dies therapiebezogen ist. Unerwartete medizinische Befunde (abnormale Laborwerte, EKG-Befunde etc.) werden vom Prüfer als klinisch relevant oder irrelevant eingestuft und im ersten Falle auch als AE dokumentiert. Dies erfolgt entsprechend den NCI Common Toxicity Criteria (CTC) (<http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>).

Zur Definition der Ausprägung und Kausalitätsbeurteilung siehe unten.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event - SAE)

Schwerwiegend ist ein Unerwünschtes Ereignis, das

- tödlich oder lebensbedrohend,
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht,
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt,
- oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

(Nach Direktive 2001/20 EG; zur URL siehe oben)

Ereignisse, welche ausschließlich im Zusammenhang mit einem Progress der Lymphomerkkrankung stehen, werden nicht als SAE gewertet. (siehe 10.5)

Wird ein SAE als mit der Studienmedikation möglicherweise in Zusammenhang stehend aufgefasst, so besteht der Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung. Ist diese Nebenwirkung unbekannt, auch in Bezug auf Häufigkeit und/oder Ausprägung, handelt es sich um den Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR, siehe 9.4).

Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung“ (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR)

"Ein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) liegt vor, wenn schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinungen mit der Gabe des Arzneimittels in zeitlichem Zusammenhang stehen (auf Spätschäden muss hierbei gesondert geachtet werden) und nach angemessener Recherche andere Ursachen als die Gabe des Arzneimittels für die Begleiterscheinungen ausgeschlossen werden können." (Nach Direktive 2001/20 EG)

SUSARs sind Verdachtsfälle von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, mit folgenden Kriterien:

- Art oder Schweregrad stimmen nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat überein (GCP-V §3 (9)).
- schwerwiegend:
 - Lebensbedrohlich oder tödlich
 - Stationäre Behandlung erforderlich oder verlängert
 - Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
 - Geburtsfehler oder kongenitale Anomalie
- Nebenwirkung (nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung, GCP-V § 3 (7))

Damit handelt es sich um Nebenwirkungen, die weder in der Fachinformation noch in der Investigator´s Brochure beschrieben sind und in ihrem Auftreten sowohl unerwartet als auch

in der Ausprägung als schwerwiegend eingestuft werden (z.B. schwere Intensität, häufigeres Auftreten).

10.2 Beurteilung der Intensität

Leicht: Das unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Patienten leicht zu ertragen.

Mäßig: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Tätigkeiten.

Schwer: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten.

10.3 Beurteilung des Kausalzusammenhanges

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung des Prüfproduktes und einem AE werden folgende Definitionen verwendet:

Sicher: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt oder bei der die Arzneimittelkonzentration in Körpergewebe oder -flüssigkeit gemessen wurde, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.

Wahrscheinlich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Patienten erklärt werden kann.

Möglich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt, die aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte.

Ohne Zusammenhang: Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt besteht.

Nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

10.4 Dokumentation von AEs und SAEs

Sämtliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) sowie alle unerwünschten Ereignisse (AEs) sind zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Prüfmedikament besteht oder nicht. Die Dokumentation umfasst die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität.

Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefasst werden. Für die Dokumentation steht ein entsprechender Dokumentationsbogen im CRF zur Verfügung. SAEs werden zusätzlich auf einem gesonderten SAE-Bogen dokumentiert.

Labordaten, die außerhalb des Normbereichs liegen, sind vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu bewerten und - bei entsprechender Relevanz - ebenfalls als unerwünschtes Ereignis zu erfassen.

Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

10.5 Meldung von SAEs und von Verdachtsfällen schwerwiegender unerwarteter unerwünschter Nebenwirkungen (SUSARs)

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse müssen auf dem SAE-Meldebogen dokumentiert und unverzüglich (innerhalb eines Arbeitstages) während der Therapie und innerhalb von 5 Tagen im Follow-Up an die Studienleitung gefaxt werden.

Studienzentrale	Fax: 8445-2896
------------------------	-----------------------

Bei Todesfällen soll nach Möglichkeit eine Kopie des Autopsieberichts beigelegt werden.

Die Studienleitung beurteilt, bei welchen SAE es sich um einen SUSAR handelt und meldet diese innerhalb der gesetzlichen Fristen an die zuständige Ethikkommission sowie an die zuständige Bundesbehörde (= BfArM).

Ausnahmenregelung

Im Rahmen dieser Studie sollen die folgenden schwerwiegenden Ereignisse von der Meldepflicht ausgenommen werden:

- Eine Hospitalisierung im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (Applikation der Prüfsubstanz, Bluttransfusionen)
- Aus der Grunderkrankung oder vorausgehender Behandlung ursächliche Symptome, z. B. Progress der Lymphomerkkrankung (siehe auch 10.1) oder späte ZNS-Toxizität
- Operationen, die vor dem Studieneinschluss geplant und einberaumt worden sind.

Der Sponsor dokumentiert ausführlich alle ihm von den Prüfarzten mitgeteilten unerwünschten Ereignisse. Diese Aufzeichnungen übermittelt der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die Studie durchgeführt wird, auf Anforderung.

Der Sponsor meldet jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethikkommission, der zuständigen

Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die Studie durchgeführt wird. Weiterhin unterrichtet er alle an der Studie beteiligten Prüfärzte.

Der Sponsor übermittelt bei einem SUSAR, welches zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 7 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethikkommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die Studie durchgeführt wird, sowie allen beteiligten Prüfärzten alle für die Bewertung wichtigen Informationen und innerhalb von höchstens 8 weiteren Tagen die weiteren relevanten Informationen.

Der Sponsor unterrichtet unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Ethikkommission, die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die Studie durchgeführt wird, über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert. Hierzu gehören insbesondere:

- Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang
- Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird
- SUSARs, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat (3 Monate nach Studienende/-ausschluss)
- Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können

Personenbezogene Daten werden vor ihrer Übermittlung immer pseudonymisiert. Vor Meldung eines SUSARs wird die Blindung für diesen Patienten aufgehoben.

10.6 Schwangerschaften

Das Auftreten einer Schwangerschaft muss innerhalb von (24 h) an den Sponsor gemeldet werden. Eine schwangere Patientin wird sofort von der Studie ausgeschlossen.

Patientinnen, die während der Studie schwanger werden, sollten mindestens solange beobachtet werden, bis der Ausgang der Schwangerschaft bekannt ist.

Dies beinhaltet eine spontane oder freiwillige Beendigung, Details der Geburt, das Vorhandensein oder Fehlen von Geburtsfehlern, Missbildungen oder Komplikationen beim Neugeborenen und/oder der Mutter.

Die Dokumentation erfolgt auf dem (Schwangerschaftsberichtsbogen), der an den Sponsor gefaxt wird. Das Follow-up erfolgt auf dem gleichen Formular, innerhalb von (24h) bei

Beendigung der Schwangerschaft und innerhalb von (4 Wochen) nach Geburt.

Wird die Partnerin eines Studienteilnehmers schwanger, muss von dieser eine Einwilligungserklärung eingeholt werden, die es erlaubt, Informationen über den Ausgang der Schwangerschaft zu berichten.

10.7 Ansprechpartner und Verantwortlicher für die Meldungen

PD Dr. P. Kiewe
PD Dr. A. Korfel
Med. Klinik III – Hämatologie und Onkologie
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin
Tel: 030-8445-4096
Fax: 030-8445-2896
philipp.kiewe@charite.de
agnieszka.korfel@charite.de

10.8 Erfassung und Bewertung von Toxizitäten

Die systematische Evaluation der Toxizität erfolgt kontinuierlich (in der Regel im Rahmen der wöchentlichen Visiten) vom Beginn der Behandlung bis zur Abschlussuntersuchung.

Zur Evaluation gelten die Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (siehe Link im Anhang)

11 Dokumentation

11.1 Patienten-Dokumentationsbögen (CRF)

Nach Aufnahme eines Patienten in die Studie erhält der zuständige Prüfarzt umgehend die Prüfbögen (CRF) für diesen Patienten vom Studiensekretariat in Berlin. Alle während der Studie erhobenen Daten werden vom verantwortlichen Prüfer und/oder Personen, die zur Dokumentation berechtigt sind, zeitnah in die entsprechenden CRFs eingetragen. Die sorgfältig ausgefüllten CRF werden an das Studiensekretariat geschickt.

11.2 Prüfarztordner

Der Prüfarztordner wird von der Studienzentrale angelegt. Im Prüfarztordner werden alle essentiellen Dokumente gemäß ICH GCP Kapitel 8 im Prüfzentrum vor Ort abgelegt (siehe URL: http://www.oncocenter.de/bereiche/qualitaetsmanagement/klinische-studien/ich-gcp_deutsch.pdf). Die essentiellen Dokumente enthalten unter anderem eine Liste, in die der Prüfer alle entsprechend qualifizierten Personen einträgt, an die er wichtige prüfungsbezogene Aufgaben delegiert hat. Der Prüfer oder eine von ihm beauftragte Person

ist während der klinischen Prüfung für die Pflege und die Vollständigkeit der Prüfungsunterlagen verantwortlich. Auf Ersuchen des Monitors, Auditors, Inspektors hat der Prüfer alle geforderten prüfungsbezogenen Aufzeichnungen für den direkten Zugang zur Verfügung stellen. Eine dauerhafte Entnahme von essentiellen Dokumenten ist nicht gestattet.

11.3 Dokumentation der Studienmedikation (Drug Accountability)

Die Prüfmedikation wird nach einer bedarfsgerechten Sammelbestellung (benötigter Bedarf des Zentrums für einen Zeitraum von 3 Monaten) durch die jew. Apotheke oder den Prüfarzt von der Firma Pfizer bzw. deren Subunternehmer, der GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, angefordert und direkt an die beteiligten Apotheken ausgeliefert. Dies erfolgt beim Einschluss des ersten Patienten. Die Apotheke dokumentiert die ausgegebene und verbliebene Studienmedikation. Leere Ampullen der Prüfmedikation werden verworfen. Verbliebene Medikation nach Studienende des Patienten wird zunächst in der Apotheke gelagert und steht für weitere Studienteilnehmer zur Verfügung. Nach Abschluss der Studie wird die verbliebene Medikation an die GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH zurückgesendet.

12 Qualitätsmanagement

12.1 Überwachung des Studienablaufs und der Datenqualität

Die Studienzentrale überwacht die Rekrutierungsrate der Studie. Die Auswahlkriterien obliegen unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien den beteiligten Prüfzentren. Diese sind auch für die Einhaltung der prüfplangemäßen Behandlung, der Untersuchungstermine und Remissionsbeurteilungen verantwortlich.

12.1.1 Monitoring

Das Monitoring wird von der Studienzentrale durchgeführt.

12.2 Standardisierung und Validierung

Die Laborkontrollen im Rahmen der Studie werden im Zentrallabor der beteiligten Prüfzentren durchgeführt. Aktuelle Referenzbereichslisten sowie Zertifikate der durchgeführten Ringversuche werden im Studienordner der Studienzentrale abgelegt.

Die Remissionskriterien werden entsprechend den Vorschlägen des International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma (Abrey et al., J Clin Oncol 2005;23:5034-43) angewendet:

Komplette Remission (Complete Remission):

- Vollständiges Verschwinden sämtlicher Kontrastmittel-anreichernden Abnormalitäten im Gadolinium-verstärkten MRT.
- Steroide müssen zum Zeitpunkt der Bestimmung einer kompletten Remission mindestens seit 2 Wochen vollständig abgesetzt sein.
- Bei gleichzeitigem okulärem Befall: Kein Hinweis auf ein aktives okuläres Lymphom, definiert als Abwesenheit von Zellen im Glaskörper und Auflösung aller zuvor dokumentierten Infiltrate in der Retina oder am Nervus opticus
- Bei initial meningealem Befall: Negative Liquorzytologie

Unbestätigte komplette Remission (*unconfirmed complete remission*):

- Patient, der sämtliche Kriterien einer CR erfüllt, aber weiterhin eine Steroidtherapie benötigt
- Patienten mit kleiner aber persistierender Kontrastmittelanreicherung, bedingt durch Biopsie oder lokales Hämatom, bei denen die Differenzierung zwischen aktivem Tumorresiduum und Narbengewebe schwierig ist. Sollte während mehrerer Verlaufskontrollen keine Veränderung beobachtet wird, wird eine CR konstatiert
- Patienten mit kleiner aber persistierender Abnormalität in der ophthalmologischen Untersuchung (persistierende nicht-maligne Zellen im Glaskörper, Alteration der Retina oder des N. opticus die nicht mit Tumorgewebe vereinbar sind)

Partielle Remission (*partial remission*):

- Eine $\geq 50\%$ Verkleinerung der kontrastmittelaufnehmenden Läsion im MRT im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung
- Eine Steroidtherapie ist zur Bestimmung einer PR irrelevant
- Die ophthalmologische Untersuchung sollte eine Abnahme der Glaskörperzellularität oder des Infiltrates in der Retina bzw. des Nervus opticus zeigen.
- Die Liquoruntersuchung kann negativ sein oder (bei initialem Befall) persistierend maligner Zellen aufzeigen, sofern eine begleitende Hirnläsion um mindestens 50% regredient ist.
- Bei primär isoliertem meningealem Befall existiert die Kategorie PR nicht
- Kein Auftreten neuer Krankheitsmanifestationen

Stable disease:

- Eine geringere Veränderung der Tumormasse als bei PR definiert, die aber nicht die Kriterien eines Krankheitsprogresses erfüllt

Progress der Erkrankung (*progressive disease*):

- Eine Zunahme der kontrastmittelaufnehmenden Läsion um mehr als 25% im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung oder zum besten erreichten Ansprechen
- Progress einer okulären Manifestation, definiert durch eine Zunahme der Glaskörperzellularität oder des Infiltrates in der Retina bzw. des Nervus opticus

- Auftreten von neuen Läsionen (cerebral, okulär, leptomeningeal, systemisch) während der Therapie

Eine Kurzübersicht in Tabellenform findet sich im Anhang.

Progressionsfreies Überleben:

Wird, ausgehend von allen Patienten, bestimmt als die Zeit zwischen Studienbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod

Gesamtüberleben:

Wird, ausgehend von allen Patienten, bestimmt als die Zeit zwischen Studienbeginn und dem Tod, unabhängig von der Todesursache

Gesamtansprechrage:

Da die Therapie auf einen längeren Zeitraum ausgelegt ist (bis maximal 12 Monate bei CR) wird zur Bestimmung der Gesamtansprechrage die *best response*, d.h. der Remissionszustand mit geringster TumorgroÙe, herangezogen, unabhängig davon, ob es im weiteren Verlauf der Therapie zu einem Progress (bei SD oder PR) oder einem Rezidiv (bei CR) gekommen ist.

13 Dateneingabe und Datenmanagement

Patientenbezogenen Daten werden der Studienzentrale mitgeteilt und dort pseudonymisiert. Jeder Patient wird dabei durch eine Patientennummer, die bei der Registrierung zugewiesen werden, unverwechselbar gekennzeichnet. Die Studienzentrale führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Patientennummern mit dem vollen Patientennamen verbunden sind. Zu dieser Liste hat nur die Studienzentrale und der Monitor Zugriff. Die Originalakten können von Monitoren, Auditoren und Inspektoren eingesehen werden. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgt entsprechend dem Datenschutzgesetz.

13.1 Datenerhebung / Dokumentationsbögen

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Prüfbögen (Dokumentationsbögen / Case Report Forms), die von der Studienleitung zur Verfügung gestellt werden.

Das Original ist für die Studienzentrale bestimmt, eine Kopie verbleibt beim Prüfarzt.

Die Bögen sind mit Kugelschreiber auszufüllen, Bleistifteintragungen sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen und vom Prüfarzt mit Datum

paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Information nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren.

Die Bögen sind zeitnah von Personen die zur Dokumentation berechtigt sind (def. im sog. PersonalLog) auszufüllen, anschließend vom Prüfarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.

13.2 Datenverarbeitung

In der Studienzentrale werden die Daten per EDV erfasst. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten können nach Rücksprache mit dem Prüfarzt korrigiert bzw. ergänzt werden. Die Korrekturbelege werden zusammen mit den Prüfbogen aufbewahrt.

Am Studienende wird nach Eingabe aller Eintragungen die Datenbank geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

Für die Auswertungen wird die folgende kommerzielle Software verwendet:

SPSS 17.0

13.3 Generierung des Pseudonyms

Jedem Patienten wird beim Einschluß von der Studienzentrale eine Studiennummer, bestehend aus einer zweistelligen Nummer für das Studienzentrum, gefolgt von einer individuellen Nummer in der Reihenfolge der Rekrutierung, zugewiesen.

14 Statistische Analyse

14.1 Fallzahlschätzung und Hypothesen

Da die Datenlage beim diffusen großzelligen B-Zell Lymphom mit einer Temsirolimus Monotherapie nur begrenzt ist und für die Therapie des PZNSL keine Erfahrungen vorliegen kommt zur Fallzahlbestimmung ein modifiziertes Fleming Design zur Anwendung (Simon R, Cancer Treatment Reports 1987;71:1079-85), um auszuschließen, dass eine größere Zahl an Patienten mit einer unwirksamen Therapie behandelt werden.

Die Fehlergrenzen von alpha (Akzeptanz einer unwirksamen Therapie) und beta (Ablehnung einer hochaktiven Therapie):

$$\alpha = \beta = 0.10$$

Null-Hypothese:

$$p_0 = 0.05 \text{ (max. 5\% ORR)}$$

Alternativ-Hypothese

$$p_1 = 0.20 \text{ (mindestens 20\% ORR)}$$

Somit liegt die Patientenzahl für die erste Studienphase bei 12, die Therapie wird bei < 1 Responder verworfen.

Bei mindestens einem Responder in der ersten Studienphase werden weitere 25 Patienten

rekrutiert. Nach Abschluss dieser Phase gilt die Therapie bei < 4 Respondern als unwirksam.

14.2 Statistische Auswertung

14.2.1 Definition der Auswertungspopulation

Per-protocol-Population

- Zur Bestimmung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens
- Patienten, die die mindestens einen Therapiezyklus (4 Gaben) gemäß Prüfplan erhalten haben

Population für Sicherheitsanalyse

- alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben

14.2.2 Auswertung primärer und sekundärer Zielparameter

Primäres Zielkriterium:

Die Auswertung des primären Zielparameters erfolgt entsprechend der o.g. Remissionskriterien gemäß der unter 14.1. beschriebenen Hypothesen nach 4 Therapiegaben (erste Remissionskontrolle). Die Ansprechraten werden mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben.

Bei einer ORR (PR oder (u)CR) von mindestens 20% ($p < 0.05$) gilt die Therapie als wirksam bei PZNSL und rechtfertigt weitere Untersuchungen, beispielsweise den Einsatz zu einem früheren Zeitpunkt und in Kombination mit Chemotherapie. Dieses Kriterium ist nach dem optimierten zweistufigen Studiendesign nach Simon erfüllt, wenn mindestens 4 von 37 Patienten angesprochen haben.

Sekundäres Zielkriterium:

Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) wird ausgehend von allen Patienten bestimmt als die Zeit zwischen Studienbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod aufgrund des PZNSL. Die Angabe des PFS erfolgt als Median mit dem 95% Konfidenzintervall sowie als Kaplan-Meier-Kurve.

Für qualitative Nebenzielkriterien werden Häufigkeitsauszählungen angegeben. Quantitative Nebenzielkriterien werden durch Längenmaße (arithmetisches Mittel bzw. Median) und Streuungsmaße (Streuung bzw. unteres und oberes Quartil) beschrieben. Als graphische Darstellung werden Fehlerbalken bzw. Boxplots verwendet.

14.2.3 Auswertung der Sicherheit

Die Sicherheitsanalyse erfolgt deskriptiv unter Einschluss

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse und Laborwertveränderungen

- Anzahl der therapieassoziierten Todesfälle
- Anzahl der Toxizitätsgrade

14.2.4 Mögliche Zwischenauswertungen und Endpunkte für vorzeitigen Studienabbruch

Aufgrund der positiven Bewertung der Wirksamkeit in der ersten Studienphase erfolgt die Weiterführung der Rekrutierung bis zu insgesamt 37 Patienten unter Hinzunahme von weiteren Studienzentren.

15 Berichterstattung

15.1 Biometrischer Bericht

Die statistische Auswertung und die Erstellung des biometrischen Berichts wird durch die Studienzentrale mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (Leiter: Prof. Dr. P. Martus), durchgeführt. Alle in diesem Bericht enthaltenen Informationen sind vertraulich. Es gelten die oben aufgeführten Pseudonymisierungsverfahren und Datenschutzbestimmungen.

15.2 Abschlussbericht

Die Erstellung eines integrierten Abschlußberichtes folgt den Erfordernissen laut ICH E3: Structure and Contents of Clinical Study Reports.

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht vom Studienkoordinator bzw. Studienleiter erstellt.

Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird unterschrieben vom Studienleiter.

15.3 Publikation

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen. Die Ergebnisse der Studie sollen international publiziert werden. Über die Ko-Autorenschaft entscheidet die Studienleitung nach Berücksichtigung des konzeptuellen Beitrages sowie der aktiven Mitarbeit gemessen an der Anzahl der rekrutierten Patienten. Manuskripte dürfen erst eingereicht werden, wenn alle Autoren ihre Zustimmung zum Inhalt des Manuskripts gegeben haben. Der federführende Autor geht von der Zustimmung der Koautoren aus, wenn er nicht binnen 4 Wochen nach Verschickung des Manuskriptentwurfs von den Koautoren über Änderungswünsche informiert wird.

Die *Publikation von Ergebnissen zur Liquorpenetration von Temsirolimus* erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Grobosch (Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben, Fachbereich Klinische Toxikologie und Pharmakologie).

16 Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte

16.1 Rechtliche Voraussetzungen für die Studie

Votum der Ethikkommission (gem. AMG § 42 (1) und GCP-V § 7)

Prüfplan, Patienteninformation und Einwilligungserklärung werden der (für den Studienleiter zuständigen) Ethikkommission (Bezeichnung der Kommission) zur Begutachtung vorgelegt. Die Studie wird erst nach Erhalt des zustimmenden Votums begonnen.

Die Ethikkommission wird (vom Sponsor) über alle Änderungen im Prüfplan (gem. GCP-V § 10) und über alle Ereignisse, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Ethikkommission über alle dem Sponsor bekannt gewordene Verdachtsfälle von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Die Prüfarzte müssen bei der für sie zuständigen Ethikkommission angemeldet sein (Einreichen der Qualifikationsnachweise), bevor sie Patienten in die Studie aufnehmen. Es ist erforderlich, die Ethikkommission über Protokolländerungen (gem. GCP-V § 10) zu informieren.

Genehmigung der Bundesoberbehörde (gem. AMG § 42 (2) und GCP-V § 7)

Die Studie wird der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM, PEI) zur Genehmigung vorgelegt. Mit der Studie wird erst dann begonnen, wenn diese Genehmigung vorliegt.

Meldung bei den Landesbehörden (gem. AMG § 67)

Die Durchführung dieser Studie wird den zuständigen Behörden (für Berlin: LaGeSo) gemeldet. Der Sponsor und sämtliche Prüfarzte sind dort namentlich zu nennen

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Aufklärung der Patienten

Vor Aufnahme in die Studie wird jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt.

Einwilligung zur Studienteilnahme

Jeder Patient muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet und eigenhändig datiert.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfarzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

Probandenversicherung

Für diese vorliegende klinische Studie ist eine Versicherung (gem. AMG § 40 Absatz 1 Satz

3 Nr. 8) abgeschlossen worden.

Für die Studie besteht ab 01.07.2009 Versicherungsschutz bei HDI-Gerling, Industrie Versicherung AG, Am Schönenkamp 45 in 40599 Düsseldorf, Versicherungsschein Nr. 70-5644584-4 bis zum 31.12.2011. Der Umfang der Versicherungssumme pro Patient beträgt bis zu max. 500.000 Euro.

Datenschutz

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen (Publikationen, Zulassungsdossiers) verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden. Sie werden auch darüber aufgeklärt, dass ihre pseudonymisierten Daten im Rahmen der gesetzlichen Meldepflichten zur Arzneimittelsicherheit an die zuständigen Bundesoberbehörden, auch in Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, in denen die Studie durchgeführt wird, sowie an die zuständigen Ethikkommissionen weitergegeben werden. Patienten, die dieser Weitergabe nicht zustimmen dürfen an der Studie nicht teilnehmen.

16.2 Aufbewahrung der Daten und Zugang zu den Daten

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbogen werden in der Studienzentrale (bei Studienleitung / Sponsor) für mindestens 10 Jahre nach Abschluss der klinischen Prüfung (GCP-V § 13(10)) aufbewahrt.

Der Prüfarzt / Leiter des Prüfzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Überwachungsbehörde, Studienleitung, Studienzentrale), die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbogen und der allgemeinen Studiendokumentation (Prüfplan, Amendments) für die oben genannte Zeit auf.

Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Prüfzentren (die Prüfarzte) gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als 10 Jahre aufzubewahren.

Die Patientenidentifikationsliste muss laut Richtlinie 2001/83/EG 15 Jahre aufbewahrt werden.

16.3 Finanzierung der Studie

Die Durchführung der Studie wird von der Firma Pfizer finanziell unterstützt. Weitere Zuwendungen von Dritten zur Finanzierung der Studie liegen nicht vor.

17 Anhänge

- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- IPCG response criteria:

Response	Brain Imaging	Corticosteroid Dose	Eye Examination	CSF Cytology
CR	No contrast enhancement	None	Normal	Negative
CRu	No contrast enhancement	Any	Normal	Negative
	Minimal abnormality	Any	Minor RPE abnormality	Negative
PR	50% decrease in enhancing tumor	Irrelevant	Minor RPE abnormality	Negative
	No contrast enhancement	Irrelevant	Decrease in vitreous cells or retinal infiltrate	Persistent or suspicious
PD	25% increase in lesion	Irrelevant	Recurrent or new ocular disease	Recurrent or positive
	Any new site of disease: CNS or systemic			

Abbreviations: CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; RPE, retinal pigment epithelium; PR, partial response; PD, progressive disease

Quelle:

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al; International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:5034-43.

An:

C u s t o m e r _____
C a r e C e n t e r

Fax: 030 / 55 00 54 – 51 07 0

Pfizer Pharma GmbH
Linkstr. 10 · Postfach 610194
D- 10785 Berlin · 10922 Berlin

Bestellung von kostenloser IIR-Studienware

Studiennummer: L-Wyeth #3066K1-2258

**Studientitel: Temsirolimus monotherapy for recurrent CNS lymphoma
and investigation of the penetration of Temsirolimus into
cerebrospinal fluid**

Prüfarzt:

Patienten-Studiennummer: _____

Präparat	Anzahl Packungen
Temsirolimus (Torisel®)	

Ihre Lieferanschrift (Apotheke)

Datum, Name, Unterschrift

Stempel der Apotheke