

Anhang 1:

Auflistung der Änderungen im jetzigen Studienprotokoll gegenüber der Vorversion - aktuelle Version: 2.0 vom Januar 2003 -**1. Änderungen, die unabhängig der gutachterlichen Stellungnahme zu den GCP-Kriterien durchgeführt wurden:****Änderungen zur besseren Übersichtlichkeit und Umsetzbarkeit**

- Die Kapitel „Empfehlungen zum operativen Vorgehen“ und „Pathologie“ wurden vor die Kapitel „Therapieprotokolle für lokalisierte Stadien“, „Therapieprotokolle für Stadium IV“ und „Chemotherapie“ gestellt, um so die Stratifikation der Therapie nach lokalem Stadium und Histologie besser ableiten zu können.
- Auf Seite 11 wurde bereits zu Beginn des Protokolls eine Seite mit einer schematischen Therapieübersicht eingefügt.
- Auf Seite 53 wurde eine Tabelle eingefügt, in der die Therapiepläne AV-1, AV-2, AV3 und ‚High risk‘ schematisch erläutert sind.

Änderungen zur Sicherung der Qualitätsstandards von Diagnostik und Therapie

- Der interventionelle Einsatz von G-CSF im High Risk Protokoll wurde an die Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft angepaßt ([Ozer H et al.: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 18:3558-3585, 2000](#)). Danach sollte der Einsatz von G-CSF bei neutropenischem Fieber bzw. Infektionen auf solche Patienten beschränkt bleiben, bei denen die Granulozytenwerte unter 100/ μ l liegen und Zeichen einer schweren Infektion, wie z.B. Pneumonie, Blutdruckabfall, Multiorganversagen oder invasive Pilzinfektion vorliegen. Die Indikation wird dabei vom behandelnden Arzt unter Abwägung von Nutzen und Risiko gestellt (Seite 88 des Studienprotokolls).

Bewertung des biometrischen Konzeptes

- Eine Verschlechterung der Rate für das rezidivfreie Überleben von bis zu 10 % wird als akzeptabel angesehen, da die Kardiotoxizität nach Anthrazyklinen auch bei schon niedriger kumulativer Dosis in den meisten Publikationen zu diesem Thema höher eingeschätzt wird, als bisher vermutet wurde ([Agarwala S et al.: J Pediatr Surg 35:1786-1789, 2000](#)). Die kumulative Rate der schwersten Spätfolge (kongestives Herzversagen) nach Anthrazyklinen beim Wilms Tumor liegt bei 4.4 % nach 20 Jahren ([Green DM et al.: J Clin Oncol 19:1926-1934, 2001](#)). Hinzu kommen alle leichteren klinischen und subklinischen Formen der Kardiomyopathie, die deutlich über 10 % liegen. Dieser Abschnitt wurde auf Seite 106 (letzter Abschnitt Kapitel 11.2) eingefügt.

Änderungen der Therapie

- Lediglich bei der Intensivierung der präoperativen Therapie bei bilateralen Tumoren erfolgte eine Therapieänderung. Doxorubicin wird nur noch alle 4 Wochen und nicht mehr alle 2 Wochen appliziert. Siehe auch Bemerkungen zu Patienten mit einem bilateralen Tumor in diesem Rundschreiben. Weitere Änderungen der Therapie fanden nicht statt.

2. Änderungen, die sich aus der gutachterlichen Stellungnahme zu den GCP-Kriterien ergeben :

- Eine Unterschriftenseite wurde eingefügt (Seite VIII)
- Im Studienprotokoll wurde auf Seite 17 das Kapitel 3.7 mit folgendem Text eingefügt:
Innerhalb der Studie werden die GCP-Grundsätze der ICH, die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der letzten revidierten Fassung von 2000 Edinburgh, Schottland sowie die nationalen gesetzlichen Bestimmungen eingehalten.
- Die Auswahlkriterien zur Durchführung der Randomisation wurden entsprechend im Protokoll unter Kapitel 3.3 aufgenommen
- Im Anhang 5 wurden Ablaufschemata für initiale Diagnostik, Verlaufsdiagnostik und Dokumentation während und nach Therapie eingefügt.
- Im Kapitel 13.6 wurde der folgende Absatz auf Seite 121 eingefügt:
Patienten, die nicht randomisiert werden, erhalten als „Soll-Arm“ die bisherige Standardtherapie mit Doxorubicin (AVD). Falls der Patient oder die Eltern das Randomisationsergebnis ablehnen, wird die tatsächlich durchgeführte Therapie ebenfalls dokumentiert. Die Auswertung erfolgt auch für diese Patienten nach Intention to treat.
- Remissionskriterien wurden definiert und sind in Kapitel 11.10 aufgeführt.
- In der Therapieoptimierungsstudie werden nur SAE erfasst. Aus diesem Grund wurde der Titel des Erhebungsbogens F8b in „Serious Adverse Events“ geändert. Da keine grundsätzlich neuen Therapieelemente in dieser Therapieoptimierungsstudie zum Einsatz kommen und die Toxizität der einzelnen Therapieelemente durch die vorangegangenen Studien gut bekannt sind, wird auf die Erfassung der Toxizitätsgrade 1 und 2 entsprechend den ‚Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (NCI)‘ bewusst verzichtet.
- Der Erhebungsbogen F8a ist zur Dokumentation auch der kardialen Spättoxizität geeignet. Im Protokoll wurde dies im Kapitel 13.5.2 neu aufgenommen und festgelegt.
- Das Kapitel 11.9 "Auswertung der Toxizitätsdaten" wurde eingefügt:
Akute Toxizität und Spätfolgen der Erkrankung werden über die Dokumentationsbögen F8a, F8b und F9 erfasst. Die Auswertung erfolgt deskriptiv für Protokoll- und Beobachtungspatienten und wird getrennt für Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt. Konfidenzintervalle werden soweit es sinnvoll ist berechnet.
Im Kollektiv der Randomisationspatienten wird die akute Kardiotoxizität vergleichend für beide Randomisationszweige mit einer logistischen Regression analysiert. Dies gilt für alle auf dem Dokumentationsbogen F8a aufgeführten Parameter. Alle randomisierten Patienten werden in diese Analyse einbezogen und entsprechend einer 'intention-to-treat' Analyse ausgewertet. Alle Patienten die vorzeitig und unabhängig vom Grund von der Randomisation ausgeschlossen wurden, werden in die Analyse einbezogen.
Analysen der ITT Population nach der Therapie, die sie erhalten haben, werden nur am Ende der Studienlaufzeit durchgeführt, um die Sicherheit der Ergebnisse zu untermauern.
Um kardiale Spätfolgen zu erfassen, wird 5, 10 und 15 Jahre nach Ende der Patientenrekrutierung eine weitere Analyse der Kardiotoxizität durchgeführt. Hierbei

werden nur klinische Daten und kardiale Funktionsparameter berücksichtigt, die mit dem Bogen F8a zu diesen Zeitpunkten erneut erfasst werden.

- Der letzte Absatz in Kapitel 11.5 wurde geändert:
Analysen des per-Protokoll-Kollektivs nach der Therapie, die sie erhalten haben, werden nur am Ende der Studienlaufzeit durchgeführt. Hierdurch soll die Sicherheit der Ergebnisse untermauert werden. Das per-Protokoll-Kollektiv umfasst alle Patienten der ITT Population, die nach Protokoll behandelt wurden. Eine Therapie nach Protokoll liegt dann vor, wenn mindestens 80 % der kumulativen Dosen der einzelnen verordneten Zytostatika appliziert wurden, keine anderen Zytostatika verabreicht wurden und die Therapie nicht um mehr als 6 Wochen verlängert wurde.
- Im ITT-Kollektiv besteht nach Randomisation keine Therapieoption mehr. Auf dem Bogen F7b soll jedoch festgehalten werden, ob der Patient auch die Soll-Therapie erhalten hat. Alle randomisierten Patienten werden in diese Analyse einbezogen und entsprechend der Behandlung, wie sie randomisiert wurden, ausgewertet ('intention-to-treat' Analyse (ITT)). Bei den Zwischenanalysen wird nur nach 'intention to treat' getestet. Analysen der ITT Population nach der Therapie, die sie erhalten haben, werden nur am Ende der Studienlaufzeit durchgeführt, um die Sicherheit der Ergebnisse zu untermauern.
- Es wurde das Kapitel 13.8 Studienmonitoring eingefügt:
„Ein Studienmonitoring in den Zentren ist nicht vorgesehen. Durch den Studienkoordinator wird ein zentrales Studienmonitoring durchgeführt. Dieser nimmt z.B. bei unklaren oder widersprüchlichen Angaben im Ersterhebungsbogen mit den behandelnden Ärzten vor Ort Kontakt auf. Der Studienkoordinator kontrolliert ebenfalls die Verlaufsdocumentation auf Plausibilität und Richtigkeit.
Ein „Data Monitoring Committee“ (DMC) wurde konstituiert (Kapitel 13.9)
Für jeden Studienpatienten wird in der Studienzentrale eine Akte angelegt, in der alle Informationen zu dem betreffenden Patienten abgeheftet werden. Diese werden wie die Originalunterlagen in der Klinik den gesetzlichen Vorschriften entsprechend mindestens 15 Jahre sicher aufbewahrt.“
- Der Satz, dass die Referenzradiologie auch Grundlage des Ethikvotums ist wurde im Kapitel 4.10 folgend geändert: „Diese Qualitätskontrolle ist im Antrag zum Ethikvotums besonders hervorgehoben und dient der Qualitätssicherung.“
- In Kapitel 3.1 wurde folgender Satz eingefügt: „... und das Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Weitergabe persönlicher Daten muss unmittelbar eingeholt werden“
- In Kapitel 3.3 wurde folgender Satz eingefügt: „Das Einverständnis muss spätestens 2 Wochen nach der Operation vorliegen und ist mit der Einwilligung zur Teilnahme an der Begleitstudie zur Kardiotoxizität zu verbinden.“
- Die aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki vom Oktober 2000 wurde im Anhang 7 beigefügt.
- Ins Studienprotokoll wurde das Kapitel 13.5.3 Hinweise zum Ausfüllen der Erhebungsbögen aufgenommen:
„Die Bögen sind mit Tinte oder 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 Informationen nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren. Die Bögen sind zeitnah auszufüllen und anschließend vom Prüfarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.“

- Das Formblatt Aufklärungsgespräch wurde in Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme geändert. Es wurde der Hinweis auf das vorhandene Ethikvotum aufgenommen, sowie die Angabe der Kontaktpersonen mit Telefonnummer für weitergehende Fragen. Auf der Einwilligungserklärung sind separat datierte Felder für Unterschriften von Arzt, Patient/Sorgeberechtigtem und Zeugen aufgeführt.
- Der SAE-Bogen F8b wurde geändert. Er enthält jetzt die Aufforderung zur Erfassung der bis zum Ereignis gegebenen Therapie auf den entsprechenden Dokumentationsbögen mit den detaillierten Angaben zu evtl. Protokollabweichungen. Die Erfassung der getroffenen Maßnahmen ist auf dem F8b Bogen möglich.