



# Cooperative Osteosarkomstudiengruppe **COSS**

E UROPEAN  
O STEOSARCOMA  
I NTERGROUP



**EURAMOS 1**  
ISRCTN67613327  
EudraCT no. 2004-000242-20  
Deutsches Krebsstudienregister no. 377

A randomized trial of the  
European and American Osteosarcoma Study Group  
to optimize treatment strategies for resectable  
osteosarcoma based on histological response to  
pre-operative chemotherapy

Clinical trial protocol  
Version: 1.0  
Date: 30 September 2004

# Kontakt bei Notfällen

## COSS Studienzentrale

Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

– Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –

D-48129 Münster

Tel.: ++49 (0)251 83 52424 (Studienzentrale)

Tel.: ++49 (0)251 83 48002 (Pforte)

Tel.: ++49 (0)251 83 47742 (Abteilungssekretariat)

*bei Notfällen außerhalb der Dienstzeit:*

Tel.: ++49 (0)251 83 47706 (Station 17A)

*(nach dem Onkologischen Hintergrund fragen)*

Fax: +49 (0)251 83 56489

E-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

## 1. General Information

### 1.1. Important Note

This document describes a randomized trial for resectable osteosarcoma and provides information about the procedures for entering patients into it. It is not intended for use as an aide-memoire or guide for the treatment of other patients; every care was taken in its drafting but corrections or amendments may be necessary. These will be circulated to known investigators in the trial, but centers entering patients for the first time are advised to contact their appropriate Trials Center (see below and section 1.5) to confirm the correctness of the protocol, and to obtain the necessary authorization to enter patients into the trial. Participants are required to maintain confidentiality regarding the contents of this protocol. No part of this protocol may be reproduced or circulated without prior authorization by the appropriate Chief Investigator. Responsibility for the administration of the protocol treatments lies with the participants. Before entering patients into the trial, investigators must ensure that the study protocol has received ethical committee clearance. Please note that this trial is a collaboration between American and European trial groups; for consistency, American spellings are used throughout the protocol.

This protocol was developed using the Masterprotocol of the Deutsche Krebsgesellschaft e.V. and the Deutsche Krebshilfe e.V., versions 05/05/01 and 05/22/03.

### 1.2. Contact Numbers for Registration and Randomization

**Trials Center (COG)**  
**COG Operations Center**  
 440 E. Huntington Drive, Suite 300  
 Arcadia, CA 91006  
 USA  
 Tel: +1 626 241 1559  
 Fax: +1 626 445 4334  
 E-mail:  
 sconway@childrensoncologygroup.org  
 mkrailo@childrensoncologygroup.org

**Trials Center (COSS)**  
**COSS Studienzentrale**  
 Universitätsklinikum Münster  
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –  
 D-48129 Münster, Germany  
 Tel: +49 (0)251 83 52424  
 Fax: +49 (0)251 83 56489  
 E-mail: coss@uni-muenster.de

**Trials Center (SSG)**  
**SSG Secretariat**  
**Regional Tumor Registry**  
**Lund University Hospital**  
 Tel: +46 46 17 75 55  
 Fax: +46 46 18 81 43  
 E-mail: evy.nilsson@cancerepid.lu.se  
 08.00-16.30 Monday to Friday

**Trials Center (EOI)**  
**MRC Clinical Trials Unit**  
 Tel: + 44 (0)20 7670 4777  
 09.00 - 17.00 (UK)  
 10.00 - 18.00 (Belgium/Netherlands)  
 Monday to Friday

### 1.3. Fax Number for SAE Reporting

**EURAMOS Intergroup Safety Desk**  
 Koordinierungszentrum für Klinische Studien  
 (KKS) Münster  
 Fax: +49 (0)251 83 57112

## 1.4. Chief Investigators

### Chief Investigator (COG)

Dr Neyssa Marina  
 Stanford University Medical Center  
 300 Pasteur Drive, Room G313  
 Stanford,  
 CA 94305-5208, USA  
 Tel: +1 650 723 5535  
 Fax: +1 650 723 5231  
 E-mail: neyssa.marina@stanford.edu

### Chief Investigator (COSS)

Dr Stefan Bielack  
 COSS-Studienzentrale  
 Universitätsklinikum Münster  
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
 Jugendmedizin,  
 – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie –  
 D-48129 Münster, Germany  
 Tel: +49 (0)251 83 52424  
 Fax: +49 (0)251 83 56489  
 E-mail: coss@uni-muenster.de

### Chief Investigator (SSG)

Dr Sigbjørn Smeland  
 Department of Medical Oncology  
 The Norwegian Radium Hospital  
 Ullernchausseen 70  
 Montebello  
 N-0310 Oslo, Norway  
 Tel: +47 22 93 40 00  
 Fax: +47 22 52 55 59  
 E-mail: sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no

### Chief Investigator (EOI)

Dr Jeremy Whelan  
 Meyerstein Institute of Oncology  
 The Middlesex Hospital  
 UCL Hospitals NHS Trust  
 Mortimer Street  
 London W1T 3AA, UK  
 Tel: +44 (0)20 7380 9346  
 Fax: +44 (0)20 7436 0160  
 E-mail: jeremy.whelan@uclh.org

## 1.5. Trial Management Group Chair

Dr Mark Bernstein  
 Hospital Ste Justine  
 3175 Chemin Cote Ste Catherine  
 Montreal, Quebec H3T 1C5  
 Canada  
 Tel: +1 (514) 345 4931 x 2771  
 Fax: +1 (514) 345 4792  
 E-mail: bernstm@MAGELLAN.Umontreal.CA

## 1.6. Participating Trials Centers

### Trials Center (COG)

COG Operations Center  
 440 E. Huntington Drive, Suite 300  
 Arcadia, CA 91006  
 USA  
 Tel: +1 626 445 4334  
 Fax: +1 626 447 7450  
 E-mail: tparis@childrensoncologygroup.org  
 mkailo@childrensoncologygroup.org

### Trials Center (COSS)

Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS  
 Studienzentrale  
 Universitätsklinikum Münster  
 Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
 Albert-Schweitzer Str. 33  
 D 48129 Münster, Germany  
 Tel: +49 (0)251 83 52424  
 Fax: +49 (0)251 83 56489  
 E-mail: coss@uni-muenster.de

### Trials Center (SSG)

Scandinavian Sarcoma Group Secretariat  
 Regional Tumor Registry  
 Lund University Hospital  
 SE-221 85 Lund, Sweden  
 Tel: +46 46 17 75 55  
 Fax: +46 46 18 81 43  
 E-mail: evy.nilsson@cancerepid.lu.se

### Trials Center (EOI)

MRC Clinical Trials Unit  
 Cancer Division  
 222 Euston Road  
 London NW1 2DA, UK  
 Tel: +44 (0) 7670 4700  
 Fax: +44 (0) 7670 4818  
 E-mail: euramos1@ctu.mrc.ac.uk

## 1.7. EURAMOS Coordinating Centers

### Coordinating Data Center

MRC Clinical Trials Unit  
 Cancer Division  
 222 Euston Road  
 London NW1 2DA  
 UK  
 Tel: +44 (0) 7670 4700  
 Fax: +44 (0) 7670 4818  
 E-mail: [euramos1@ctu.mrc.ac.uk](mailto:euramos1@ctu.mrc.ac.uk)

### Coordinating Center for Quality Matters

Koordinierungszentrum für Klinische  
 Studien (KKS) Münster  
 Universitätsklinikum Münster  
 Hittorfstrasse 17  
 48129 Münster, Germany  
 Tel: +49 (0) 251 83 57110  
 Fax: +49 (0) 251 83 57112  
 E-mail: [kks@uni-muenster.de](mailto:kks@uni-muenster.de)

## 1.8. Trial Center Staff

### COG Trials Center Staff, US

Research Coordinator:	Susan Conway	+1 626 241 1559	<a href="mailto:sconway@childrensoncologygroup.org">sconway@childrensoncologygroup.org</a>
Protocol Coordinator:	Celeste Sabinske	+1 626 241 1578	<a href="mailto:csabinske@childrensoncologygroup.org">csabinske@childrensoncologygroup.org</a>
Statistician:	Mark Kralio	+1 626 241 1529	<a href="mailto:mkralio@childrensoncologygroup.org">mkralio@childrensoncologygroup.org</a>

### COSS Studienzentrale Staff, Germany

Study Assistant	Jenny Potratz	+49 (0)251 83 52424	<a href="mailto:potratzj@uni-muenster.de">potratzj@uni-muenster.de</a>
Study Assistant	Jan-Nicolas Machatschek	+49 (0)251 83 52424	<a href="mailto:jnm@uni-muenster.de">jnm@uni-muenster.de</a>
Data Manager:	Matthias Kevric	+49 (0)251 83 52424	<a href="mailto:kevric@uni-muenster.de">kevric@uni-muenster.de</a>
Statistician:	Achim Heinecke	+49 (0)251 83 55264	<a href="mailto:heineck@uni-muenster.de">heineck@uni-muenster.de</a>

### MRC Clinical Trials Unit Staff, UK (EOI)

Trial Manager:	Anne Holliday	+44 (0)20 7670 4747	<a href="mailto:ath@ctu.mrc.ac.uk">ath@ctu.mrc.ac.uk</a>
Senior Trial Manager:	Barbara Uscinska	+44 (0)20 7670 4785	<a href="mailto:bu@ctu.mrc.ac.uk">bu@ctu.mrc.ac.uk</a>
Statistician:	Matthew Sydes	+44 (0)20 7670 4798	<a href="mailto:ms@ctu.mrc.ac.uk">ms@ctu.mrc.ac.uk</a>

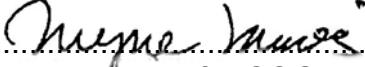
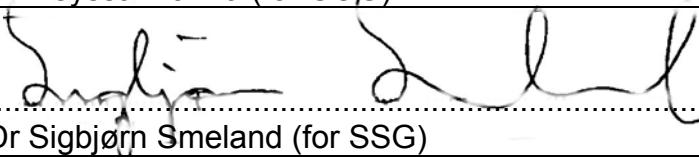
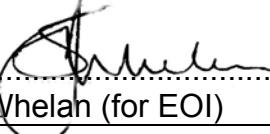
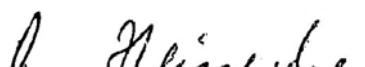
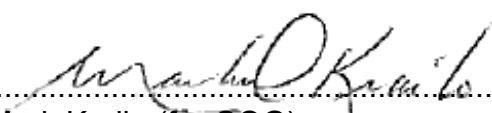
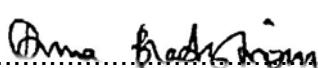
### SSG Trials Center Staff, Sweden

Data Manager:	Evy Nilsson	+ 46 46 17 75 55	<a href="mailto:evy.nilsson@cancerepid.lu.se">evy.nilsson@cancerepid.lu.se</a>
Statistician:	Harald Anderson	+ 46 46 17 75 61	<a href="mailto:harald.anderson@cancerepid.lu.se">harald.anderson@cancerepid.lu.se</a>
	Anna Bladström	+ 46 46 17 75 56	<a href="mailto:anna.bladstrom@skane.se">anna.bladstrom@skane.se</a>
Data Manager	Thor Alvegard	+ 46 46 17 75 60	<a href="mailto:thor.alvegard@cancerepid.lu.se">thor.alvegard@cancerepid.lu.se</a>
Supervisor:			

## 1.9. Committee Membership

Committee membership for each participating group, and the constitution and remit of the Trial Management Group (TMG), Trial Steering Committee (TSC) and Independent Data Monitoring Committee (IDMC) are listed in Appendix A.1.

### 1.10. Signature Page

<b>Chief Investigators</b>	
<b>Date</b>	<b>Signature</b>
September 30, 2004	 Dr Stefan Bielack (for COSS)
October 4, 2004	 Dr Neyssa Marina (for COG)
October 4, 2004	 Dr Sigbjørn Smeland (for SSG)
October 4, 2004	 Dr Jeremy Whelch (for EOI)
October 4, 2004	 Dr Mark Bernstein (TMG Chair)
<b>Data center representatives</b>	
<b>Date</b>	<b>Signature</b>
October 5, 2004	 Achim Heinecke (for COSS)
October 12, 2004	 Mark Kralo (for COG)
October 4, 2004	 Anna Bladström (for SSG)
October 7, 2004	 Mahesh Parmar (for MRC)

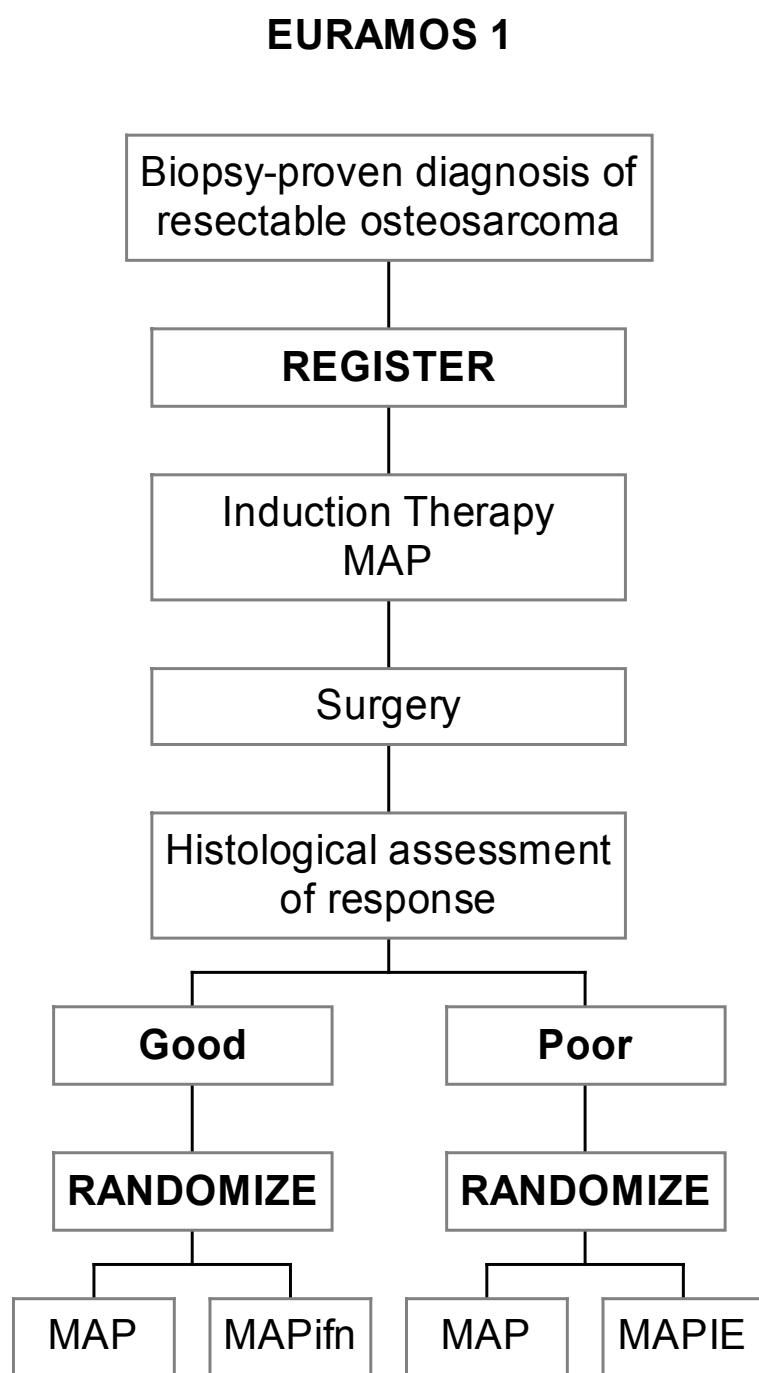
## 1.11. Summary

### 1.11.1. Summary

EURAMOS 1 is a joint protocol of four of the world's leading multi-institutional osteosarcoma groups: the North American Children's Oncology Group (COG), the German-Austrian-Swiss Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), the European Osteosarcoma Intergroup (EOI) and the Scandinavian Sarcoma Group (SSG). The collaboration's main aim is to optimize the treatment of patients suffering from osteosarcoma. The EURAMOS 1 trial is open for all patients with resectable high-grade osteosarcoma of the limbs or axial skeleton, whether the tumor is localized or primarily metastatic, who are considered suitable for neo-adjuvant chemotherapy. The trial takes into account the strong prognostic value of tumor response to preoperative chemotherapy and divides patients accordingly. All patients registered will receive a standard three-drug induction regimen consisting of two cycles of cisplatin and doxorubicin along with four cycles of methotrexate (**MAP**). After recovery from chemotherapy, patients then proceed to surgical resection. Post-operative therapy is determined by the histological response of the tumor. Good responders (< 10% viable tumor) will be randomized to continue with **MAP**, or receive pegylated interferon  $\alpha$ -2b as maintenance therapy after MAP (**MAPifn**). Poor responders ( $\geq 10\%$  viable tumor) will be randomized to continue with **MAP** or to receive the same regimen with the addition of ifosfamide and etoposide (**MAPIE**). Event-free survival is the primary endpoint.

### 1.11.2. Zusammenfassung (German)

EURAMOS 1 ist ein von vier der weltweit führenden multizentrischen Osteosarkomgruppen (COG, COSS, EOI, SSG) gemeinsam durchgeführtes Projekt. Hauptziel der Zusammenarbeit ist die Optimierung der Therapie bei Patienten mit Osteosarkomen. EURAMOS 1 ist offen für alle Patienten mit operablen Osteosarkomen der Extremitäten oder des Körperstamms, ob lokalisiert oder primär metastatisch, bei denen keine Kontraindikation gegen die geplante neo-adjuvante Chemotherapie vorliegt. Das Behandlungskonzept berücksichtigt die hohe prognostische Aussagekraft des Tumoransprechens auf die präoperative Chemotherapie und stratifiziert die postoperative Chemotherapie dementsprechend. Alle registrierten Patienten erhalten initial eine Standard-Induktionstherapie mit drei Medikamenten, die präoperativ aus zwei Zyklen Cisplatin/Doxorubicin und vier Zyklen Methotrexat besteht (**MAP**). Nach ausreichender Erholung von den Nebenwirkungen dieser Therapie erfolgt die Operation des Primärtumors. Die Zusammenstellung der postoperativen Therapie hängt vom histologischen Ansprechen des Tumors ab. Bei Patienten mit gutem Tumoransprechen (< 10% vitaler Resttumor) wird zwischen einer Therapiefortsetzung mit **MAP** und einer Therapiefortsetzung mit **MAP** plus Erhaltungstherapie mit Interferon- $\alpha$  (**MAPifn**) randomisiert. Bei Patienten mit schlechtem Tumoransprechen ( $\geq 10\%$  vitaler Resttumor) wird zwischen einer Therapiefortsetzung mit **MAP** und einer Salvage-therapie aus MAP plus Ifosfamid/Etoposid (**MAPIE**) randomisiert. Primärer Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben.

**1.12. Flow Chart**

**1.13. Contents**

<b>1. General Information .....</b>	<b>2</b>
1.1. Important Note .....	3
1.2. Contact Numbers for Registration and Randomization.....	3
1.3. Fax Number for SAE Reporting .....	3
1.4. Chief Investigators .....	4
1.5. Trial Management Group Chair .....	4
1.6. Participating Trials Centers.....	4
1.7. EURAMOS Coordinating Centers.....	5
1.8. Trial Center Staff.....	5
1.9. Committee Membership.....	5
1.10. Signature Page .....	6
1.11. Summary.....	7
1.12. Flow Chart .....	8
1.13. Contents .....	9
<b>2. Introduction.....</b>	<b>12</b>
2.1. Background.....	12
2.2. Rationale for common trial .....	12
2.3. History of participating groups .....	13
2.4. Rationale for EURAMOS 1 .....	14
2.5. Metastatic, axial and secondary osteosarcoma .....	16
2.6. Quality of life .....	17
2.7. Potential toxicities .....	17
<b>3. Objectives .....</b>	<b>18</b>
3.1. Primary objectives.....	18
3.2. Secondary objectives.....	19
<b>4. Trial Design .....</b>	<b>19</b>
4.1. Trial Type .....	19
4.2. Trial Organization .....	19
<b>5. Participating Researchers/Institutions .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Patient Selection Criteria .....</b>	<b>22</b>
6.1. Registration.....	22
6.2. Randomization .....	23
<b>7. Patient Entry and Randomization .....</b>	<b>23</b>
7.1. Registration.....	23
7.2. Randomization .....	23

<b>8. Assessment and Procedures .....</b>	<b>24</b>
8.1. Key Timepoints .....	24
8.2. Assessment before start of treatment.....	24
8.3. Assessment during treatment.....	25
8.4. After treatment .....	26
8.5. Technical Guidance on Imaging studies.....	27
8.6. Quality of Life.....	27
<b>9. Trial Medication and Treatment Plan .....</b>	<b>28</b>
9.1. Chemotherapy .....	28
9.1.8.1. Course name: AP .....	33
9.1.8.2. Course name: M .....	35
9.1.8.3. Course name: IE .....	38
9.1.8.4. Course name: Ai.....	41
9.1.8.5. Course name: A .....	45
9.1.8.6. Course name: ifn .....	47
9.2. Surgery .....	50
9.3. Radiotherapy .....	53
9.4. Treatment of Relapsed Disease .....	53
<b>10. Trial Pathology.....</b>	<b>53</b>
10.1. Biopsy .....	53
10.2. Resection/amputation .....	54
10.3. Procedure for Quantitation.....	55
<b>11. Withdrawal of patients from protocol treatment.....</b>	<b>56</b>
<b>12. Determination of Efficacy.....</b>	<b>56</b>
12.1. Timing .....	56
12.2. Methods .....	56
12.3. Quantification of Disease Status.....	56
12.4. Continuity of methods .....	57
12.5. Evaluation Criteria/Remission Criteria .....	57
<b>13. Determination of Safety.....</b>	<b>57</b>
13.1. Adverse Event.....	57
13.2. Adverse Reaction (AR) .....	57
13.3. Unexpected Adverse Reaction .....	57
13.4. Serious Adverse Event or Reaction .....	58
13.5. Serious Adverse Event and Reaction Reporting.....	59
13.6. Late effects of chemotherapy.....	59
13.7. Systematic evaluation of organ toxicity .....	59
<b>14. Duration of the Trial.....</b>	<b>61</b>

<b>15. Statistical Methods .....</b>	<b>61</b>
15.1. Endpoints .....	61
15.2. Sample Size .....	61
15.3. Sample size for patients with localized disease .....	62
15.4. Intended Analysis .....	62
15.5. Interim Analyses .....	62
<b>16. Data Management .....</b>	<b>64</b>
16.1. Patient Identification .....	64
16.2. Data Collection/Case Report Forms .....	64
16.3. Data Processing .....	64
16.4. Archiving of Trial Documents .....	65
<b>17. Quality Assurance .....</b>	<b>65</b>
17.1. Introduction .....	65
17.2. Data Consistency.....	66
17.3. Review of Trial Quality Indicators .....	66
17.4. Monitoring .....	67
17.5. Reference Panels .....	67
<b>18. Ethical Background .....</b>	<b>68</b>
18.1. Declaration of Helsinki .....	68
18.2. Ethical Approval .....	68
18.3. Patient Information.....	69
18.4. Informed consent .....	69
18.5. Data Management, Storage and Transmission .....	70
18.6. Consent into surgery and radiotherapy.....	70
18.7. Withdrawal from the trial .....	70
<b>19. Legal and Administrative Guidelines .....</b>	<b>70</b>
19.1. Good Clinical Practice (GCP) .....	70
19.2. Legal background (National and International Regulations).....	70
19.3. Insurance .....	71
19.4. Finance .....	71
19.5. Compliance with the protocol.....	72
19.6. Protocol-Amendments .....	73
<b>20. Publication policy .....</b>	<b>73</b>
20.1. Final report.....	73
20.2. Publication .....	73
<b>21. Glossary and Abbreviations .....</b>	<b>75</b>
<b>22. References.....</b>	<b>77</b>

## 2. Introduction

### 2.1. Background

Osteosarcoma is the commonest bone tumor in children and adolescents. The most frequent primary sites are the distal femur and proximal tibia, and 15-20% of patients have clinically detectable metastases at the time of diagnosis. The outcome for patients with osteosarcoma was poor before the use of effective chemotherapy, with 2-year overall survival in the range of 15-20%. The administration of multi-agent chemotherapy has dramatically improved the outcome for these patients. Most current series report 3-year disease-free survival rates of 60-70% following the administration of pre-operative multi-agent chemotherapy followed by surgical resection and continuation of chemotherapy post-operatively.

The most active chemotherapeutic agents for osteosarcoma are cisplatin, doxorubicin and methotrexate. In recent years, ifosfamide, usually in combination with etoposide, has also shown activity in this disease. In osteosarcoma, it is possible to assess response to pre-operative chemotherapy via examination of the resected tumor specimen. It is known that patients who achieve a good histological response to pre-operative chemotherapy, defined as < 10% viable tumor, experience considerably better survival than those who have a poor response ( $\geq 10\%$  viable tumor). Five-year survival for good responders is in the region of 75-80%, compared to 45-55% for poor responders (Bielack et al, 2002; Whelan et al, 2000).

### 2.2. Rationale for common trial

This protocol represents a collaboration between four major research groups in osteosarcoma: the North American Children's Oncology Group (COG), the German-Austrian-Swiss Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), the European Osteosarcoma Intergroup (EOI) and the Scandinavian Sarcoma Group (SSG). The most recent results of the studies undertaken by the four groups are detailed in section 2.3. They are similar - and it is evident that further improvements will depend on refinements of therapy whose impact will be assessable only in large patient groups, or by the use of biologically based therapeutic developments, which may require refinements of traditional clinical investigative methods.

As a result, each group has agreed on the merits of trying to conduct an intergroup randomized trial. The power of such collaboration is the ability to conduct large trials with rapid accrual which would allow investigation of new agents to be undertaken quickly and effectively. In acknowledgement of the difficulties that face the establishment of a new collaboration such as this, and with the knowledge that there is no new chemotherapy agent immediately available for trial, it has been agreed that a first trial should be relatively simple. We are, therefore, undertaking a randomized trial with widely inclusive eligibility criteria which will address the question of whether chemotherapy should be changed on the basis of histological response to pre-operative chemotherapy.

Behind these developments lies a considerable degree of pragmatism and an acceptance for each group that there will need to be areas of constructive compromise to make such a collaboration work. The reward from the successful establishment of such a major collaboration will derive in the first place from closer international communication between experts, from parallel biological studies and the innovative trials that may follow.

The World Health Organization has proclaimed the current decade 2000-2010 the "Bone and Joint Decade", to improve the health-related quality of life for people with musculoskeletal disorders throughout the world. One of the aims is to advance understanding of musculoskeletal disorders through research to improve prevention and treatment. Forty-four national governments have endorsed the Bone and Joint Decade, including ten of the European countries represented in the EURAMOS-collaboration (Austria, Belgium, Denmark, Finland, Germany, Hungary, The Netherlands, Sweden, Switzerland, United Kingdom) as well as Canada and the United States. In his endorsement speech for the Bone and Joint Decade, UN Secretary General Kofi Annan said, "There are effective ways to prevent and treat these disabling disorders, but we must act now". This is what the EURAMOS collaborators are aiming to do.

### **2.3. History of participating groups**

The North American Children's Oncology Group (COG) was formed by the merger of the Children's Cancer Group (CCG), National Wilm's Tumor Study Group (NWTSG), Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), and the Pediatric Oncology Group (POG) in 2000. COG recently reported the results of INT 0133, a  $2 \times 2$  factorial design trial examining the addition of ifosfamide and muramyl tripeptide (MTP), a biological agent, to a control regimen of methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP). Preliminary results of INT 0133 indicate that although neither treatment offers an event-free survival benefit when added to MAP individually, there is a synergistic effect when ifosfamide and MTP are administered together (Meyers et al, 2001). However, it is felt that ifosfamide was administered sub-optimally in the trial, and MTP has not been made commercially available. Thus, COG still considers MAP to be the most suitable standard chemotherapy regimen in this disease.

The Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), consisting of centers in Germany, Austria and Switzerland, has performed a series of studies since 1977 incorporating multi-agent chemotherapy and surgical resection. Neoadjuvant chemotherapy was first incorporated into trial COSS-80, which turned out to be the first multi-institutional study to confirm the close correlation between histological response to preoperative treatment and the development of metastatic disease (Winkler et al, 1984). The follow-up study, COSS-82, failed to demonstrate a salvage effect for aggressive postoperative chemotherapy in patients who – in an effort to spare them from the drugs most likely to cause late effects – had received a 'mild', low-toxicity pre-operative regimen devoid of doxorubicin and cisplatin (Winkler et al, 1988).

The best results from COSS were achieved with the use of methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide, with a 10-year survival of 71% (Fuchs et al, 1998). This trial also evaluated the use of intra-arterial cisplatin and found no benefit compared to intravenous administration (Winkler et al, 1990). More recently, COSS has reduced chemotherapy associated late effects by altering doxorubicin and cisplatin administration to continuous infusions. Neither resulted in a measurable reduction of efficacy (Bielack et al, 1999a). An attempt to abbreviate chemotherapy for presumed good prognostic patients in the current trial, COSS-96, had to be abandoned prematurely because of an unexpectedly high number of relapses.

Based on 1702 patients entered into COSS trials until 1998, it was concluded that incomplete surgery was the most important negative prognostic indicator, followed by poor

response, primary metastases, and axial location (Bielack et al, 2002), as well as tumor size in those patients where it could be evaluated (Bieling et al, 1996; Bielack et al, 2002).

For the last twenty years, UK and mainland European centers have participated in trials under the auspices of the European Osteosarcoma Intergroup (EOI) consisting of the National Cancer Research Institute (NCRI) Sarcoma Clinical Studies Group, the Soft Tissue and Bone Sarcoma Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC), the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). The cornerstone of EOI trials has been a two-drug regimen consisting of six cycles of cisplatin and doxorubicin. Two randomized trials conducted by EOI during the 1980s and 1990s have demonstrated that this regimen is not inferior to more complex schedules incorporating methotrexate (Bramwell et al, 1992; Souhami et al, 1997). EOI have recently concluded the BO06 trial comparing the two-drug regimen with the same regimen intensified under G-CSF cover. Preliminary results have shown that intensifying treatment in this manner does not improve progression-free or overall survival (Lewis and Nooij, 2003).

Despite the fact that it has never been shown to be inferior to other treatments for osteosarcoma in a randomized setting, many clinicians in EOI are uneasy about continuing to base therapy on the two-drug regimen. This is because other groups in Europe and the US have reported superior results using regimens including other agents such as methotrexate and ifosfamide (Bacci et al, 1998; Fuchs et al, 1998; Meyers et al, 1998).

The Scandinavian Sarcoma Group (SSG) comprises the Scandinavian countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden) with a population of about 25 million people. Since 1979, SSG has performed three non-randomized neo-adjuvant chemotherapy trials for high-grade osteosarcoma localized to the extremities. The first, SSG II, was based on the Memorial Sloan Kettering's T-10 protocol and included high-dose methotrexate and doxorubicin in the pre-operative chemotherapy regimen. 17% of the patients obtained a good histologic response and the difference in outcome between good and poor responders was 28% (Sæter et al 1991). The second osteosarcoma trial (SSG VIII) utilized a three-drug combination of methotrexate, doxorubicin and cisplatin. The 5-year projected overall survival was 74%, which represented an improvement of 9% compared to the SSG II study (Smeland et al, 2003a). With a relatively low dose of ifosfamide ( $4.5 \text{ g/m}^2$ ) the combination of ifosfamide and etoposide failed to improve outcome for poor histologic responders and the data did not support the strategy used with discontinuation and exchange of all drugs used pre-operatively in the salvage regimen. The following trial, the first joint Italian/Scandinavian study (ISG/SSG I), was undertaken to explore the benefit of adding high-dose ifosfamide ( $15 \text{ g/m}^2$ ) to the induction therapy. Preliminary analyses suggest that this attempt with maximum dose-intensity of conventional chemotherapy does not improve outcome compared to previous trials (Smeland et al, 2003b).

## **2.4. Rationale for EURAMOS 1**

The aim of EURAMOS 1 is to investigate whether it is feasible to improve outcome for both good and poor responders through the addition of extra agents into the post-operative treatment schedule. The control arm for this trial will be the MAP regimen which served as the control arm of INT 0133. Poor responders will be randomized between MAP and the MAPIE regimen: MAP with the addition of ifosfamide and etoposide. Good responders will

be randomized between MAP and MAPifn, consisting of MAP followed by maintenance therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b.

A POG study incorporating ifosfamide with standard multi-agent chemotherapy and surgical resection for patients with clinically detectable metastases at diagnosis resulted in 5-year event-free survival (EFS) of 47% (Harris et al, 1998). In addition, the EFS for patients treated by COSS investigators is superior when ifosfamide is incorporated into the standard three-drug regimen with a 10-year survival of 71% (Fuchs et al, 1998; Winkler et al, 1990). Although INT-0133 suggested that the addition of ifosfamide to standard multi-agent therapy did not improve outcome, the results were complicated by the interaction between ifosfamide and MTP. However, careful evaluation of the INT-0133 study reveals that ifosfamide was administered at a lower dose than that given for the treatment of patients with metastatic osteosarcoma (Harris et al, 1998; Goorin et al, 2002), and some of those studies have suggested the presence of a dose-response with more favorable responses at ifosfamide dosages  $> 11 \text{ g/m}^2$ . Furthermore, a recent trial from POG incorporating high-dose ifosfamide and etoposide into the standard three-drug regimen for patients with metastatic osteosarcoma reported a response rate of 62% and a 2-year EFS of 45% (Goorin et al, 2002). In addition, a previous non-randomized Italian trial reported that the addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for patients with a poor histological response resulted in a similar outcome to that reported for patients with a good histological response (Bacci et al, 1993). This would suggest that the combination of ifosfamide and etoposide has significant activity and might improve the outcome for patients with a poor histological response. However, there is considerable difficulty interpreting these data since variations exist in patient selection and the dose of ifosfamide.

Thus, although a few studies have evaluated the role of altering post-operative therapy in poor histological responders, the role of high-dose ifosfamide and etoposide in this setting has not been investigated in a large controlled trial. It is important to determine in a randomized trial whether this drug combination improves the outcome for patients with poor histological response since the combination has significant activity in metastatic osteosarcoma. This trial randomizes patients who have had a poor histological response to pre-operative chemotherapy to post-operative therapy with either the standard three-drug regimen, MAP, or the three drugs plus ifosfamide and etoposide, MAPIE. COG has previously performed a pilot study adding this combination to the standard three-drug regimen and it is well tolerated (Mark Bernstein, personal communication).

Preliminary analysis of INT-0133 reveals that 45% of patients had a good histological response (< 10% viable tumor) to pre-operative therapy and these patients have a 3-year EFS of 75%. The additional toxicity of the ifosfamide and etoposide combination may be hard to justify in this group to further improve their outcome.

The rationale for using pegylated interferon  $\alpha$ -2b is to maintain remission in a significant proportion of patients who have previously had a good response to chemotherapy. Interest in the value of this agent in osteosarcoma has continued since the *in vitro* effects of interferon- $\alpha$  on osteosarcoma cells were demonstrated more than twenty years ago. Observations since have consistently supported the growth inhibiting effect on osteosarcoma both in cell lines and animal models (Strander and Einhorn, 1977; Brosjo et al, 1985; Bauer HC et al, 1987).

As yet, interferon- $\alpha$  has not been widely tested in clinical trials in osteosarcoma though its role as maintenance treatment in other tumors has been extensively studied (Allen et al, 2001; Bjorkstrand et al, 2001). Most information comes from a Scandinavian series where 64 consecutive patients were treated with interferon- $\alpha$  as single adjuvant to surgery. 69% of patients remained in complete remission during the treatment period 1985 to 1990 (Strander et al, 1995). A pegylated preparation of interferon- $\alpha$  with an extended half-life offers particular advantages, less frequent administration and higher dose delivery (Bukowski et al, 2002). The tolerability of this preparation has now been demonstrated and there is additional extensive data of the tolerability of interferon- $\alpha$  in children treated for chronic hepatitis (Bunn et al, 2000; Wozniakowska-Gesicka et al, 2001).

## **2.5. Metastatic, axial and secondary osteosarcoma**

Most osteosarcoma studies have exclusively focused on patients with *de novo*, localized extremity disease, thereby neglecting a significant proportion of the total patient population, namely those with axial primaries, primary metastatic disease, or secondary osteosarcomas. Altogether, they make up approximately 15 to 20% of all osteosarcoma patients. This restriction was mainly based on the belief that the latter patients have a poor prognosis regardless of therapeutic interventions, so that their inclusion into randomized trials might obscure differences between chemotherapy regimens. Recent analyses, however, have convincingly demonstrated that a significant proportion of these patients may well be cured, provided a complete surgical remission is achieved, and that the poor outlook so often associated with these situations is restricted to inoperable disease.

A recent trial has shown that the prognosis of patients with localized axial osteosarcoma in whom surgery achieved effective local control is comparable to that for patients with extremity tumors (Bielack et al, 1995). 53 patients with localized axial primaries and complete surgery had a 5-year survival rate of 53%, compared to 4% in 42 patients with inoperable localized axial disease (Flege et al, 2001). For patients with metastases at diagnosis, the 5-year survival rate was 49% (95% Confidence Interval 39%-59%) in 96 patients in whom a complete surgical remission was achieved, while it was only 4% (95% Confidence Interval 2%-6%) in 110 others (Kager et al, 2003). As for osteosarcoma arising as a second malignancy, including those arising after therapeutic irradiation, two European groups have been able to demonstrate cure rates similar to those seen in primary osteosarcoma if they arose in resectable locations (Bielack et al, 1999b; Tabone et al, 1999). Additionally, although there is no randomized evidence, early-phase trials suggest that ifosfamide and etoposide may be useful in the treatment of metastatic osteosarcoma (Gentet et al, 1997; Michelagnoli et al, 1999; Goorin et al, 2002).

In conclusion, there is good evidence that axial, primary metastatic, and secondary osteosarcomas can be cured if they are resectable, i.e. a complete surgical remission of all affected sites can be obtained. Patients with metastatic disease will be separately stratified and randomized. There is no reason to believe that their inclusion into randomized trials would obscure the assessment of survival endpoints. This will offer the opportunity to learn more about less commonly reported aspects of osteosarcoma. The EURAMOS investigators have, therefore, decided that all patients with resectable osteosarcoma should be eligible for participation in the trial, regardless of tumor site, primary metastatic status, or history of a previous malignancy. In order to avoid interference of prior therapies with protocol chemotherapy, of the latter, only those who had not received chemotherapy for their previous cancer will be eligible. Some trial groups may have their own protocol for

metastatic patients, participating clinicians should check with the relevant Trials Center before registering patients.

## **2.6. Quality of life**

Quality of life (QL) will be assessed in EURAMOS 1 using self- and parent-assessed questionnaires. The main objective of QL assessment is to determine the impact on QL in both the short- and long-term for two groups of patients: for poor responders, the impact of the addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy; and for good responders, the addition of maintenance therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b. Describing and comparing the impact of these regimens on QL will lead to a better understanding, from the patients' perspective, of the nature of treatment related side-effects, both short- and long-term. These data will help define future treatment options for these patients.

The medical late effects of therapy have been studied extensively in children (Bhatia et al, 2003) and young adults while the impact of these late effects on the QL of the patients has been less studied, particularly in patients with osteosarcoma (Hudson et al, 1998; Nicholson et al, 1992; Postma et al, 1992; Weddington et al, 1991). Survivors of osteosarcoma are particularly vulnerable to medical late effects because of the intensity of their treatment (surgery and chemotherapy) and this may lead to a more significant impact on QL.

Additionally, the assessment of QL within EURAMOS 1 will allow more global concerns to be addressed, for example whether QL is affected by surgical factors, patient maturity (emotional and physical) and other characteristics such as gender and site of primary tumor (Nagarajan et al, 2002).

## **2.7. Potential toxicities**

Treatment of osteosarcoma is associated with both short and long-term toxicities from chemotherapy as well as functional disability as a consequence of skeletal reconstruction necessary after resection of the primary tumor. The toxicity profile of the standard chemotherapy in this protocol is well known but additional toxicities, particularly renal and neurological, may be anticipated with the salvage chemotherapy (MAPIE) as well as for patients treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2b. Criteria for dose adjustment for all agents are set out in this protocol which allow a uniform approach to drug adjustment while preserving dose and schedule wherever possible. Major toxicities will be reported as serious adverse events (SAE) and circulated to investigators according to good clinical practice (GCP).

In addition to myelosuppression which is largely ameliorated by G-CSF, ifosfamide can cause renal damage – both glomerular and tubular – which appears to be at least in part dose-related. Encephalopathy is also more common at higher doses. Using higher doses than proposed in this protocol, Goorin et al reported profound myelosuppression as the principal toxicity when the combination of ifosfamide ( $17.5 \text{ g/m}^2$ ) and etoposide ( $500 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$ ) were given pre-operatively to patients with osteosarcoma. When continued post-operatively at  $12 \text{ g/m}^2/\text{cycle}$ , additional extra-medullary toxicities such as electrolyte disturbance and Fanconi syndrome affected only a small proportion of patients (Goorin et al, 2002).

In a subsequent COG pilot study using this combination at the doses proposed in this study, toxicity has been limited allowing the delivery of planned chemotherapy (COG Meeting Book Report). As expected, severe toxicity was mostly hematological in spite of G-CSF support. Grade 3-4 neutropenia occurred in 67-90% of all courses; while about 20-30% were complicated by febrile neutropenia; up to 25% of all courses were complicated by infection with or without neutropenia. Non-hematologic toxicities were uncommon and included grade 3-4 hypokalemia in 8-17% of all courses, while grade 3-4 hypophosphatemia occurred in 3-14%. Neurotoxicity was very rare and was only reported in 2% of courses; while grade 3-4 renal dysfunction was reported in up to 1.5% of courses. In the Italian/Scandinavian ISG/SSG 1 study high-dose ifosfamide ( $15 \text{ g/m}^2$ ) was combined with high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin as first line treatment. The scheduled treatment was feasible with a mean dose delivery of 92%. The hematological toxicity after high-dose ifosfamide was considerable and grade 4 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 79% and 33% of all courses, respectively. Grade 2-4 neuro- or nephrotoxicity were rare and reported for 5% and 2.5 % of the patients respectively.

The toxicities commonly associated with pegylated interferon  $\alpha$ -2b include flu-like symptoms, fatigue, anorexia, fever and mood disturbances. Myelosuppression and abnormalities of liver function may also occur. These are manageable with appropriate supportive measures and dose modification. Treatment can be sustained for many months in the majority of patients. PEGylated interferon preparations have the advantage of once weekly administration and are well tolerated even at the higher dose exposure arising from the prolonged half-life. At a reported maximum tolerated dose of  $6 \mu\text{g/kg/week}$  (equivalent to approximately 180 mIU/week of pegylated interferon  $\alpha$ -2b) the most common side effects were mild to moderate fatigue, anorexia and rigors. Grade 3/4 toxicities were uncommon and appeared to be dose-related. In this same study, 29 patients were eligible for treatment for up to one year of whom 15 discontinued due to progressive disease, 6 because of toxicity including 3 treated at  $7.5 \mu\text{g/kg/week}$ , and 8 completed treatment for 12 months. Again, toxicity appeared dose-related for those treated for more prolonged periods (Bukowski et al, 2002). For this study, the selection of a dose escalation schema and a low maximum dose should ensure that most patients will receive both a tolerable and clinically valuable dose.

### **3. Objectives**

#### **3.1. Primary objectives**

- In a randomized trial, to examine whether the addition of ifosfamide and etoposide (IE) to post-operative chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and methotrexate improves event-free survival for patients with resectable osteosarcoma and a poor histological response to 10 weeks of pre-operative chemotherapy.
- In a randomized trial, to examine whether the addition of pegylated interferon  $\alpha$ -2b (ifn) as maintenance therapy after post-operative chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and methotrexate improves event-free survival for patients with resectable osteosarcoma and a good histological response to 10 weeks of pre-operative chemotherapy.

### **3.2. Secondary objectives**

- To investigate whether the addition of IE to post-operative therapy for poor responders, and the addition of ifn as maintenance therapy for good responders, leads to an improvement in the following outcomes:
  - Overall survival
  - Short-term toxicity
  - Long-term toxicity
  - Quality of life
- To investigate whether the addition of IE to post-operative therapy for poor responders, and the addition of ifn as maintenance therapy for good responders, leads to an improvement in event-free and overall survival in patients with localized osteosarcoma at entry.
- To investigate whether biological or clinical correlates to histological response and outcome can be identified.
- To establish whether this international cooperation in clinical trials for osteosarcoma is feasible.
- To examine the outcome of the entire cohort of patients.

## **4. Trial Design**

### **4.1. Trial Type**

EURAMOS 1 is a phase III, open-label, randomized controlled trial of parallel groups with the intention of optimizing therapy for patients with osteosarcoma.

### **4.2. Trial Organization**

#### **4.2.1. Size of the trial**

The target for EURAMOS 1 is to randomize 1260 patients: 567 good responders and 693 poor responders. It is anticipated that 1400 patients will need to be registered to achieve this.

#### **4.2.2 Time Schedule**

The date of activation for this trial is 15 December 2004. The recruitment period is expected to last for 4 years. The analysis of the primary endpoint, event-free survival, is scheduled to commence two years after the trial closes to accrual.

#### **4.2.3. Feasibility of Recruitment**

EURAMOS 1 is a collaboration of four of the leading worldwide groups involved in clinical research in osteosarcoma: COG, COSS, EOI and SSG. Each of these groups has considerable experience in conducting large, multi-center studies in the disease.

Based on experience in previous trials, the four participating groups expect to randomize 400 patients per year in total. Thus, accrual is expected to take 4 years.

Anticipated accrual per year, based on recent trial experience, is shown below:

	<b><i>Anticipated accrual/year</i></b>
COG	170
COSS	120
EOI	100
SSG	30

#### **4.2.4. Registration and Randomization Principles**

Patients will be registered according to the practice of each group (see Appendix B.3). Registration and commencement of chemotherapy must take place within 30 days of diagnostic biopsy.

Surgery will be performed after 10 weeks of pre-operative chemotherapy. Once histological response to pre-operative chemotherapy has been evaluated, patients will be randomized by contacting the relevant trials center. Randomization must be performed within 35 days from date of definitive surgery. Treatment will be allocated using permuted blocks, stratified by group, site of primary tumor and presence of metastases. Registration and randomization for each group will be conducted by that group's Trials Center. Randomization procedures will be the same for each group.

Patients will be required to give informed consent twice: at registration and randomization. At randomization, the reference pathologist's assessment of histological response should be obtained whenever possible. However, if this is not obtained within 35 days of surgery, the local pathologist's assessment should be reported.

#### **4.2.5 Ancillary Studies**

Parallel biological studies will be performed in selected groups for this trial. Blood and tumor DNA will be collected and will be used to try and identify factors that influence response to therapy and its side effects, and potentially also susceptibility to the disease. Information from these studies may be used to develop improved treatment stratification and novel therapeutic approaches (see Appendix A.9).

## 5. Participating Researchers/Institutions

This trial has been approved by four major research groups in osteosarcoma: COG, COSS, EOI and SSG (see above, section 1.5). Any center treating osteosarcoma within Europe and North America, that has been accredited by the appropriate research group, may participate in this trial. Each Trials Center will have responsibility for the accreditation of institutions wishing to participate.

Participating investigators/centers must fulfill a set of basic criteria and witness this by signature of the EURAMOS 1 Commitment Form (see Appendix B.2). Criteria that are common to all groups are:

- Accreditation with one of the participating groups according to the rules set forth by that group
- Ethical approval to participate in the trial according to their national and, for European centers, European rules and regulations
- Identification of a principal investigator responsible for the institution's participation in EURAMOS 1 who fulfills the legal requirements for investigators in biomedical research of the country in which the institution is situated
- Local infrastructure sufficient to guarantee that the investigations and treatment measures required by the protocol can be performed without undue delay
- Local infrastructure sufficient to guarantee follow-up
- Willingness to allow monitoring (source data verification)
- Willingness to comply with the protocol in all aspects of patient care, specimen handling and data management, as witnessed by signature(s) on the commitment form (Appendix B.2)
- Familiarity with the chemotherapy agents under investigation, and the standard of supportive care required for these patients

## 6. Patient Selection Criteria

### 6.1. Registration

Patients must fulfill the following criteria for registration into the trial:

1. Histological evidence of high grade osteosarcoma of the extremity or axial skeleton including those arising as second malignancies
2. Resectable disease (defined as disease that is amenable or may become amenable to complete and potentially curative resection. Referral to a recognized specialist center may be appropriate)
3. Age  $\leq$  40 years at date of diagnostic biopsy
4. Registration within 30 days of diagnostic biopsy
5. Start chemotherapy within 30 days of diagnostic biopsy
6. Neutrophils  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  (or WBC  $\geq 3 \times 10^9/L$  if neutrophils are not available) and platelet count  $\geq 100 \times 10^9/L$
7. Glomerular Filtration Rate  $\geq 70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
8. Serum bilirubin  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
9. Sufficient cardiac function to receive anthracyclines: SF  $\geq 28\%$  or EF  $\geq 50\%$
10. Adequate performance status (Karnofsky score  $\geq 60$  or WHO  $\leq 2$  for patients (age  $\geq 16$ ), Lansky score  $\geq 60$  (age  $< 16$ ). Patients whose performance status is adversely affected by a pathologic fracture but who are able to undergo treatment are eligible (see Appendix A.2 for details)
11. Patient fit to undergo protocol treatment and follow-up
12. Written informed consent

Exclusion criteria are as follows:

1. Unresectable disease, primary or metastatic or both
2. Low grade osteosarcoma
3. Juxtacortical (periosteal, parosteal) osteosarcoma
4. Craniofacial osteosarcoma
5. Any previous treatment for osteosarcoma
6. Any previous chemotherapy for any disease
7. Any other medical condition precluding treatment with protocol chemotherapy (for example HIV, psychiatric disorder etc)
8. Pregnant or lactating women

Metastatic disease is defined in section 8.2.3.

## 6.2. Randomization

Patients must fulfill the following criteria for randomization into the trial:

1. Assessment of histological response in primary tumor within 35 days of definitive surgery (assessment by reference pathologist where possible)
2. Exactly two courses of cisplatin and doxorubicin must have been administered before surgery
3. At least two courses and no more than six courses of methotrexate must have been administered before surgery
4. Recovery from prior therapy allowing administration of chemotherapy as detailed in the protocol
5. No progression of metastatic disease or new metastatic disease
6. Macroscopically complete surgical resection of the primary tumor
7. In patients with metastatic disease, complete removal of all metastases or complete removal planned and deemed feasible
8. Age  $\geq 5$  for patients with good response
9. Essential data collection will be provided (entry form, pre-operative chemotherapy forms, surgery and pathology report)
10. Written consent to undergo randomization

## 7. Patient Entry and Randomization

### 7.1. Registration

Patients should be registered by contacting the appropriate Trials Center as soon as consent is obtained. Contact details for each Trials Center are given in the inside cover of the protocol, the registration form is in Appendix FORMS. Registration should take place within 30 days of biopsy according to group practice (see Appendix B.3).

### 7.2. Randomization

Randomization should occur as soon as histological response has been verified, according to the criteria defined in Section 6.2. Patients should be randomized by contacting the appropriate Trials Center. Concealment of allocation is guaranteed as all treatment allocation is undertaken at the relevant Trials Center. Treatment will be allocated using permuted blocks with appropriate stratification. Patients should be immediately informed which treatment they will be receiving. A letter confirming allocated treatment will follow within 7 days of randomization.

## 8. Assessment and Procedures

### 8.1. Key Timepoints

Registration	According to group practice (see Appendix B.3)
Surgery for primary tumor	Week 11
Re-starting chemotherapy after surgery	Week 12 or as soon as recovery allows
Randomization	Week 12-16 when histology available
Surgery for metastases	Week 11 to 20 (see section 9.2.2.5), preferably before non-MTX chemotherapy

### 8.2. Assessment before start of treatment

#### 8.2.1. Basic patient information

1. Height, weight and surface area
2. Karnofsky or WHO performance status (patients  $\geq 16$  years) or Lansky play scale (patients  $< 16$  years) (See Appendix A.2)
3. Menstrual history and pregnancy test if indicated

#### 8.2.2. Disease assessment (primary tumor)

1. Plain radiograph in two planes
2. MRI of primary site, including, at least, entire involved bone and adjacent joints.

Other baseline investigations (dynamic bone scans, dynamic MRI, PET scans etc) may be carried out and used for pre-operative assessment of response (see Appendix B.9).

#### 8.2.3. Disease assessment (metastases)

1. Chest X-ray
2. CT scan thorax
3. Radionuclide scan of skeleton with X-rays or MRI scans of affected areas

Definition of lung metastases: minimum criteria determined by spiral CT scanning are 3 or more lesions, which are  $\geq 5$  mm in maximum diameter or a single lesion  $\geq 1$  cm. These patients will be classified as having "certain" pulmonary metastases. Scans of patients registered as having metastatic disease with fewer or smaller lesions will be classified as "possible" metastatic disease and may be called for central review (see Appendix B.9).

Definition of bone metastases: must include confirmation of bone scintigraphy or plain radiograph abnormalities either by MRI scan or biopsy or both.

#### **8.2.4. Recommended baseline assessment of organ function**

1. Full blood count and differential white count
2. Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
3. Coagulation profile
4. Urinanalysis (dip stick) for blood, protein and glucose
5. Urine phosphate and creatinine
6. Measurement of glomerular filtration rate (GFR) either by estimation (see Appendix A.3 for suggested formulae) or direct measurement
7. Left ventricular ejection fraction or fractional shortening (echocardiogram or radionuclide scan)
8. Audiometry

Sperm storage is recommended for male patients of reproductive age.

#### **8.3. Assessment during treatment**

##### **8.3.1. Prior to each course of chemotherapy**

See section 9

##### **8.3.2. Assessment prior to surgery**

1. MRI of primary site
2. X-ray of primary tumor
3. Chest X-ray or chest CT scan
4. Appropriate imaging of known metastatic disease

##### **8.3.3. Assessment during post-operative chemotherapy**

1. Chest X-ray every 2 months
2. X-ray of primary site every 4 months

##### **8.3.4. After last cycle of chemotherapy**

1. Full blood count and differential white count
2. Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
3. Measurement of glomerular filtration rate (GFR) either by estimation (see Appendix A.3 for suggested formulae) or direct measurement (e.g. by radionuclide determination)
4. Measurement of renal tubular function (optional) e.g. Tubular phosphate reabsorption  $T_{mP}/GFR$  (see Appendix A.3)
5. CT scan thorax (preferred) or chest X-ray
6. Appropriate imaging of former primary tumor site
7. Audiogram

## 8.4. After treatment

### 8.4.1. Disease-related follow-up after completion of chemotherapy

#### 8.4.1.1. Follow-up schedule

Participating institutions will follow all patients indefinitely for relapse and survival, regardless of protocol violation. The following are minimum guidelines for timing of follow-up visits *from diagnostic biopsy* to ensure consistency in the detection of relapse or progression. The date of relapse will be defined as the date on which evidence of relapse is confirmed, whether radiologically or clinically. For the purposes of the study, patients will be followed-up for a minimum of five years after the end of the trial.

- **Clinic visits after end of chemotherapy**

Years 1-2	every 6 weeks-3 months
Years 3-4	every 2-4 months
Years 5-10	every 6 months
Thereafter	every 6-12 months according to local practice

- **Investigations at follow-up visits**

1. Physical examination at each visit
2. Chest X-ray at each visit
3. X-ray of the primary tumor site every 4 months until the end of year 4

Chest CT scan is optional, but should always be performed if chest X-ray shows metastasis or is inconclusive.

Bone scan and plain X-ray should be performed on clinical suspicion of bone metastases; if inconclusive, supplement with CT and/or MRI.

If relapse is detected at any site, a complete diagnostic investigation (chest CT scan, bone scan, imaging of primary tumor site) must be undertaken. Refer to Appendix B.09. for an overview over scheduled imaging studies.

### 8.4.2. Toxicity/Late – Effects Related Follow-Up

Multimodal therapy of osteosarcoma may be associated with permanent alterations of cardiac, renal, auditory, reproductive function, orthopedic problems and other late effects including secondary malignancies. Appropriate additional investigations must therefore be performed in order to ensure optimal patient care. Some of the cooperating groups recommend or require participation in national or international Late Effects Follow Up programs. Late effects of chemotherapy will be documented for EURAMOS 1, and will include cardiac toxicity, renal toxicity and ototoxicity.

For EURAMOS 1 the following investigations should be performed annually during follow-up and toxicity reported for a minimum of five years:

- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Left ventricular ejection fraction or fractional shortening (echocardiogram or radionuclide scan)

## **8.5. Technical Guidance on Imaging studies**

All imaging studies should be performed in a manner to ensure optimal quality. Refer to guidelines of competent national and international organizations for guidance. Some groups may chose to give detailed recommendations about the way in which particular imaging studies should be performed. If so, these are found in Appendix B.9. These recommendations are not mandatory parts of the protocol, but may assist to obtain optimal images.

## **8.6. Quality of Life**

Quality of life (QL) data will be collected for all randomized patients in EURAMOS 1 via self- and parent-administered questionnaires as appropriate. The main objective of QL assessment within this clinical trial is to determine the impact on QL of the addition of IE to chemotherapy for poor responders and the addition of maintenance therapy with ifn for good responders. Describing and comparing the impact of the these regimens on QL will lead to a better understanding, from the patients' perspective, of the nature of treatment related side-effects, both short- and long-term. These data will help define future treatment options for these patients.

For patients aged 16 and over, QL will be assessed using the EORTC QLQ-C30 questionnaire (Aaronson et al, 1993; Fayers et al, 1995). For patients aged 15 and under, there is no pediatric QL measure that has been validated in all participating countries. Thus, QL for patients aged 15 and under will be assessed using either the generic PedsQL questionnaire (Varni et al, 2002), or the PEDQOL questionnaire (Calaminus et al, 2000), according to group practice.

The initial QL assessment will take place in protocol week 5, as early as the end of the second M course but before the second AP course. Assessments will then take place at 3 months after definitive surgery to primary tumor and at 18 months and 3 years after commencement of protocol therapy. Full details of QL administration are contained in Appendix A.8.

## 9. Trial Medication and Treatment Plan

### 9.1. Chemotherapy

#### 9.1.1. Agents used

The following agents will be used as part of osteosarcoma treatment according to EURAMOS 1:

- **Doxorubicin**  
(Adriamycin) NSC #123127
- **Cisplatin**  
(Cis-diaminedichloroplatinum II, CDDP, Platinol) NSC #119875
- **Methotrexate**  
(MTX, amethopterin) NSC #000740
- **Ifosfamide**  
(IFX, IFOS, IFO) NSC #109724
- **Etoposide**  
(VP-16, VePesid) NSC #141540
- **Pegylated interferon  $\alpha$ -2b**  
(Peg-Intron) NSC # 720033

#### 9.1.2. Agent Availability

Doxorubicin, methotrexate, cisplatin, ifosfamide, and etoposide preparations from various manufacturers are commercially available in all countries participating in EURAMOS 1. Most of the preparations which are commercially available include osteosarcoma or sarcoma among the indications for which they were licensed. The agents will be obtained from the (hospital) pharmacies of the investigators' institutions according to local practice. The choice of the specific preparation which is to be given to a particular patient is left at the discretion of the treating physician and the protocol does not include recommendations to use or not use the preparations of specific manufacturers. The chosen supplier's recommendations regarding storage, stability, dilution, incompatibilities, and measures of caution should be followed (see appropriate package inserts and Appendix A.5 for further information).

Pegylated interferon  $\alpha$ -2b (Peg-Intron) will be supplied for this trial by Schering-Plough Research Institute (SPRI). Contact information for individual Schering-Plough country operations and request of supply is included in Appendix B.5. Drug will be supplied as follows.

#### Identification of Product and Packaging:

- Supply type: Open-label drug supply
- Product Identity: Pegylated interferon  $\alpha$ -2b (Peg-Intron / SCH 054031)
- Supplied by Schering Corporation in single use vials containing a lable dose strength of 50  $\mu$ g or 100 $\mu$ g of Peg-Intron
- Kit Configuration: Peg-Intron supply is delivered in boxes containing 6 vials per box.

### **9.1.3. Labeling**

Peg-Intron Powder for Injection is supplied for this study by SPRI and will be labeled with the following information:

- Product Identity: Pegylated interferon  $\alpha$ -2b (Peg-Intron / SCH 054031)
- Vials of dose strength of 50 $\mu$ g or 100 $\mu$ g PEG-Intron
- Lot and/or packaging/shipment request (PSR) number
- Study number: "EURAMOS 1"
- Appropriate storage conditions
- The appropriate investigational use statement
- Will contain a caution statement in compliance with local requirement
- SPRI Identification

As only licensed chemotherapy agents are used, there will be no trial-specific labeling of the chemotherapy medication in addition to the labels of the commercial products.

### **9.1.4. Side effects**

The known side effects of the agents which are to be used as part of protocol therapy are specified in Appendix A.5. Investigators are requested to refer to the package inserts for additional information.

### **9.1.5. Medical Emergencies associated with trial medication**

Investigators should refer to the detailed information given in section 9.1, Appendix A.5, the chemotherapy administration sheets (Appendix B.6) and to the appropriate package insert for information about the handling of emergencies which might arise in connection with trial medication, such as anaphylaxis, extravasation, acute methotrexate intoxication, or accidental overdose. Investigators are requested to contact the appropriate Trials Center for assistance in case of such emergencies.

### **9.1.6. Drug Accountability**

Peg-Intron is an investigational agent in this setting, it will require appropriate drug accountability according to ICH-GCP.

As all chemotherapy agents are licensed in the countries in which the trial will be performed, drug accountability measures for chemotherapy agents as required for clinical trials with unlicensed experimental agents will not be necessary.

## 9.1.7. Treatment Regimen

### 9.1.7.1. Definition of abbreviations used

- A (DOX) Doxorubicin (Adriamycin) 37.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 (Σ 75 mg/m<sup>2</sup>)
- E (ETO) Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 (Σ 500 mg/m<sup>2</sup>)
- P (DDP) Cisplatin 120 mg/m<sup>2</sup>/course (Σ 120 mg/m<sup>2</sup>)
- I (IFO14 g) Ifosfamide 14 g 2800 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 (Σ 14000 mg/m<sup>2</sup>)
- i (IFO9 g) Ifosfamide 9 g 3000 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 (Σ 9000 mg/m<sup>2</sup>)
- M (MTX) Methotrexate 12000 mg/m<sup>2</sup>  
*with leucovorin (folinic acid) rescue* (Σ 12000 mg/m<sup>2</sup>)
- ifn (IFNα) Pegylated interferon α-2b 0.5-1.0 µg/kg s.c. once weekly  
*(Peg-Intron)*

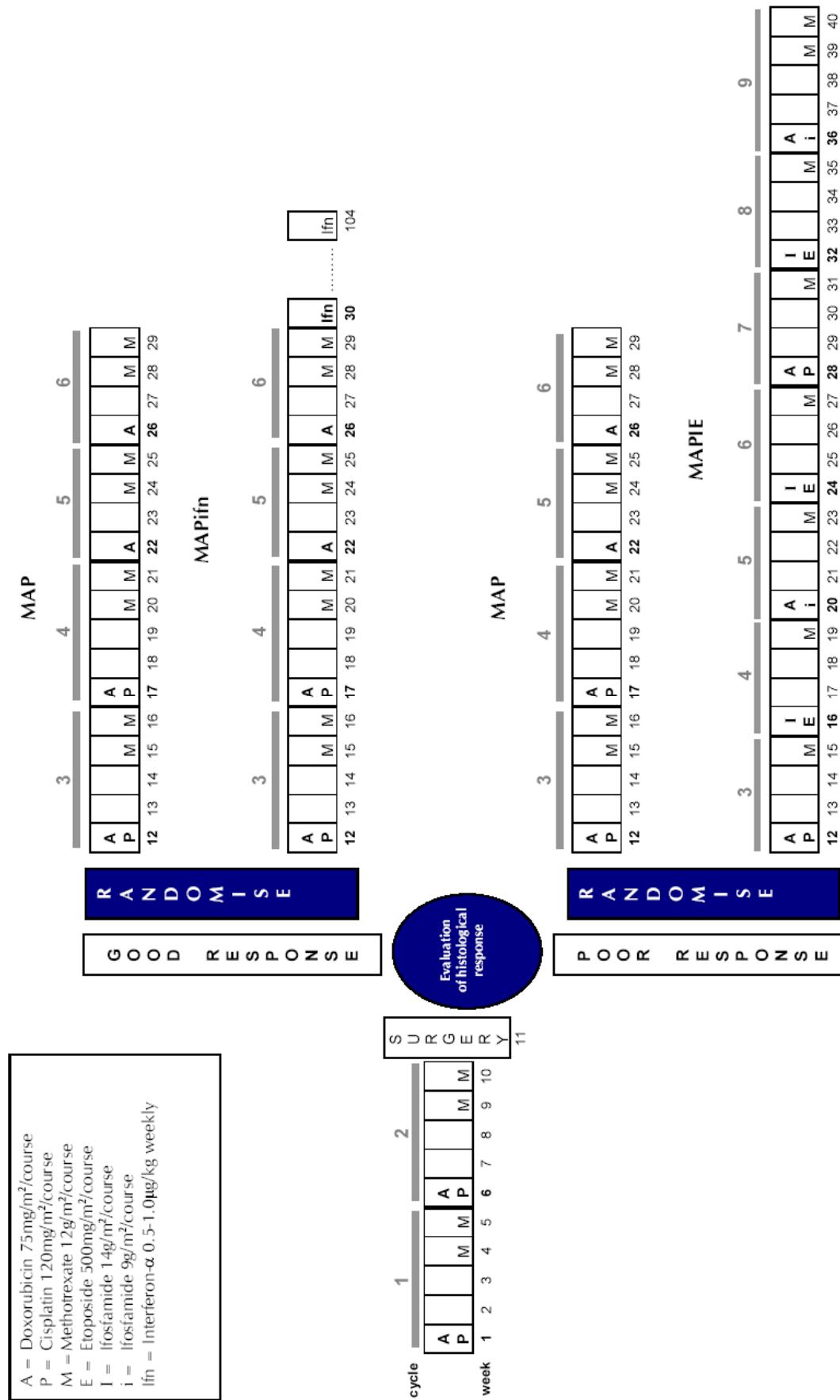
(all drugs given IV except pegylated interferon α-2b)

### 9.1.7.2. Definition of treatment courses

- A = Doxorubicin (Adriamycin) 37.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 (Σ 75 mg/m<sup>2</sup>)
- Ai = Doxorubicin (Adriamycin) 37.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 (Σ 75 mg/m<sup>2</sup>)  
+ Ifosfamide 9 g 3000 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 (Σ 9000 mg/m<sup>2</sup>)
- AP = Doxorubicin (Adriamycin) 37.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 (Σ 75 mg/m<sup>2</sup>)  
+ Cisplatin 120 mg/m<sup>2</sup>/course (Σ 120 mg/m<sup>2</sup>)
- IE = Ifosfamide 14 g 2800 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 (Σ 14000 mg/m<sup>2</sup>)  
+ Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 (Σ 500 mg/m<sup>2</sup>)
- M = Methotrexate 12000 mg/m<sup>2</sup>  
*with leucovorin rescue* (Σ 12000 mg/m<sup>2</sup>)
- ifn = Pegylated interferon α-2b 0.5-1.0 µg/kg s.c.  
*(Peg-Intron)*

(all drugs given IV except Pegylated interferon α-2b)

#### **9.1.7.3. Scheduled treatment dates**



Note: Surgery for metastases should take place between weeks 11-20. See section 9.2.2.5

#### 9.1.7.4. Cumulative dosages (mg/m<sup>2</sup>)

	<b>MTX</b> Methotrexate	<b>DOX</b> Doxorubicin (Adriamycin)	<b>DDP</b> Cisplatin	<b>IFO</b> Ifosfamide	<b>ETO</b> Etoposide	<b>IFN<math>\alpha</math></b> Interferon- $\alpha$
MAP	144000	450	480	-	-	-
MAPifn	144000	450	480	-	-	
MAPIE	144000	450	480	60000	1500	-

#### 9.1.8. Treatment administration details

All participating groups have extensive experience with the chemotherapeutic agents used in EURAMOS 1. Each group has previously developed detailed guidelines about the administration of the drugs and supportive care measures. These guidelines are identical in many aspects, such as the necessity for hydration routines for methotrexate, cisplatin, and ifosfamide, for mesna administration with ifosfamide, or for serum level adapted leucovorin rescue with high dose methotrexate. The guidelines given below apply to all participating groups. Details, which may differ slightly between groups, are elaborated in the group specific administration appendices (Appendix B.6).

Body surface area should be estimated from a standard nomogram: DO NOT attempt to correct for amputation. For obese subjects, no alterations or dose capping are recommended.

Drug dosage should be modified as little as possible. If necessary, delay treatment in order to administer full doses. Decisions regarding the possibility of proceeding with chemotherapy after a delay should be re-evaluated at least every 3-4 days. In the absence of prohibitive toxicity, an attempt to give any omitted chemotherapy should be made after the end of scheduled protocol chemotherapy (i.e. after week 29 in arms MAP and MAPifn and after week 40 in arm MAPIE).

### **9.1.8.1. Course name: AP**

#### **9.1.8.1.1. Course definition**

Doxorubicin (adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup>  
 Cisplatin 120 mg/m<sup>2</sup>

#### **9.1.8.1.2. Course timing**

Weeks	1, 6, 12, 17 (MAP, MAPifn)
	1, 6, 12, 28 (MAPIE)

#### **9.1.8.1.3. Mandatory tests**

- Height, weight and surface area
- Clinical examination
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Beyond cumulative dose of doxorubicin 300 mg/m<sup>2</sup>: Left ventricular ejection fraction or fractional shortening (echocardiogram or radionuclide scan)
- Measurement of GFR either by estimation (see Appendix A.3 for suggested formulae) or direct measurement (e.g. radio-isotopic method)
- Audiometry before 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> AP cycle

#### **9.1.8.1.4. Minimum requirements**

General clinical condition permitting chemotherapy

Neutrophils	≥ 0.75 x10 <sup>9</sup> /L
or WBC	≥ 2.0 x10 <sup>9</sup> /L
Platelets	≥ 75 x10 <sup>9</sup> /L
Bilirubin	≤ 1.25 x ULN
GFR	≥ 70 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Cardiac function	FS ≥ 28% or LVEF ≥ 50% at last scheduled assessment
Hearing	< Grade 2 at ≤2 kHz

#### **9.1.8.1.5. Administration**

Note: commence A-containing cycles at full dose unless previous dose reduction for A-containing cycles for gastrointestinal cardiotoxicity. In those circumstances continue A at previous reduced dose.

Doxorubicin	48 hour continuous IV infusion = 37.5 mg/m <sup>2</sup> /day administered by 48 hour continuous infusion.
Cisplatin	Continuous 72 hour IV infusion Or 4 hour infusion (60 mg/m <sup>2</sup> ) x 2 days (COG).
Hydration	Sufficient hydration is mandatory. Details of individual Groups' practice are in Appendix B.6.

### 9.1.8.1.6. Supportive care

G-CSF	G-CSF is recommended when a previous AP cycle has been complicated by fever and neutropenia with non-catheter related sepsis or prolonged hospitalization (>7 days). Begin at least 24 hours after the completion of chemotherapy. Continuation until WBC > 5.0 x 10 <sup>9</sup> /L is recommended.
Cardioprotection	Wherever possible use prolonged continuous infusion. Dexrazoxane may be used if a confirmed 10% fall within the normal range of LVEF or similar fall within the normal range of FS occurs (see Appendices A.5 and B.6).

### 9.1.8.1.7. Dose Modifications for AP

Toxicity	Grade	Action												
Myelosuppression	On Day 1 of cycle ANC < 0.75 x 10 <sup>9</sup> /L or WBC < 2.0 x 10 <sup>9</sup> /L Plts < 75 x 10 <sup>9</sup> /L	Delay and repeat within 3-4 days until criteria are met. Retreat at full dose unless previous dose reduction. For repeated delay (> 7 days) use G-CSF. If delayed > 7 days in spite of G-CSF reduce cisplatin by 25%.												
Febrile Neutropenia with or without documented infection	All grade 4, consider for grade 3	Add G-CSF. Further episodes despite G-CSF: reduce cisplatin by 25%.												
-Mucositis -Severe abdominal pain -Diarrhea -Typhlitis	Grade 4 mucositis or typhlitis or repeated Grade 3 mucositis	Delay until resolved & decrease subsequent doxorubicin to 60 mg/m <sup>2</sup> /cycle.												
Hearing	≥ Grade 2	Discontinue cisplatin if hearing loss extends to 2kHz or lower frequencies.												
Cardiotoxicity	LVEF < 50% or SF < 28%	Repeat echo or MUGA in one week. If echo or MUGA within normal range proceed with chemotherapy. If LVEF does not normalize, omit all further doxorubicin.												
Renal Toxicity	Serum creatinine > 1.5 x baseline or GFR < 70mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Delay for one week.  If renal function does not improve, omit cisplatin and give doxorubicin alone.  Resume cisplatin at future courses if GFR ≥ 70 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .												
Hepatic Toxicity	Raised Bilirubin	Reduce doxorubicin as follows: <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><u>Concentration</u></th> <th style="text-align: center;"><u>% Dose</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0 – 21 µmol/L (0 – 1.24 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">22 – 35 µmol/L (1.25-2.09 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">75%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">36 – 52 µmol/L (2.1 – 3.05 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">50%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">53 – 86 µmol/L (3.06-5.0 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">25%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt; 87 µmol/L (&gt; 5.0 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">0%</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Concentration</u>	<u>% Dose</u>	0 – 21 µmol/L (0 – 1.24 mg/dL)	100%	22 – 35 µmol/L (1.25-2.09 mg/dL)	75%	36 – 52 µmol/L (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%	53 – 86 µmol/L (3.06-5.0 mg/dL)	25%	> 87 µmol/L (> 5.0 mg/dL)	0%
<u>Concentration</u>	<u>% Dose</u>													
0 – 21 µmol/L (0 – 1.24 mg/dL)	100%													
22 – 35 µmol/L (1.25-2.09 mg/dL)	75%													
36 – 52 µmol/L (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%													
53 – 86 µmol/L (3.06-5.0 mg/dL)	25%													
> 87 µmol/L (> 5.0 mg/dL)	0%													
Neuropathy	Grade 1	Reduce cisplatin by 25% for all future courses.												
	≥ Grade 2	Omit cisplatin for all future courses.												

### **9.1.8.2. Course name: M**

#### **9.1.8.2.1. Course definition**

Methotrexate                    12 g/m<sup>2</sup>

#### **9.1.8.2.2. Course timing**

Weeks	4, 5, 9, 10, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28, 29 (MAP, MAPifn)
	4, 5, 9, 10, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 40 (MAPIE)

#### **9.1.8.2.3. Mandatory tests**

- Height, weight and surface area
- Clinical examination
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Measurement of GFR either by estimation (see Appendix A.3 for suggested formulae) or direct measurement (e.g. radio-isotopic method)
- Urinary pH

#### **9.1.8.2.4. Minimum requirements**

General clinical condition permitting chemotherapy including resolving mucositis ≤ grade 1  
No serous effusions or other '3<sup>rd</sup> space'

Neutrophils	≥ 0.25 x10 <sup>9</sup> /L
or WBC	≥1.0 x10 <sup>9</sup> /L
Platelets	≥ 50 x10 <sup>9</sup> /L
Bilirubin	≤ 1.25 x ULN
Transaminases	may be any value in the absence of other causes of liver dysfunction
GFR	≥ 70 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Urinary pH	> 7.0 immediately prior to MTX
Monitoring	Availability of serum MTX level monitoring

#### **9.1.8.2.5. Administration**

Methotrexate                    4 hour infusion.

Hydration                        Adequate fluid with electrolytes and bicarbonate must be given to maintain urine output and alkalinization. This should be maintained until MTX serum level is considered safe according to group practice (generally either <0.1 µmol/L or <0.2 µmol/L). For details see Appendix B.6.

Urine pH                        A urinary pH >7 must be achieved before starting the MTX infusion and maintained until serum level is considered safe according to group practice (generally either <0.1 µmol/L or <0.2 µmol/L). For details see Appendix B.6.

### 9.1.8.2.6. Supportive care

- MTX serum levels: Must be taken at 24 hours from start of MTX then daily until level is considered safe according to group practice (generally either <0.1 µmol/L or <0.2 µmol/L).
- Leucovorin Rescue: This must begin 24 hours after start of MTX infusion and be continued until serum MTX level is considered safe according to group practice (generally either <0.1 µmol/L or <0.2 µmol/L). For details see Appendix B.6.

### 9.1.8.2.7. Methotrexate toxicity — recommendations for management

The groups collaborating in EURAMOS 1 have each developed detailed guidelines about how to handle such hazardous situations. Adherence to these guidelines has led to positive results in previous studies.

Methotrexate toxicity and delayed methotrexate excretion can pose a significant and immediate threat to any patient receiving high dose methotrexate.

### **SEVERE TOXICITY REQUIRES PROMPT INTERVENTION.**

All group's Methotrexate guidelines include provisions for adequate hydration and alkalinization of the urine, for the serial determination of methotrexate serum levels, and for leucovorin administration. All groups require adaptations of the leucovorin dose to methotrexate levels and clinical toxicity. All guidelines include nomograms which assist in finding the correct leucovorin dose for specific situations. All groups allow alternate approaches such as a 24 hour continuous infusion of leucovorin or carboxypeptidase G<sub>2</sub> to be used at the discretion of investigator in cases where there is evidence of significantly delayed methotrexate excretion or severe clinical toxicity. **Contact appropriate Trials Center and/or CI in case of significantly delayed methotrexate excretion or severe toxicity.** Patients with severe Methotrexate toxicity may experience renal failure, hepatic dysfunction and myelosuppression. Patients may have severely delayed MTX excretion with MTX levels > 0.1 µM and elevated serum creatinine for more than 21 days.

Carboxypeptidase G<sub>2</sub> (Voraxaze™, Glucarpidase) is an effective agent for the treatment of severe or life-threatening MTX-induced toxicity. Its use should be always considered early for patients developing acute impairment of renal function after MTX. Details of indications, supply and administration are in Appendix A.5.

**The group specific guidelines for the management of methotrexate administration, methotrexate toxicity, and delayed excretion are given in Appendix B.06.03.**

It is expected that patients receiving high dose Methotrexate will develop hypertransaminasemia and occasionally hyperbilirubinemia. These elevations can last up to two weeks following the infusion and will not be considered toxicity requiring discontinuation of the drug. Persistent hyperbilirubinemia and/or Grade 3 or 4 hypertransaminasemia for longer than 3 weeks should result in discontinuation of MTX if no other etiology is apparent. Notify appropriate CI or Trials Center.

In the event of severe toxicity or recurrent moderate toxicity that does not have an obvious correctable cause, contact the appropriate CI or Trials Center.

### 9.1.8.2.8. Dose Modifications for M

Note that no dose **reductions** will apply

Toxicity	Grade	Action
Myelosuppression	On Day 1 of cycle ANC < 0.25 x 10 <sup>9</sup> /L Or WBC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L Plts < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Delay until recovery according to group practice (see Appendix B.6).
- Mucositis - Severe abdominal pain - Diarrhea	Grade 3-4 mucositis or diarrhea after MTX  If persists for >1 Wk & is present on Day 29 of MAP cycle	Consider leucovorin rescue adjustment. Reminder: exclude drugs interfering with excretion.  Omit Day 29 methotrexate (of this cycle only) & proceed to next cycle (or surgery).
Renal Toxicity	GFR <70mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Delay until recovery. If renal function does not improve within 1 week, omit MTX & proceed to next possible cycle. If renal function subsequently improves, MTX can be resumed. (Patients receiving A alone may continue with doxorubicin).
Abnormal LFTs	<u>Not MTX induced</u> LFTs elevated  <u>Probably MTX induced i.e. up to 3 weeks after MTX</u>  Bilirubin > 1.25 x ULN	Delay one week. Give if ALT < 10 x ULN.  It is expected that patients receiving high dose Methotrexate will develop hypertransaminasemia and occasionally hyperbilirubinemia. These elevations can last up to two weeks following the methotrexate infusion and will not be considered toxicity requiring discontinuation of the drug.  Persistent hyperbilirubinemia for longer than three weeks will result in discontinuation of MTX.

### **9.1.8.3. Course name: IE**

#### **9.1.8.3.1. Course definition**

Ifosfamide	14 g/m <sup>2</sup>
Etoposide	500 mg/m <sup>2</sup>

#### **9.1.8.3.2. Course timing**

Weeks	16, 24, 32 MAPIE only
-------	-----------------------

#### **9.1.8.3.3. Mandatory tests**

- Height, weight and surface area
- Clinical examination
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Measurement of GFR either by estimation (see Appendix A.3 for suggested formulae) or direct measurement (e.g. radio-isotopic method)
- Urine dipstick for blood before and at least once daily during ifosfamide administration
- Bicarbonate before and at least once daily during ifosfamide administration

#### **Elective Tests**

- Measurement of urinary phosphate re-absorption ( $TmP/GFR$ ) to assess renal tubular function (see Appendix A.3)

#### **9.1.8.3.4. Minimum requirements**

General clinical condition permitting chemotherapy

Neutrophils	$\geq 0.75 \times 10^9/L$
or WBC	$\geq 2.0 \times 10^9/L$
Platelets	$\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1.25 \times ULN$
GFR	$\geq 70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
Urine	No hematuria

#### **9.1.8.3.5. Administration**

Ifosfamide	4 hour IV infusion $= 2.8 \text{ g/m}^2/\text{day} \times 5.$
Etoposide	1 hour IV infusion $= 100 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5.$
mesna	Continuous IV infusion ( $2.8 \text{ g/m}^2/\text{day} \times 5$ ) and continuing for a minimum of 12 hours after the final dose of ifosfamide (loading dose allowed).
Hydration	Adequate hydration throughout ifosfamide infusion and for a minimum of 12 hours after end of ifosfamide infusion.

**9.1.8.3.6. Supportive care**

- G-CSF                    Use G-CSF after all IE cycles. Begin at least 24 hours after completion of chemotherapy. Continuation until WBC > 5.0 x 10<sup>9</sup>/L is recommended.
- Encephalopathy         This will occasionally occur and vary in degree from mild agitation to coma and seizures. Risk factors are poor renal function, low albumin and pelvic tumors. See appendix A.5 for information on methylene blue and dose modifications for adjustment of subsequent ifosfamide-containing cycles (IE or Ai).

### 9.1.8.3.7. Dose Modifications for IE

Toxicity	Grade	Action
Myelosuppression	On Day 1 of cycle ANC < $0.75 \times 10^9/L$ Or WBC < $2.0 \times 10^9/L$	Delay and repeat within 3-4 days Retreat at full dose unless previous dose reduction. Consider reduction if cycle is delayed > 7 days in spite of G-CSF (20% dose reduction by omitting the last day of the cycle).
Febrile neutropenia after previous IE	All grade 4 Consider for grade 3	Reduce both drugs by 20% i.e. omit last day of cycle. If a second episode occurs, omit etoposide.
- Mucositis - Severe abdominal pain Diarrhea Typhlitis	Grade 4 mucositis after previous IE Repeated Grade 3 mucositis	Reduce etoposide by 50%.
Renal Toxicity – glomerular	Serum Creatinine $1.5 \times$ baseline or GFR < 70 $mL/min/1.73 m^2$	Delay for one week.  If renal function does not improve, discontinue ifosfamide, confirm GFR and consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{mg}/m^2 \times 5$ days.
Renal Toxicity – tubular (based on GFR, serum bicarbonate, need for electrolyte replacement, or Tmp/GFR)	Grade 1  Grade 2  Grade 3/4	No change.  Consider reduction of ifosfamide by 20% i.e. omit last day.  No further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/m^2 \times 5$ days.
Hemorrhage, GU - Bladder (Hematuria) - exclude vaginal bleeding and if microscopic, confirm where possible by microscopy	Dipstick positive prior to ifosfamide  Microscopic during ifosfamide $\geq 2$ occasions  $\geq$ Grade 2	Exclude other causes; double mesna dose +/- increase hydration.  Give additional bolus $600\text{ mg}/m^2$ then continuous infusion at double dose. If persists, discontinue ifosfamide and contact CI.  Discontinue ifosfamide, continue double dose mesna and hydration for 24 hours after ifosfamide; consider cystoscopy; contact CI if CTCAE grade 3 or 4
Neurological toxicity – confusion or depressed level of consciousness	Grade 2  Grade 3  Grade 4	No change unless persistent and distressing. Then decrease ifosfamide by 20% (omit last day's dose). If persists, reduce by a further 20%.  Stop ifosfamide for this cycle. Decrease next cycle of ifosfamide by 20% (omit last day's dose). If persists, reduce by a further 20%.  No further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/m^2 \times 5$ days.
Neurological toxicity - seizures	Grade 2  Grade 3  Grade 4	Consider anticonvulsants (benzodiazepines preferred) and/or stopping ifosfamide for this cycle. Continue future cycles at same dose.  Stop ifosfamide for this cycle. Consider future cycles at same dose with anticonvulsant coverage.  No further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/m^2 \times 5$ days.
Neurological toxicity – peripheral neuropathy (exclude other causes)	$\geq$ Grade 2	Omit further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/m^2 \times 5$ days.

#### **9.1.8.4. Course name: Ai**

##### **9.1.8.4.1. Course definition**

Doxorubicin (adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup>  
Ifosfamide 9 g/m<sup>2</sup>

##### **9.1.8.4.2. Course timing**

Weeks 20, 36 MAPIE only

##### **9.1.8.4.3. Mandatory tests**

- Height, weight and surface area
- Clinical examination
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Beyond cumulative dose of doxorubicin 300 mg/m<sup>2</sup>: Left ventricular ejection fraction or fractional shortening (echocardiogram or radionuclide scan)
- Measurement of GFR either by estimation (see Appendix A.3) or direct measurement (e.g. radio-isotopic method)
- Urine dipstick for blood before and at least once daily during ifosfamide administration
- Bicarbonate before and at least once daily during ifosfamide administration

##### **Elective Tests**

- Measurement of urinary phosphate re-absorption (TmP/GFR) to assess renal tubular function (see Appendix A.3)

##### **9.1.8.4.4. Minimum requirements**

General clinical condition permitting chemotherapy

Neutrophils	≥ 0.75 x10 <sup>9</sup> /L
or WBC	≥ 2.0 x10 <sup>9</sup> /L
Platelets	≥ 75 x10 <sup>9</sup> /L
Bilirubin	≤ 1.25 x ULN
Cardiac function	FS ≥ 28% or LVEF ≥ 50% at last scheduled assessment
GFR	≥ 70 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Urine	No hematuria

#### **9.1.8.4.5. Administration**

Note: commence A-containing cycles at full dose unless previous dose reduction for A-containing cycles for gastrointestinal or cardiotoxicity. In those circumstances continue A at previous reduced dose

Doxorubicin	48 hour continuous IV infusion = $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ administered by 48 hour continuous infusion.
Ifosfamide	4 hour IV infusion = $3 \text{ g/m}^2/\text{day} \times 3$ .
mesna	Continuous IV infusion ( $3 \text{ g/m}^2/\text{day} \times 3$ ) and continuing for a minimum of 12 hours after the final dose of ifosfamide (loading dose allowed).
Hydration	Adequate hydration throughout ifosfamide infusion and for a minimum of 12 hours after end of ifosfamide infusion.

#### **9.1.8.4.6. Supportive care**

G-CSF	The use of G-CSF after all Ai cycles is recommended. Begin at least 24 hours after completion of chemotherapy. Continuation until $\text{WBC} > 5.0 \times 10^9/\text{L}$ is recommended.
Encephalopathy	This will occasionally occur and vary in degree from mild agitation to coma and seizures. Risk factors are poor renal function, low albumin and pelvic tumors. See appendix A.5 for information on methylene blue and dose modifications for adjustment of subsequent ifosfamide-containing cycles (IE or Ai).
Cardioprotection	Wherever possible use prolonged continuous infusion. Dexrazoxane may be used if a confirmed 10% fall within the normal range of LVEF or similar fall within the normal range of FS occurs (see Appendices A.5 and B.6).

### 9.1.8.4.7. Dose Modifications for Ai

Toxicity	Grade	Action												
Myelosuppression	On Day 1 of cycle ANC < $0.75 \times 10^9/L$ or WBC < $2.0 \times 10^9/L$ Pts < $75 \times 10^9/L$	Delay and repeat within 3-4 days. Retreat at full dose unless previous dose reduction. For repeated delay use G-CSF.												
Febrile Neutropenia after previous Ai	All grade 4, consider for grade 3	If occurs despite G-CSF, reduce ifosfamide to $6\text{g}/\text{m}^2$ by eliminating the last day of the cycle.												
- Mucositis - Severe abdominal pain - Diarrhea - Typhlitis	Grade 4 mucositis after Ai or AP or repeated Grade 3 mucositis	Delay until resolved & decrease subsequent doxorubicin to $60\text{ mg}/\text{m}^2/\text{cycle}$ Note: if previous doxorubicin dose reductions other than for cardiotoxicity or grade 4 mucositis, contact CI.												
Cardiotoxicity	LVEF < 50% or SF ≤ 28%	Repeat echo or MUGA in one week. If echo or MUGA within normal range proceed with chemotherapy. If LVEF does not normalize, omit all further doxorubicin.												
Hepatic Toxicity	Raised Bilirubin	Reduce doxorubicin as follows: <table> <thead> <tr> <th>Concentration</th> <th>% Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 21 <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math> (0 – 1.24 mg/dL)</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>22 – 35 <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math> (1.25-2.09 mg/dL)</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>36 – 52 <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math> (2.1 – 3.05 mg/dL)</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>53 – 86 <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math> (3.06-5.0 mg/dL)</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>&gt; 87 <math>\mu\text{mol}/\text{L}</math> (&gt; 5.0 mg/dL)</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Concentration	% Dose	0 – 21 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (0 – 1.24 mg/dL)	100%	22 – 35 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1.25-2.09 mg/dL)	75%	36 – 52 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%	53 – 86 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3.06-5.0 mg/dL)	25%	> 87 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (> 5.0 mg/dL)	0%
Concentration	% Dose													
0 – 21 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (0 – 1.24 mg/dL)	100%													
22 – 35 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1.25-2.09 mg/dL)	75%													
36 – 52 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%													
53 – 86 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3.06-5.0 mg/dL)	25%													
> 87 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (> 5.0 mg/dL)	0%													
Renal Toxicity – glomerular	Serum Creatinine $1.5 \times$ baseline or GFR < 70 mL/min/1.73 $\text{m}^2$	- Delay for one week.  If renal function does not improve, omit ifosfamide, confirm GFR and consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ days for future cycles.												
Renal Toxicity – tubular (based on GFR, serum Bicarbonate, need for electrolyte replacement, or TMP/GFR)	Grade 1  Grade 2  Grade 3/4	No change.  Reduce ifosfamide to $6\text{ g}/\text{m}^2$ (by eliminating last day).  No further ifosfamide Consider substituting cyclophosphamide $500\text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ days.												
Hemorrhage, GU - Bladder (Hematuria) - exclude vaginal bleeding and if microscopic, confirm where possible by microscopy	Dipstick positive prior to ifosfamide  Microscopic during ifosfamide ≥ 2 occasions  ≥ Grade 2	Exclude other causes; double mesna dose +/- increase hydration.  Give additional bolus $600\text{ mg}/\text{m}^2$ then continuous infusion at double dose. If persists, discontinue ifosfamide and contact CI.  Discontinue ifosfamide, continue double dose mesna and hydration for 24 hours after ifosfamide consider cystoscopy; contact CI if CTCAE grade 3 or 4												
Neurological toxicity – confusion or depressed level of consciousness	Grade 2  Grade 3  Grade 4	No change unless persistent and distressing. For further cycles decrease ifosfamide to $6\text{ g}/\text{m}^2$ . (eliminating last day of cycle) If persists further, omit ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ days.  Stop ifosfamide for this cycle. Decrease next cycle of ifosfamide to $6\text{ g}/\text{m}^2$ (eliminating last day of cycle). If persists further, omit ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ days.  No further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both $500\text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ days.												

Neurological toxicity - seizures	Grade 2	Consider anticonvulsants (benzodiazepines preferred) and/or stopping ifosfamide for this cycle. Continue future cycles at same dose.
	Grade 3	Stop ifosfamide for this cycle. Consider future cycles at same dose with anticonvulsant coverage.
	Grade 4	No further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both 500 mg/m <sup>2</sup> x 3 days.
Neurological toxicity – peripheral neuropathy (exclude other causes)	≥ Grade 2	Omit further ifosfamide. Consider substituting cyclophosphamide and mesna, both 500 mg/m <sup>2</sup> x 3 days.

### **9.1.8.5. Course name: A**

#### **9.1.8.5.1. Course definition**

Doxorubicin (adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup>

#### **9.1.8.5.2. Course timing**

Weeks 22, 26 MAP and MAPifn only

#### **9.1.8.5.3. Mandatory tests**

- Height, weight and surface area
- Clinical examination
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Beyond cumulative dose of 300 mg/m<sup>2</sup>: Left ventricular ejection fraction or fractional shortening (echocardiogram or radionuclide scan)

#### **9.1.8.5.4. Minimum requirements**

General clinical condition permitting chemotherapy:

Neutrophils  $\geq 0.75 \times 10^9/L$

or WBC  $\geq 2.0 \times 10^9/L$

Platelets  $\geq 75 \times 10^9/L$

Bilirubin  $\leq 1.25 \times ULN$

Cardiac function FS  $\geq 28\%$  or LVEF  $\geq 50\%$  at last scheduled assessment

#### **9.1.8.5.5. Administration**

Note: commence A-containing cycles at full dose unless previous dose reduction for A-containing cycles for GI toxicity. In those circumstances continue A at previous reduced dose

Doxorubicin 48 hour continuous infusion  
 $= 37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  administered by 48 hour continuous infusion.

Hydration No additional hydration is necessary.

#### **9.1.8.5.6. Supportive care**

G-CSF Consider the use of G-CSF if already used for previous AP cycles.

Cardioprotection Wherever possible use prolonged continuous infusion. Dexrazoxane may be used if a confirmed 10% fall within the normal range of LVEF or similar fall within the normal range of FS occurs (see Appendices A.5 and B.6).

### 9.1.8.5.7. Dose Modifications for A

Toxicity	Grade	Action												
Myelosuppression	On Day 1 of cycle ANC < $0.75 \times 10^9/L$ or WBC < $2.0 \times 10^9/L$ Plts < $75 \times 10^9/L$	Delay and repeat within 3-4 days.  For repeated delay consider decreasing doxorubicin to $60 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$ .												
Febrile Neutropenia	All grade 4, consider for grade 3	Add G-CSF.  Further episodes despite G-CSF: reduce doxorubicin to $60 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$ .												
- Mucositis - Severe abdominal pain - Diarrhea - Typhlitis	Grade 4 mucositis after AP  Repeated Grade 3 mucositis	Delay until resolved & decrease subsequent doxorubicin to $60 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$  Note: if previous doxorubicin dose reductions other than for cardiotoxicity or grade 4 mucositis, contact CI.												
Cardiotoxicity	LVEF $\leq 50\%$ or SF $\leq 28\%$	Repeat echo or MUGA in one week. If echo or MUGA within normal range proceed with chemotherapy. If LVEF does not normalize, omit all further doxorubicin.												
Hepatic Toxicity	Raised Bilirubin	Reduce doxorubicin as follows: <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><u>Concentration</u></th> <th style="text-align: center;"><u>% Dose</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0 – 21 <math>\mu\text{mol/L}</math> (0 – 1.24 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">22 – 35 <math>\mu\text{mol/L}</math> (1.25-2.09 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">75%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">36 – 52 <math>\mu\text{mol/L}</math> (2.1 – 3.05 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">50%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">53 – 86 <math>\mu\text{mol/L}</math> (3.06-5.0 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">25%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt; 87 <math>\mu\text{mol/L}</math> (&gt; 5.0 mg/dL)</td> <td style="text-align: center;">0%</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Concentration</u>	<u>% Dose</u>	0 – 21 $\mu\text{mol/L}$ (0 – 1.24 mg/dL)	100%	22 – 35 $\mu\text{mol/L}$ (1.25-2.09 mg/dL)	75%	36 – 52 $\mu\text{mol/L}$ (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%	53 – 86 $\mu\text{mol/L}$ (3.06-5.0 mg/dL)	25%	> 87 $\mu\text{mol/L}$ (> 5.0 mg/dL)	0%
<u>Concentration</u>	<u>% Dose</u>													
0 – 21 $\mu\text{mol/L}$ (0 – 1.24 mg/dL)	100%													
22 – 35 $\mu\text{mol/L}$ (1.25-2.09 mg/dL)	75%													
36 – 52 $\mu\text{mol/L}$ (2.1 – 3.05 mg/dL)	50%													
53 – 86 $\mu\text{mol/L}$ (3.06-5.0 mg/dL)	25%													
> 87 $\mu\text{mol/L}$ (> 5.0 mg/dL)	0%													

**9.1.8.6. Course name: ifn****9.1.8.6.1. Course definition**

Pegylated interferon α-2b 0.5-1.0 µg/kg s.c. once weekly.

**9.1.8.6.2. Course timing**

Weekly from week 30 (or recovery from toxicity from MAP) until week 104. MAPifn only.

**9.1.8.6.3. Monitoring**

At least every 2 weeks for 8 weeks,  
1-2 monthly thereafter.

**9.1.8.6.4. Mandatory tests**

- Weight
- Clinical examination with particular attention to neuropsychiatric assessment
- Full blood count and differential white count
- Blood chemistry (creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, bicarbonate, liver transaminase, bilirubin)
- Thyroid function tests

**9.1.8.6.5. Minimum requirements**

General clinical condition permitting treatment:

Hb	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
Neutrophils or WBC	$\geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$
Platelets	$\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
Bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$
Creatinine	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$
Performance status	Karnofsky score $\geq 60$ , WHO $\leq 2$ (age $\geq 16$ ), or Lansky score $\geq 60$ (age $< 16$ ).

**9.1.8.6.6. Administration**

Weekly subcutaneous injection

Starting dose                    0.5 µg/kg/wk (maximum dose 50 µg) for 4 weeks, if well tolerated (no more than grade 2 flu-like symptoms with no other toxicity more than grade 1),  
then

Dose escalation                 to 1.0 µg/kg/wk (maximum dose 100 µg).

**9.1.8.6.7. Supportive care**

Systemic symptoms such as fever, chills, headache are expected particularly in the first few weeks of treatment. Pre-treatment with Acetaminophen/paracetamol (250-1000 mg to be given 30-60 minutes before each dose of ifn) is recommended.

### 9.1.8.6.8. Dose Modifications for ifn

Toxicity	Grade	Action
Fever, chills, fatigue, headache etc	Any	May improve with continued treatment. Treat with paracetamol/acetaminophen and if severe, NSAID providing platelet count is maintained. Dose reduction appropriate only if sustained and not relieved by above.
Hemoglobin	≥ Grade 3	Persistent and symptomatic. Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
Leukocytes	≥ Grade 3	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
Platelets	≥ Grade 2	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
Renal toxicity – Creatinine	Grade 2	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
	≥ Grade 3	Discontinue.
Neurotoxicity incl. Mood alteration	≥ Grade 2	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
	Any mood alteration	Undertake psychiatric assessment. Consider discontinuation.
Cardiotoxicity e.g. arrhythmia	Grade 2	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
	≥ Grade 3	Discontinue.
Hepatic Toxicity - Bilirubin,	Grade 3	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
	Grade 4	Discontinue.
Gastrointestinal e.g. vomiting or diarrhea	Grade 2 for > 2 weeks or ≥ grade 3	Reduce to lower dose level. If no resolution within 4 weeks, stop ifn.
Thyroid dysfunction	Any	Assess and treat thyroid as appropriate. Continue ifn unless not controlled.

### **9.1.9. Recommendations for supportive care**

#### **9.1.9.1. Venous Access**

A permanent indwelling venous access device is recommended. This is not a trial requirement.

#### **9.1.9.2. Antiemetics**

All patients must be treated with appropriate antiemetics according to institutional practice.

#### **9.1.9.3. Neutropenia**

##### **9.1.9.3.1. Neutropenic fever**

Antibiotic coverage is at the discretion of the investigator. Broad spectrum antibiotics should be chosen in consideration of local microbials. Since nephrotoxic agents are used in this therapy, aminoglycosides should be used with caution.

##### **9.1.9.3.2. G-CSF**

Since treatment intensity is important, G-CSF support is preferable to dose reduction. The recommended dose and schedule indicated in the package insert should be used at the discretion of the investigator. Chemotherapy should not be given until a patient has been off G-CSF for 2 days.

#### **9.1.9.4. Anemia and thrombocytopenia**

Transfuse to maintain hemoglobin levels according to institutional practice. Erythropoietin is not recommended as standard therapy but may be used at the discretion of the investigator e.g. for patients who refuse transfusion on religious grounds.

Give platelet transfusions for bleeding associated with thrombocytopenia. Give platelet transfusions prophylactically when counts drop below 10 000/ $\mu$ L. Some institutions may use higher thresholds for platelet transfusion, e.g. 20 000/ $\mu$ L. Higher thresholds should also be used during septic episodes.

Appropriate national and institutional guidelines should be followed regarding filtering and irradiation of blood products.

#### **9.1.9.5. Pneumocystis carinii**

Pneumocystis carinii prophylaxis is not routinely recommended as the risk of pneumocystis infection in this population is relatively low, although group and institutional practice may vary.

Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX) should not be administered with or close to the administration of high dose methotrexate. Sulfonamides can displace methotrexate from plasma binding sites and increase free methotrexate. Trimethoprim can interfere with the

microbiological DHFR assay for methotrexate; no interference occurs with the RIA. In addition, both agents have similar toxicities, and the administration of TMP/SMX increases the risk of high dose methotrexate toxicity.

#### **9.1.9.6. Magnesium supplementation**

It may be helpful to supplement magnesium beginning with the first cisplatin-containing course and up to approximately three months after completion of chemotherapy.

Intravenous magnesium supplementation in the hydration fluids should be considered during administration of cisplatin or ifosfamide. See appropriate administration sheets in the Appendix B.6.

#### **9.1.9.7. Neurotoxicity associated with ifosfamide**

Guidance for dose adjustment is found in section 9.1.8.3 and 9.1.8.4. Further information about treatment and prevention of neurotoxicity may be found in the Appendix B.6.

#### **9.1.9.8. Hydration Routines**

Hydration routines for chemotherapy administration are detailed in section 9.1 and appendix B.6.

#### **9.1.9.9 Bisphosphonates**

Some investigators may choose to use bisphosphonates after surgery. The benefits of this have as yet not been prospectively evaluated in this group of patients. Administration of bisphosphonates should be recorded on End of Treatment Form.

### **9.2. Surgery**

#### **9.2.1. Biopsy**

The diagnosis of high-grade osteosarcoma must be verified histologically before initiation of chemotherapy. In order to ensure appropriate biopsy techniques and an appropriate evaluation of the obtained material, it is strongly recommended that biopsies should only be performed in specialized centers. Open biopsy may be performed in order to obtain sufficient material for histological evaluation and ancillary studies. The biopsy specimen should be forwarded to the pathologist without prior fixation. Further recommendations about how to proceed in specific situations and various tumor locations may vary between groups. Individual groups' recommendations are summarized in Appendix B.7.

#### **9.2.2. Definitive Surgery**

For osteosarcoma, surgery is the local treatment of choice. Complete surgical removal of all affected sites is mandatory whenever feasible.

### **9.2.2.1. Definitive Surgery of the Primary Tumor**

Surgery of the primary tumor is scheduled for 11 weeks after the commencement of chemotherapy. Surgery should be performed in a manner which guarantees wide or radical margins according to Enneking's classification (Enneking et al, 1980). While it is most often possible to reach such margins without sacrificing the affected limb, mutilating surgery may become necessary if this is not the case. The indication for limb-salvage must be made with particular caution if a poor tumor response to preoperative chemotherapy is anticipated by clinical investigations or appropriate imaging studies. Marginal or intralesional surgery should be avoided whenever possible and must be restricted to situations where wide or radical margins are not achievable by any means. As inappropriate surgery may easily lead to local recurrence and death in otherwise curable patients, it is strongly recommended that osteosarcoma surgery should only be performed in specialized centers. Further recommendations about how to proceed in specific situations and various tumor locations may vary between groups (Appendix B.7).

### **9.2.2.2. Definitive Surgery Guidelines**

Prior to definitive surgery the following parameters are recommended:

Neutrophils >  $1.0 \times 10^9/L$

Platelets >  $80 \times 10^9/L$

Indications for limb salvage surgery:

1. Tumor resectable with wide margins
2. Reconstruction possible and likely to be successful
3. Patient aware of risks/ benefits of limb salvage

Indications for amputation:

1. Inability to completely resect the tumor without leaving residual disease
2. Extensive involvement of neurovascular bundle
3. Patient preference

There will be many situations where the decision is not easy, in particular when there has been a poor response to chemotherapy, there is extensive soft tissue involvement and the tumor is adjacent to the main neurovascular bundle. In these situations seek a second opinion from one of the main surgical centers.

### **9.2.2.3. Reconstruction after limb salvage surgery**

There are many types of limb salvage reconstruction available. Remember that the principle aim of the surgeon is to completely resect the tumor with wide margins. This principle should never be sacrificed in order to make limb salvage reconstruction easier. The patient will want a reconstruction that will function well and have few complications. In some situations an amputation may give a better and more predictable result than attempts at reconstruction (e.g. distal tibia).

The following reconstruction options represent standard treatment but are NOT meant to exclude other options:

Distal Femur – in most cases use of an endoprosthesis will give a good result. If the tumor involves the knee joint an extra-articular resection should be carried out.

Proximal Tibia – use of an endoprosthesis will work well if the extensor mechanism is reconstructed. A gastrocnemius muscle flap should be part of the soft tissue reconstruction.

Proximal Femur – modular endoprostheses work well. Because of the significant risk of dislocation a large unipolar or bipolar head is recommended.

Proximal Humerus – reconstructive options include the use of a prosthesis, a fibula graft (vascularised) or a turn down of the clavicle (*clavicula pro humero*).

Pelvis – all surgical reconstructions are high risk and should be carried out at a center with appropriate expertise.

Diaphyseal tumor – When the joints can be spared above and below a tumor in a long bone then a biological reconstruction is preferred – either using an allograft or an autograft (or a combination).

Young children with long bone tumors – extendable endoprostheses have proved useful but have a significant risk of complications. Families must be fully informed about risks/benefits and the inevitability of the need for further surgery. Rotation plasty should be considered in these cases.

**If there is insufficient local expertise, refer to a member of the Surgical Panel (Appendix A.1).**

#### **9.2.2.4. Surgery of pelvic and other axial tumors**

Osteosarcomas arising in the axial skeleton (excluding craniofacial bones) that are deemed resectable with curative intent are eligible for inclusion in this protocol. Subsequent surgical management of such tumors may include amputation (fore or hind quarter for shoulder girdle and pelvic tumors) or complex reconstruction. The chosen approach should be anticipated to achieve the safest oncological margin and at least macroscopic resection.

**If there is insufficient local expertise, refer to a member of the Surgical Panel (Appendix A.1).**

#### **9.2.2.5. Surgery of primary metastases**

If primary metastases are present, all of these must also be resected completely, regardless of their number and site, if the patient is treated with curative intent. Resection is strongly recommended for patients felt to have definite or possible pulmonary metastases at initial diagnosis. The preferred time-point for surgery of primary metastases may be between protocol weeks 11 and 20, but other dates may be chosen at the discretion of the treating physicians. For pulmonary metastases, thoracotomy with manual exploration of both lungs is strongly recommended, even when imaging studies suggest unilateral disease. The use of thoracoscopic techniques is strongly discouraged, as they lack sensitivity and may be associated with an increased risk of intraoperative tumor

dissemination. In order to avoid complications associated with delayed methotrexate excretion due to third-spacing into pleural effusions, thoracotomy should not be followed by high-dose methotrexate, but rather by other chemotherapeutic agents.

### **9.3. Radiotherapy**

As stated above, complete surgery is the local treatment of choice in osteosarcoma. Radiotherapy is reserved for situations where complete surgery cannot be achieved. Radiotherapy is, however, recommended for inoperable sites or those that could only be operated with inadequate margins. It is strongly suggested that participating institutions use the information and consulting systems set up by their respective groups before assuming inoperability, because some lesions which at first seem inoperable may turn out to be operable by specialized tumor surgeons. Further recommendations about how to proceed in specific situations may vary between groups. When radiotherapy is indicated, chemotherapy should not be interrupted for radiotherapy which is generally best deferred until the end of chemotherapy. Radiotherapy may be administered during treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b but it is not anticipated that the need will arise except in most uncommon circumstances. See also Appendix B.10.

### **9.4. Treatment of Relapsed Disease**

EFS is the primary endpoint of EURAMOS 1 and therapy of relapsed disease is not prescribed in this trial. In order to achieve a homogeneous standard of patient care, the EURAMOS investigators have summarized their joint opinion about how patients who experience a relapse following therapy on the EURAMOS 1 trial might be treated in Appendix A.7.

## **10. Trial Pathology**

Before entering patients in this trial, clinicians should discuss this protocol with their pathologist and provide them with appropriate documents.

EURAMOS 1 is served by a panel of appointed review pathologists (names and addresses listed in Appendix A.1). The panel's purpose is to ensure uniform histopathological criteria according to the WHO classification (2002) for admission to the trial and the assessment of response to chemotherapy.

### **10.1. Biopsy**

Biopsy sections are to be reviewed by individual Panel members. Panel members are appointed to cover cases entered in the trial as designated within study groups (see Appendix A.1).

Biopsies are classified as high grade central or surface osteosarcomas in accordance with the WHO Classification of Tumors Volume 5 (2002). Low-grade central, periosteal and parosteal osteosarcomas are excluded from the trial.

Biopsies are classified as conventional, telangiectatic, small cell or high grade surface osteosarcoma, secondary osteosarcoma or non-osteosarcoma. Conventional osteosarcomas will be divided into the following subtypes: osteoblastic, chondroblastic,

fibroblastic, unusual type, or not specified. Unusual types of conventional osteosarcoma consist of one of the following: osteoblastic osteosarcoma - sclerosing type, osteosarcoma resembling osteoblastoma, chondromyxoid fibroma-like osteosarcoma, chondroblastoma-like osteosarcoma, clear-cell osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma-like osteosarcoma, giant cell rich osteosarcoma and epithelioid osteosarcoma.

The review pathologist should be supplied with adequate radiographs in addition to tumor material. If there is still a diagnostic problem these cases should be circulated among the review pathologists.

Unless otherwise specified in the group specific appendix, five unstained sections on coated slides suitable for immunohistochemistry and one H&E from each block of the initial biopsy will be required by a review pathologist. A minimum of one representative H&E stained section from the initial biopsy will be required. It is the responsibility of the clinician entering patients in the trial to ensure that the pathologist is informed of each patient included and request him/her to forward the relevant material to the review pathologist. It is NOT the responsibility of the review pathologist to chase slides.

It is advisable that, in addition to routine decalcification in formic acid or other solution as practiced by individual institutions, part of the biopsy material should be placed in EDTA for decalcification for preservation of DNA which may be useful for future analysis.

It is recommended that tumor material surplus to diagnostic requirements is snap-frozen and stored at -70°C or in liquid nitrogen for future diagnosis and/or research.

## **10.2. Resection/amputation**

Given the goals of the present trial, timely resection specimen analysis is of paramount importance. This means that at all times the handling of the resected specimens are of peak priority including the initial handling, decalcification, administration and dispatching the material for central review. With regard to decalcification times and procedures please see Appendix B.8.

The examination has three objectives:

- 1) Assessment of resection margins
- 2) Assessment of the response to chemotherapy
- 3) Estimation of the amount of cartilaginous differentiation being more or less than 30% of the tumor volume

To provide documentation of the soft tissue margins, the initial gross examination should be performed on the fresh specimen. Measurement of the narrowest resection margin (mm) is of most value. Histological sections should be taken in any area where excision margins appear dubious. Ideally, the specimen should be prepared by dividing it longitudinally in the plane of maximum tumor diameter, and the whole of this slab should be divided into blocks for preparation of histological sections. Radiological imaging of the specimen is of value in determining the maximum tumor diameter. A photograph and a diagrammatic map of the specimen should be prepared indicating the site of individual blocks. For quantitating the effects of chemotherapy, *only* the sections where tumor was present or was thought to have been present should be assessed. Normal adjacent bone and soft tissue areas should *not*

be included in the area quantitated. If there is difficulty in handling specimens at any stage, the review pathologists are anxious to help.

One H&E stained section from each block encompassing the largest diameter of the resected tumor (not the complete specimen) will be required by a review pathologist, as well as the map indicating from which point the sections are taken. If indicated in the group specific appendix, the submitting pathologist is asked to provide five unstained sections mounted on coated slides, in addition to the one H&E of each tumor block of the resected specimen. Moreover, the pathology report including the size of the tumor in two dimensions and margins of excision (mm) from the contributing pathologist should be added with a conclusion in either English, French or German or the language of the review pathologist. It is the responsibility of the clinician entering patients in this trial to request the submitting pathologist to send the appropriate set of forms, local pathology report including the schematic block map and slides to the review pathologist.

### **10.3. Procedure for Quantitation**

The amount of viable tumor is reported as less than 10% of the tumor area in cases showing a good response and greater than or equal to 10% in cases showing a poor response.

In most cases, the amount of viable remnant tumor is obvious (<10% vital or nearly all vital). In these instances, one can assign response to one of the above mentioned categories. For problematic (non-obvious) cases, graph paper with 2 mm squares can be photocopied (actual size) on to acetate sheets for overhead projection. This may be cut into rectangles and fixed over the cover slip using double-sided sellotape. The entire tumor-bearing areas can thus be measured and totaled.

The same method may be used for quantifying the amount of cartilaginous differentiation. When more than 30% of an osteosarcoma is composed of chondroblastic areas, intimately associated and mixed with non-chondroid-elements it is considered as chondroblastic osteosarcoma. Viable chondroblastic areas are characteristically composed of nodular, bluish hyaline cartilage, with moderately to severely pleomorphic malignant cells. The microscopic appearance is of chondrosarcoma grade 2-3. Necrotic cartilaginous areas are recognized as a confluent, very pale to light eosinophilic homogeneous matrix with vesicular-appearing lacunae in which shadows of necrotic cells can be seen. Grossly, an overt chondroid appearance is rare so the diagnosis is made on histology.

Please note that special amendments for COG and COSS are provided in the additional histopathology appendices.

## **11. Withdrawal of patients from protocol treatment**

The planned duration of the MAP regimen is 29 weeks and the duration of the MAPIE regimen is 40 weeks. In the MAPifn arm, duration of therapy will be two years in total. Surgery is intended to be performed at week 11 in all arms.

Patients may withdraw from protocol treatment for the reasons listed below:

- Death, relapse or tumor progression
- Serious adverse events or other major toxicity prohibiting continuation of protocol therapy
- Pregnancy
- Personal wish of the patient
- Any other situation where continued protocol treatment may not be in the best interest of the patient

The reason for terminating treatment should be recorded on the End of Treatment Form (Appendix FORMS), along with all other post-treatment investigations (see section 8.4).

Patients for whom histological response information is not available, or who did not receive sufficient chemotherapy to allow randomization (see section 6.2) are recommended to receive post-operative chemotherapy according to the MAP schedule. Patients who experience tumor progression during pre-operative treatment are recommended to receive post-operative treatment according to the MAPIE schedule. Patients who are not eligible for randomization as surgery is not macroscopically complete should receive radiotherapy and/or experimental treatments as appropriate. For the purpose of the trial, all patients will remain on follow-up for a minimum of five years after the end of the trial.

## **12. Determination of Efficacy**

### **12.1. Timing**

Remission status and survival will be assessed at the time intervals specified in section 8.4.1.1.

### **12.2. Methods**

Remission status will be assessed clinically and by the imaging studies defined in Appendix B.9. Survival will be ascertained by direct contact of the participating institutions with the trial subjects.

### **12.3. Quantification of Disease Status**

At each follow-up visit scheduled by the protocol, surviving patients will be characterized as either being in complete remission or alive with disease by members of the local investigator team.

## **12.4. Continuity of methods**

The same methods for assessment of disease status will be recommended by the protocol throughout the whole duration of the trial.

## **12.5. Evaluation Criteria/Remission Criteria**

Detailed definitions of complete remission and disease progression, as used in EURAMOS 1 are given in Appendix A.6. No other remission criteria will be used.

# **13. Determination of Safety**

## **13.1. Adverse Event**

An adverse event (AE) is any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does **not necessarily have a causal relationship** with this treatment.

An AE can, therefore, be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not related to the medicinal product. AEs are documented on the case report forms (CRF) and graded for severity according to Common Terminology Criteria for Adverse Event v. 3.0 (CTCAE).

## **13.2. Adverse Reaction (AR)**

An adverse reaction (AR) is an AE which is judged by the investigator as having a reasonable suspected causal relationship to an investigational medicinal product (IMP).

## **13.3. Unexpected Adverse Reaction**

An ‘unexpected adverse reaction’ (UAR) is an AR, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information.

Examples of UARs include:

- an expected /labeled AR with an unexpected outcome (e.g. a fatal outcome)
- “acute renal failure” is a labeled AR, a subsequent new report of “interstitial nephritis” is more specific and, therefore, unexpected
- an increase in the rate of occurrence of an expected, AR, which is judged to be clinically important is considered as unexpected

### 13.4. Serious Adverse Event or Reaction

A serious adverse event (SAE) or serious adverse reaction (SAR) is any untoward medical occurrence or effect that at any dose:

- results in death regardless of its cause – see below
- is life-threatening – see below
- requires hospitalization or prolongation of an existing hospitalization. Not every hospitalization constitutes a reportable serious adverse event. For exceptions see below
- results in persistent or significant disability or incapacity – For exceptions see below
- is a congenital anomaly or birth defect
- any other medically important condition such as abnormal biological or vital signs and secondary malignancies (cancer) – For exceptions see below

#### **DEFINITIONS and EXCEPTIONS for EURAMOS:**

- **All deaths** including death due to disease progression during protocol treatment and for 30 days after the last protocol treatment, including treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b, will be reported as an SAE. Death due to progression of disease will not constitute a SAE if it occurs at least 30 days after the last protocol treatment.
- The term "life-threatening" refers to an event where the patient is at IMMEDIATE risk of death at the time of the event (e.g. requires IMMEDIATE intensive care treatment). It does not refer to an event which hypothetically might cause death if it were more severe e.g. drug induced hepatitis which, if resolved, is not life threatening although it could lead to liver failure and death.
- **Hospitalization** is defined as at least one overnight admission
  - a) Hospitalization for chemotherapy is not reported as an SAE. In addition expected side effects of chemotherapy, which are listed in the product information, will not be reported on an SAE form for the purposes of this clinical trial unless in the opinion of the investigator they unexpectedly prolonged the hospitalization or required intensive care therapy.
  - b) Hospitalization for procedures required by the protocol e.g. biopsy or surgery are not considered serious adverse events until one of the above criteria are met.
  - c) Hospitalization due to signs and symptoms associated with disease progression are not considered an SAE unless outcome leads to DEATH during protocol treatment and for 30 days after the last protocol treatment, including treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b.
  - d) Elective hospitalization for a pre-existing condition that has not worsened does not constitute a SAE.
- **Disability** is defined as a substantial disruption in a person's ability to conduct normal life functions (e.g. blindness, deafness). Disability resulting from tumor surgery does not constitute an SAE.

- **Other medically important conditions** are important medical events that in the opinion of the investigator may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm or convulsions. Secondary malignancies are also considered to be medically important e.g. skin cancers, myelodysplastic syndrome (MDS) and are reportable on an SAE form during protocol treatment and for 30 days after the last protocol treatment, including treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b. Abnormal biological or vital signs commonly occur under chemotherapy and will only be reported as serious when considered CLINICALLY RELEVANT BY THE INVESTIGATOR (unexpected) e.g. severe nephrotoxicity (CTCAE Grade 4) or severe cardiac toxicity (CTCAE Grade 4). Expected serious adverse reactions (SAR) such as hematological toxicity or increase in liver enzymes under methotrexate which resolve are examples of SARs which are not considered reportable on an SAE Form by the investigator.

### **13.5. Serious Adverse Event and Reaction Reporting**

All SAEs and SARs, regardless of causal relationship, must be reported to the EURAMOS Intergroup Safety Desk (EISD), Muenster, Germany within 1 business day directly by fax on the SAE Form. SAEs and SARs will be reported following the first dose of chemotherapy throughout the clinical trial and for 30 days after the last protocol treatment, including treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b. The EISD will inform regional data centers immediately of all SAEs. The national coordinators or their designee (e.g. regional data centers) are responsible for promptly notifying the Ethics Committee and the competent authorities of all unexpected serious adverse reactions.

All SAE reports which occur for patients on the Peg-Intron treatment arm, whether or not deemed drug-related or expected, must be reported by the EURAMOS Intergroup Safety Desk (EISD) to the SPRI Safety Surveillance Department via FAX at 973-921-7422 within 24 hours (one working day) of first becoming aware of the event.

### **13.6. Late effects of chemotherapy**

Late effects of chemotherapy will be documented on follow-up forms and include:

- cardiac toxicity
- renal toxicity
- ototoxicity

### **13.7. Systematic evaluation of organ toxicity**

#### **13.7.1. Timepoints**

Details on how and when to grade organ toxicities during treatment are given in Section 8.1. During follow-up, long-term toxicities will be recorded on the six-monthly follow-up form.

#### **13.7.2 Grading of toxicity**

All toxicities will be classified according to the CTCAE Version 3.0, Publish date June 10, 2003 (see Appendix A.4).

### **13.7.3. Safety Monitoring (Independent Data Monitoring Committee)**

Toxicity information will be reviewed by the Independent Data Monitoring Committee (IDMC) at their regular meetings. If the IDMC have any concerns regarding the safety of patients in this trial, they will report these concerns to the Trial Steering Committee (TSC).

## **14. Duration of the Trial**

It is intended that EURAMOS 1 will remain open until it has completed accrual for both good and poor responders. The trial will be monitored regularly by the IDMC who will review confidential interim analyses of the trial as well as issues surrounding accrual. If they have any grave concerns regarding the trial, for example if one treatment arm is demonstrably inferior to another, the IDMC will report the findings to the TSC who will decide upon the trial's future.

The trial will end on the date of the last treatment visit for the last patient undergoing protocol treatment. Long term follow-up will continue for a minimum of five years after the end of the trial.

## **15. Statistical Methods**

### **15.1. Endpoints**

The primary endpoint for EURAMOS 1 is event-free survival (EFS); secondary endpoints are overall survival (OS), toxicity and quality of life. For the statistical comparison of the randomized arms, EFS and OS will be measured from date of randomization to date of event or date of death as appropriate; surviving patients will be censored at date last known to be alive. For reporting EFS and OS estimates at specific timepoints, these measures will be calculated from date of diagnostic biopsy. Treatment comparisons of EFS and OS will also be conducted in the subgroup of localized patients. Trial conclusions will be based on all endpoints. Events are defined as death, detection of local recurrence or metastasis, progression of metastatic disease, or detection of a secondary malignancy. Toxicity will be assessed using the CTCAE (Appendix A4). Good histological response is defined as < 10% viable tumor.

### **15.2. Sample Size**

Sample size calculations for this trial have been calculated using the method of George and Desu (George and Desu, 1974). The good histological response rate for the MAP induction regimen, estimated from INT 0133, is 45%. Analysis of EFS is planned to take place two years after the closure of the trial, analysis of OS is planned for four years after closure.

Based on the previous experience of the participating groups, 3-year EFS for the MAP regimen is expected to be 70% for good responders and 45% for poor responders; 5-year OS is also expected to be 70% for good responders and 45% for poor responders.

Assuming a two-sided significance level of 5%, 80% power and 400 patients registered per year, it is proposed that 1260 patients be randomized into EURAMOS 1. Of these, 567 are anticipated to be good responders and 693 poor responders. Data from COSS suggests that 10% of patients registered at start of treatment are not randomized following surgery.

This is for a variety of reasons, including disease progression, insufficient pre-operative chemotherapy and withdrawal of consent. Thus randomization of 1260 patients will require 1400 patients to be registered (630 good responders, 770 poor responders), over a period of 4 years.

Randomization of 567 good responders will allow an increase of 10%, from 70% to 80%, to be detected in 3-year EFS and 5-year OS. Randomization of 693 poor responders will allow an increase of 10%, from 45% to 55%, to be detected in 3-year EFS and 5-year OS.

### **15.3. Sample size for patients with localized disease**

At least 85% of patients randomized into EURAMOS 1 are expected to have localized disease at registration. A minimum of 482 good responders with localized disease and 590 poor responders with localized disease will thus be available for analysis. Due to the better prognosis for localized disease, EFS and OS are expected to be slightly higher for this cohort compared to the whole trial population.

Assuming a two-sided significance level of 5%, 80% power and 340 patients with localized disease registered per year, randomization of 482 good responders with localized disease will allow an increase of 10%, from 75% to 85%, to be detected in 3-year EFS and 5-year OS. Similarly, randomization of 590 poor responders with localized disease will allow an increase of 11%, from 50% to 61%, to be detected in 3-year EFS and 5-year OS (2-sided significance level of 5%, 80% power).

### **15.4. Intended Analysis**

The two arms will be compared on an intention to treat basis. Differences in event-free survival and overall survival will be assessed using the logrank test and expressed using hazard ratios with appropriate confidence intervals. Proportions of patients experiencing grade 3 and 4 toxicities will be compared using chi-square tests or Fisher's exact tests where appropriate. Differences in EFS and OS will be assessed for the subgroup of patients with localized disease. No other subgroup analyses are planned but the consistency of treatment effect within specified groups, e.g. site of disease, will be examined.

### **15.5. Interim Analyses**

The data will be reviewed and formal interim analyses performed at regular intervals (approximately 6-monthly) by an IDMC who will be asked to give advice on whether the accumulated data from the trial, together with results from other relevant trials, justifies continuing recruitment of further patients.

A decision to discontinue recruitment, in all patients or in selected subgroups will be made only if the result is likely to convince a broad range of clinicians including participants in the trial and the general clinical community. If a decision is made to continue, the IDMC will advise on the frequency of future reviews of the data on the basis of accrual and event rates.

The Haybittle-Peto stopping rule will be adopted for this trial (Haybittle, 1971; Peto et al, 1976). The trial will be stopped for good or poor responders if the p-value for the analysis

of EFS is below 0.001. This approach has the advantage of not requiring the number of interim analyses to be specified, and not increasing the Type I error of the final analysis by more than a nominal amount. The IDMC will make recommendations to the TSC as to the continuation of the trial.

It is important that interim analyses of EURAMOS 1 examine the safety of the patients who have been entered into it. If, at interim analysis, the lower bound of the 95% confidence interval for the proportion of patients in each arm who died due to toxicity exceeds 3%, the future of the trial will be discussed with the TSC. The minimum number of toxic deaths for which the lower bound of the 95% Confidence Interval exceeds 3% are shown in the table below:

<b>Number of patients</b>	<b>Number of toxic deaths</b>
50	5
100	8
150	10
200	12
250	14
300	16

At each interim analysis, all reported grade 4 CTCAE toxicities will be presented by arm. Any perceived excess in grade 4 toxicity, in any arm, will lead to further investigation to determine the safety of that arm. As the toxicity profiles of MAP and MAPIE are known from the results of INT 0133 and P9754, further stopping rules for chemotherapy toxicity are not warranted.

The role of the TSC is to provide overall supervision for the trial and provide advice through its independent Chairman. The ultimate decision for the continuation of the trial lies with the TSC. See Appendix A.1 for details on trial committees.

### **15.5.1. Stopping rules for pegylated interferon $\alpha$ -2b**

Experience from the Karolinska Hospital in Sweden suggests that interferon  $\alpha$  is not associated with major acute or long-term toxicity in osteosarcoma patients (Strander et al, 1995). Interferon- $\alpha$  has an excellent safety record in other diseases, and we would not expect to see major toxicities arising from it in this trial. However, it would be prudent to monitor the safety of patients who receive pegylated interferon  $\alpha$ -2b carefully.

If any toxic death occurs that is attributable to pegylated interferon  $\alpha$ -2b, the IDMC and TSC will be consulted within 7 days with a view to discontinuing this arm. If, at interim analysis, > 25% of patients who started pegylated interferon  $\alpha$ -2b have subsequently ceased treatment for any reason other than disease progression, relapse or death, the TMG will discuss whether to discontinue this arm with the IDMC and TSC. Permanent, early discontinuation of pegylated interferon  $\alpha$ -2b should be discussed with the regional CI whenever possible. At interim analysis, all grade 4 toxicities observed during treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2b will be reported. If any individual non-hematological toxicity criterium is associated with grade 4 toxicity in more than 5% of patients, the continuation of this arm will be reviewed with the IDMC and TSC.

## **16. Data Management**

### **16.1. Patient Identification**

Upon registration, every patient will be assigned a unique patient identification number by the appropriate Trials Center, which, in addition to their initials, date of birth, and gender will allow unambiguous identification. Local investigators will keep a confidential patient identification list connecting these with the full patient name. Some study groups will record full names. If so, the authorization to record full names will be included in the appropriate Informed Consent form (see Appendix B.13).

### **16.2. Data Collection/Case Report Forms**

Data will be recorded on case report forms (CRFs) supplied by the appropriate Trials Center, or submitted electronically according to group practice (Appendix B.2). Copies of pathology reports and surgical reports and other notes will also be collected by some groups (see Appendix B.4). All variables on which information is to be collected for the purpose of the trial and the manner in which this information is to be coded will be predefined by the Coordinating Data Center London (CDC) after discussion with the TMG. Groups are free to collect additional information according to their respective practice. Patients initials, but not name or address, will be recorded on the CRFs (when used) for identification purposes, unless otherwise specified. This information will be treated with strict confidentiality by the relevant trials center. The data to be recorded and the schedule for submitting data can be viewed in Appendix B. Participating Trials Centers may also choose to abstract data directly from original reports submitted by participating institutions (e.g.: surgical reports or pathology reports) or to use remote data entry systems. The type of data to be recorded is detailed in the Assessments and Procedures section (Section 8). The CDC will provide all Trials Centers with a list of data to be collected, the timepoints at which these are to be collected and an exact definition of terms. Groups for whom English is not the main language are allowed to translate this information into their respective languages for easier data collection, provided that the definitions used are not altered in meaning and that the collected data is not affected by this translation.

CRFs, when used, must be filled out with ink. Corrections should be performed as follows: A single line should be drawn through the incorrect information, the correct information written next to it and dated and signed by the investigator, if necessary giving reasons for the correction. Datafields which can not be filled because of lack of information should be commented. The CRFs are to be filled out in a timely fashion, signed by the local investigator. The top copy of all CRFs should be sent in a timely fashion to the relevant Trials Center for data entry and a copy kept at the participating institution.

### **16.3. Data Processing**

At the relevant Trials Center, the data provided by the local investigators and information obtained directly by reference pathologists, surgeons, radiologists, or radiotherapists (see Appendix A.1) will be processed, checked for consistency, and entered into an electronical database. Implausible or missing data will be corrected or supplemented after contacting the local investigator. Correction notes will be stored in such a way as to accommodate the retrieval of all data submitted by a local investigator. The validated data will be entered into

a database and stored electronically using the software of choice of the relevant Trials Center.

Validated EURAMOS 1 trial data will be submitted from the four Trials Centers (COSS, SSG, MRC, and COG) to the CDC in a format specified by the CDC every 6 months. All data sent to the coordinating Trials Center for analysis will be anonymized. The CDC London will keep an electronic database containing all submitted validated information, using the software of its choice. The database will be frozen after entry of all relevant data at time of each analysis. This closure will be documented. Commercially available, validated software will be used for all analyses.

#### **16.4. Archiving of Trial Documents**

Original versions of the central trial protocol and of all group-identical appendices will be kept at the CDC, which will also be supplied with and store authorized copies of group-specific appendices.

The Trials Centers of the participating groups will store original versions of the group-specific appendices. They will also be supplied with and store authorized copies of the central trial protocol and of all group-identical appendices.

The originals of all trial documents including the CRFs will be stored at the relevant Trials Centers and the CDC for the time period defined by national laws and regulations, but not shorter than 15 years after publication of the final analysis.

Local investigators and trial centers will store all administrative documents (e.g. correspondence with ethical committees, regulatory agencies, trial centers), the patient identification list, copies of the CRFs, the protocol and the amendments for the time period specified above.

Local investigators will store the patient's hospital charts for as long as required by national laws and regulations, but not less than 15 years.

### **17. Quality Assurance**

#### **17.1. Introduction**

The EURAMOS collaborators are aware that all clinical research carries with it the obligation to ensure optimal therapy for participating patients and optimal conduct of the research such that the patients' participation is meaningful. Accurate and timely knowledge of the progress of each trial is a critical Intergroup responsibility. The multi-center and intergroup nature of the EURAMOS trial presents a variety of challenging methodological problems regarding assurance of quality and consistency in trial conduct. The collaborating groups each have well established quality control procedures and have developed a number of additional approaches to address these issues, which are described in this section.

In order to deal with assurance of quality and consistency in trial conduct for their intergroup trial, EURAMOS has formed a Coordinating Center for quality matters, located at the Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS) Münster, Germany. Together with the

TMG, the Münster office is responsible for the development and implementation of the trial's Quality Assurance Program, including routine monitoring procedures, on-site visits, and adverse events reporting, as well as other good clinical practice techniques. It is responsible for the development of standard operational procedures relating to quality assurance issues, based on the ICH/GCP guidelines and EU directive 2001/20/EC, which are then to be implemented for the trial as a whole.

Procedures in place for rapid reporting of treatment-related morbidity information (SAEs) and the interim evaluation of outcome measures and patient safety information are detailed in other sections of the protocol.

## **17.2. Data Consistency**

Methods used to generate trial data in a standardized fashion across groups are described in detail in the appropriate sections of the protocol. Standardized reporting of toxicity will be according to the CTCAE Version 3.0, Publication Date: June 10, 2003 (Appendix A.4).

Data consistency will be checked at the appropriate Trials Centers by comparing information from CRFs with that from pathology reports and surgery reports and submitted progress notes. Compliance with the entry criteria and the principles of randomization, compliance with the diagnostic, therapeutic, and follow-up guidelines of the protocol, and the correct translation onto CRFs will be reviewed. Implausible or missing data will be corrected or supplemented after contacting the local investigator.

Participating investigators must agree to on site data verification on the commitment form (see Appendix B.2). Details about the organization, content, and conduct of these on site visits are given in section 17.4. and in Standard Operational Procedures. The frequency of monitoring visits will be decided after grant approval in relation to the sum allocated for these purposes.

## **17.3. Review of Trial Quality Indicators**

An IDMC, independent of trial leadership, free of conflicts of interest, will be formed. The main objectives of the IDMC are to:

- ensure that patients in the clinical trial are protected
- ensure that evaluation of interim results and decisions about continuing, modifying, or terminating the clinical trial and reporting results are made competently and independently; and
- ensure that the credibility of clinical trial reports and the ethics of clinical trial conduct are maintained

Issues surrounding accrual, eligibility criteria, randomization, and compliance with the protocol will be reviewed during the regular meetings of the IDMC. The CDC and KKS Münster will supply the IDMC with all necessary information. If the IDMC have any grave concerns regarding the trial, they will report them to the TSC who will decide upon the trial's future.

## **17.4. Monitoring**

EURAMOS is a collaboration between four multi-institutional osteosarcoma groups: COG, COSS, EOI and SSG. Each group will be responsible for organizing a monitoring program of their participating institutions according to GCP. On site visits will be made at regular intervals throughout the trial as required, which may be supplemented by investigators' training and meetings. Data Centers will meet regularly to assure data consistency between centers.

### **17.4.1. Aim of monitoring**

The purpose of these visits is:

- to verify that the rights and well-being of human subjects are protected
- to verify accuracy, completion and validity of reported trial data from the source documents
- to evaluate the conduct of the trial within the institution with regard to compliance with the currently approved protocol, GCP and with the applicable regulatory requirements

### **17.4.2. Notice of monitoring**

The Trials Center will give the responsible investigator adequate notice of the monitoring visit to allow adequate time, space and staff for these visits.

## **17.5. Reference Panels**

### **17.5.1. Pathology Review**

Pathology review will be undertaken for all patients within the trial. Both the diagnostic biopsy and the resection specimen histology will be reviewed by a review pathologist (see Appendix A.1 for members of the panel). The pathology/biological studies subgroup will undertake regular audit to determine consistency of reporting.

The process of pathology review is detailed in section 10.

### **17.5.2. Radiology Panel**

Review of thorax CT scans will be undertaken by the TMG in conjunction with a radiologist (see Appendix A.1 for radiology panel membership). Chest CT scans may be requested for patients registered as having "possible" metastatic disease i.e. fulfilling the following criteria:

- a) A single lesion no greater than 1 cm or
- b) less than 3 lesions of  $\geq 5$  mm

### **17.5.3. Surgical Panel**

The surgical panel(s) issue(s) guidelines surrounding tumor resection and reconstruction. Some groups offer or require consultation with members of the surgical panel prior to tumor surgery. See Appendix B.7 for guidelines. See Appendix A.1 for panel membership.

#### **17.5.4. Oncology Panel**

The oncology panels of each group shall check the protocol for content, consistency and accuracy on all topics surrounding trial medication. Members of each group's oncology panel are appointed to represent the group in the TMG and the TSC. Some groups may offer or require consultation with named members of the oncology panel on issues surrounding chemotherapy. See Appendix A.1 for panel membership.

#### **17.5.5. Radiotherapy Panel**

The radiotherapy panel(s) issue(s) guidelines surrounding radiotherapy for insufficient margins or inoperable relapse. Some groups offer or require consultation with members of the radiotherapy panel prior to any radiotherapy. See Appendix B.10 for guidelines. See Appendix A.1 for panel membership.

#### **17.5.6. Pharmacy Panel**

The pharmacy panel issues guidelines surrounding trial medication. Some groups offer consultation with members of the pharmacy panel. See Appendix A.1 for panel membership.

### **18. Ethical Background**

#### **18.1. Declaration of Helsinki**

EURAMOS 1 will be conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki, last revised by 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 (see Appendix A.11).

#### **18.2. Ethical Approval**

Before being activated by a group, the protocol, patient information sheets, and consent forms must have been reviewed and accepted by the appropriate Ethics Committee of that group, in conformity with the laws and regulations of the country of the Chief Investigator and, for European investigators, the appropriate European laws and regulations.

The group for which this version of the protocol was issued will submit protocol, patient information sheets, and consent forms to the appropriate Ethics Committee named in Appendix B.11. The trial will not be activated before approval by that committee. All investigators from the group for which this version of the protocol was issued will follow any additional guidelines which might be given in the group-specific Appendix B.11.

The Chief Investigator of the group will inform the named Ethics Committee and the competent authorities about all protocol amendments which might affect the safety of participating patients. The Ethics Committee will also be informed about all severe or unexpected adverse events made known to the Chief Investigator.

Within 90 days after the end of the trial (see section 14), the Chief Investigator(s) shall notify the competent authorities and the competent Ethics Committee that the clinical trial

has ended. If the trial has to be terminated early, this period shall be reduced to 15 days and the reasons clearly explained.

Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use states that, “in the case of multi-center clinical trials carried out in more than one Member State (*of the European Union*) simultaneously, a single Ethics Committee opinion shall be given for each Member State concerned by the clinical trial” (see Appendix A.12). Member States of the European Union shall adopt and publish before 1 May 2003 the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive. In Member States failing to comply with these provisions and in participating countries which are not Member States of the European Union, multiple Ethics Committee opinions may be required. Before entering patients into the trial, clinicians must, therefore ensure that they have ethical approval to participate in the trial according to their national and, where applicable, European laws and regulations. It may be necessary to await the vote of the local Ethical Committee and to inform that board about protocol amendments, adverse events, and termination of the trial, as detailed above.

### **18.3. Patient Information**

Before entry into the trial and randomization, the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, their legal representative, will be given the opportunity, in a prior interview with the investigator or a member of the investigating team, to understand the objectives, risks and inconveniences of the trial, and the conditions under which it is to be conducted and will also be informed of their right to withdraw from the trial at any time. Minors are to receive information according to their capacity of understanding, from staff with experience with minors, regarding the trial, the risks and the benefits.

### **18.4. Informed consent**

Prior to trial entry, the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, their legal representative, must give their written consent after being informed of the nature, significance, implications and risks of the clinical trial, including treatment allocation and randomization. Sufficient time will be allowed to decide about trial participation and to solve open questions. If the individual is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation.

The signature of the legal representative is required for children and adolescents below legal age. The explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation or to be withdrawn from the clinical trial at any time is to be considered by the investigator or where appropriate the principal investigator.

Master versions of the Patient Information and Informed Consent Forms for the group for which this version of the protocol was issued are to be found in Appendix B.13. The format may need to be modified according to the requirements of the participating institution. Any modified versions may need to be submitted to the appropriate Ethical Committee for evaluation.

Patient Information and Informed Consent forms will be issued in two copies. One copy remains with the local investigator, one is handed to the patient.

### **18.5. Data Management, Storage and Transmission**

The patients will be informed about the fact that their trial based data will be stored, transmitted and used for scientific analyses and publications, and that competent authorities may have the right to conduct an official review of documents, records, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial or at the Trials Center, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect.

Patients have the right to be informed about the data kept.

Consent for data management, storage and transmission will be asked for in addition to consent into trial participation (see Appendix B.13).

### **18.6. Consent into surgery and radiotherapy**

Information about any surgical or radiotherapeutical procedures will be given by the treating surgeons or radiotherapists and informed consent into these procedures will be requested separately.

### **18.7. Withdrawal from the trial**

The subject may without any resulting detriment withdraw from the clinical trial at any time by revoking their informed consent.

## **19. Legal and Administrative Guidelines**

### **19.1. Good Clinical Practice (GCP)**

The "Recommendations of Good Clinical Practice (ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice, effective since 17.1.1997)" and "Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use" (see Appendix A.12) will be respected.

### **19.2. Legal background (National and International Regulations)**

The trial will be performed in accordance with the national laws and regulations of the countries in which it is being performed and applicable European laws and regulations. Before commencing the trial, the Chief Investigator for each of the cooperating groups shall submit a valid request for authorization to the competent authority of the country in which they plan to conduct the clinical trial. The trial will not start until the Ethics Committee has issued a favorable opinion and the competent authority of the country concerned has not informed the sponsor of any grounds for non-acceptance.

The Chief Investigators for each group are required to ensure that the laws, regulations and rules of their respective countries are being followed. Details on the legal background for the group for which this version of the protocol is being issued are to be found in Appendix B.12.

The Chief Investigator for each cooperative group must be qualified for this position as required by the national laws and regulations of their country and, for European Chief Investigators, applicable European laws and regulations (for instance: adequate experience in the conduct of clinical trials).

### **19.3. Insurance**

Each group has ensured that appropriate arrangements for indemnity to cover the liability of the investigator, including insurance where necessary, have been made according to their national guidelines (see Appendix B.12).

### **19.4. Finance**

#### **19.4.1. Protocol Development**

Costs arising in association with protocol development were covered by a generous grant of 15 000 € from the European Science Foundation (Pan-European Clinical Trials (2001) – grant no. 01-26-DE).

#### **19.4.2. Treatment Related Costs**

Participation in oncology trials has become the “standard of care” in pediatric oncology as well as in bone sarcoma treatment in all age groups. The laboratory and clinical investigations set forth in the EURAMOS 1 protocol, as well as radiological staging and follow-up procedures are part of standard routine clinical care for osteosarcoma patients in all participating countries. No additional diagnostic tests not required as part of routine care are called for by the EURAMOS 1 protocol. No additional costs not already covered by hospital reimbursements will arise in association with diagnostic evaluation and follow-up of trial subjects. The cost of treatment in this trial will not exceed the standard cost of treating these patients.

Peg-Intron (SCH 054031) will be supplied free of charge by SPRI.

### **19.4.3. Cost of Trial Organization and Data Management**

#### **19.4.3.1. Costs arising within participating groups**

Each of the four participating groups is required to apply for funding which covers the costs associated with data collection and the maintenance of their group's trial infrastructure.

- **COSS**

A grant application has been submitted to the German Cancer Charity (Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, Postfach 1467, D-53111 Bonn). Deutsche Krebshilfe has for more than a decade generously supported the COSS trials as well as many other German Pediatric Oncology trials.

- **SSG**

The sarcoma trials of SSG are currently funded by the Swedish Cancer Society and the Nordic Cancer Union.

- **EOI**

Funding for data management and statistics in the UK has been awarded by the National Cancer Research Institute (NCRI) Clinical Trials Awards and Advisory Committee (CTAAC).

- **COG**

COG participation will be funded by a COG grant covering per case reimbursement and statistical and data center support and limited investigator support for the group's Chief Investigator. Additional funds will be applied for to cover travel expenses and data transfer.

### **19.4.3.2. Pan European Cooperation**

Costs arising from Pan-European Cooperation within EURAMOS-1 are the subject of grants by Member Organisations of the European Science Foundation's (ESF) European Medical Research Councils (EMRC). These were provided based on the positive review of a grant application (01-26-DE) for EURAMOS-1, which was submitted in response to a call for outline proposals for pan-European controlled clinical trials, published in *The Lancet* (Vol. 358, 9 June 2001). Following consideration of the assessments given by external referees, the International Expert Review Panel of the EUROCORES Programme on Pan-European Clinical Trials selected EURAMOS-1 to be recommended for funding.

### **19.4.4. Ancillary studies**

Costs associated with ancillary studies will be the subject of separate grant applications.

### **19.5. Compliance with the protocol**

The guidelines of the protocol are to be followed. Participating investigators must document all protocol violations and must give the reasons responsible for these violations (e.g.

emergency measures). Compliance will be checked as part of the on-site monitoring process.

## **19.6. Protocol-Amendments**

After commencement of the trial, the EURAMOS TMG may make amendments to the protocol. All amendments must be authorized by the four Chief Investigators after consultation with the TMG and the TSC. If those amendments are substantial and are likely to have an impact on the safety of the trial subjects or to change the interpretation of the scientific documents in support of the conduct of the trial, or if they are otherwise significant, the Chief Investigators shall notify the competent authorities of the countries concerned of the reasons for, and content of, these amendments and shall inform the Ethics Committee or Committees concerned. If the opinion of the Ethics Committee is favorable and the competent authorities have raised no grounds for non-acceptance of the aforementioned substantial amendments, the EURAMOS group shall proceed to conduct the trial following the amended protocol. Should this not be the case, the EURAMOS group will either take account of the grounds for non-acceptance and adapt the proposed amendment to the protocol accordingly or withdraw the proposed amendment.

Participating investigators will be informed about all amendments and have to verify knowledge of amendments by their signature. Patient information and CRFs will be adapted to include all changes specified in the amendments.

Amendments would include:

- (1) The protocol version for which the amendment is applicable
- (2) An exact description of all alterations made
- (3) The reasons for these alterations
- (4) The date of these alterations
- (5) The authorization by the Chief Investigators

## **20. Publication policy**

### **20.1. Final report**

A final report of EURAMOS 1 will be written by the TMG. It will include the relevant clinical and statistical issues, tables detailing results and the conclusions. It will be signed by all four Chief Investigators and the statistician of the CDC.

### **20.2. Publication**

Publication of the trial will be performed regardless of its outcome. The publication will be written in accordance with the standards of the CONSORT Statement (Begg et al, 1997). The authorship will consist of the TMG chair and the following representatives of each group: CI, pathologist, surgeon, statistician and data manager. This will be the writing committee. The order of the authors will be the four CIs followed by the others. The senior author will be the TMG chair, unless they are a member of the same group as the first author; in that case a CI from another group will be the senior author. First authorship will be determined between the four CIs. The first author will provide a first draft of the report within 18 months of closure. The trial report will be accompanied by an appendix identifying

the TMG and listing contributors to the trial and all associated committees. Publication requires authorization by the TMG.

Additional publications using data analyzed by the CDC will be authorized by the TMG and published with authors and “on behalf of EURAMOS”.

No group will independently use data from EURAMOS 1 for separate publication before publication of the final trial report. After the EFS and OS reports have been published, each group can report analyses of their own data without consulting the TMG. Analyses of the whole trial data set require the permission of the TMG.

## 21. Glossary and Abbreviations

A	Doxorubicin (Adriamycin)
AE	Adverse event
Ai	Treatment course: Doxorubicin and Ifosfamide 9g
ANC	Absolute Neutrophil
AP	Treatment course: Doxorubicin and Cisplatin
AR	Adverse Reaction
CCG	Children's Cancer Group
CDC	Coordinating Data Center London
CI	Chief Investigator
COG	Children's Oncology Group (North America)
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study Group (Germany, Austria, Switzerland)
CRF	Case Report Form
CT	Computed Tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDP	Cisplatin
DHFR	Dihydrofolate Reductase
DOX	Doxorubicin (Adriamycin)
E	Etoposide
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetate
EF	Ejection fraction
EFS	Event-Free Survival
EISD	EURAMOS Intergroup Safety Desk
EOI	European Osteosarcoma Intergroup
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETO	Etoposide
EU	European Union
EURAMOS	European and American Osteosarcoma Study Group
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GFR	Glomerular Filtration Rate
i	Ifosfamide 9 g
I	Ifosfamide 14 g
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IE	Treatment Course: Ifosfamide 14g and Etoposide
ifn	Pegylated interferon $\alpha$ -2b
IFN $\alpha$	Pegylated interferon $\alpha$ -2b
IFO14 g	Ifosfamide 14 g
IFO9 g	Ifosfamide 9 g
IMP	Investigational medicinal product
IRSG	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group
KKS	Koordinierungszentrum Klinische Studien
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
M	Methotrexate
MAP	Treatment Arm: Methotrexate, Doxorubicin and Cisplatin
MAPIE	Treatment Arm: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin, Ifosfamide and Etoposide
	Treatment Arm: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin followed by

MAPifn	Pegylated interferon $\alpha$ -2b
MDS	Myelodysplastic syndrome
MRC	Medical Research Council (UK)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTP	Muramyl tripeptide
MTX	Methotrexate
MUGA	Multigated Acquisition Scan
NCRI	National Cancer Research Institute (UK)
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory
NWTSG	National Wilm's Tumor Study Group
OS	Overall Survival
P	Cisplatin
Participating Institutions	Accredited center
PET	Positron Emission Tomography
Plts	Platelets
POG	Pediatric Oncology Group
QL	Quality of life
RIA	Radioimmunoassay
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious adverse reaction
SF	Shortening Fraction
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SMX	Sulfamethoxazole
SPRI	Schering-Plough Research Institute
SSG	Scandinavian Sarcoma Group
TMG	Trial Management Group
TMP	Trimethoprim
Trials Center	COG, COSS, EOI, SSG
TSC	Trial Steering Committee
UAR	Unexpected adverse event
UKCCSG	United Kingdom Children's Cancer Study Group
ULN	Upper Limit of Normal
UN	United Nations
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

## 22. References

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993, **85**, 365-376.
- Allen IE, Ross SD, Borden SP, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Immunotherapy* 2001, **24**, 58-65.
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities: results of 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993, **72**, 3227-3238.
- Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma: preliminary results of the Rizzoli's 4<sup>th</sup> study. *Acta Oncologica* 1998, **37**, 41-48.
- Bauer HC, Brosjo O, Strander H. Comparison of growth inhibiting effect of natural and recombinant interferon-alpha on human osteosarcomas in nude mice. *Journal of Interferon Research* 1987, **7**, 365-369.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *Journal of the American Medical Association* 1996, **276**, 637-639.
- Bhatia S, Landier W, Robison L. Late effects of childhood cancer therapy. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Progress in Oncology* 2002, pp 171-201. Sudbury: Jone and Barlett Publications, 2003.
- Bielack S, Wulff B, Delling G, et al. Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: Experience of the cooperative osteosarcoma study group COSS. *Medical and Pediatric Oncology* 1995, **24**, 6-12.
- Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenzer D, et al. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. *Klinische Padiatrie* 1999a, **211**, 260-270.
- Bielack S, Kempf-Bielack B, Heise U, et al. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. *Journal of Clinical Oncology* 1999b, **17**, 1164-1174.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *Journal of Clinical Oncology* 2002, **20**, 776-790.
- Bieling P, Rehan N, Winkler P, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 1996, **14**, 848-858.
- Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, et al. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 2001, **27**, 511-515.
- Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Journal of Clinical Oncology* 1992, **10**, 1579-1591.
- Brosjo O, Bauer HC, Brostrom LA, et al. Influence of human alpha-interferon on four human osteosarcoma xenografts in nude mice. *Cancer Research* 1985, **45**, 5598-5602.
- Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, et al. Pegylated interferon alfa-2b treatment for patients with solid tumors: a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology* 2002, **20**, 3841-3849.
- Bunn S, Kelly D, Murray KF, et al. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Children with Chronic Hepatitis C. *Journal Hepatology* 2000, **32**, 763 (abs).

Calaminus G, Weinspach S, Teske C, et al. Quality of life in children and adolescents with cancer: first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klinische Padiatrie* 2000, **212**, 211-215.

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1980, **153**, 106-112.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: EORTC, 1995.

Flege S, Kevric M, Ewerbeck V, et al. Axial osteosarcoma: local surgical control is still of paramount importance in the age of interdisciplinary therapy. *Sarcoma* 2001, **5**, 233 (abstract).

Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Annals of Oncology* 1998, **9**, 893-899.

Gentet J-C, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma: a phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *European Journal of Cancer* 1997, **33**, 232-237.

George SL and Desu MM. Planning the size and duration of a clinical trial studying the time to some critical event. *Journal of Chronic Diseases* 1974, **27**, 15-24.

Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002, **20**, 426-433.

Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1998, **16**, 3641-3648.

Haybittle J. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer. *British Journal of Radiology* 1971, **44**, 793-797.

Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, **21**, 2011-2018.

Hudson M, Tyc V, Cremer L, et al. Patient satisfaction after limb sparing surgery and amputation for pediatric malignant bone tumors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 1998, **15**, 60-69.

Lewis IJ, Nooij M. Chemotherapy at standard or increased dose intensity in patients with operable osteosarcoma of the extremity; A randomised controlled trial conducted by the European Osteosarcoma Intergroup (ISRCTN 86294690). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003, **22**, 3821a.

Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *Journal of Clinical Oncology* 1998, **16**, 2452-2458.

Meyers PA, Schwartz CL, Bernstein M, et al. Addition of ifosfamide and muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose methotrexate improves event-free survival (EFS) in localized osteosarcoma (OS). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2001, **20**, 1463a.

Michelagnoli MP, Lewis IJ, Gattamaneni HR, et al. Ifosfamide/etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor risk osteosarcoma. *British Journal of Cancer* 1999, **79**, 1174-1178.

Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower extremity bone tumors: What are the long term implications? *Journal of Clinical Oncology* 2002, **20**, 4493-4501.

Nicholson HS, Mulvihill JJ, Byrne J. Late effects of therapy in adult survivors of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Medical and Pediatric Oncology* 1992, **20**, 6-12.

Pathology and genetics of tumours of soft tissues and bone. WHO Classification of Tumours, Vol 5 2002.

Peto R, Pike M, Armitage P, et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged analysis of each patient. I: introduction and design. *British Journal of Cancer* 1976, **35**, 586-612.

Postma A, Kingma A, De Ruiter JH, et al. Quality of life in bone tumor patients comparing limb salvage and amputation of the lower extremity. *Journal of Surgical Oncology* 1992, **51**, 47-51.

Saeter G, Alvegard TA, Elomaa I, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1991, **9**, 1766-1775.

Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian sarcoma group osteosarcoma study SSG VIII: Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histologic responders. *European Journal of Cancer*, 2003a, **39**, 488-494.

Smeland S, Bacci G, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide added to methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity. A joint study by the Italian (ISG) and Scandinavian (SSG) sarcoma groups. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003b, **22**, 3282a.

Souhami RL, Craft AW, van der Eijken JW, et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: A study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997, **350**, 911-917.

Strander H, Einhorn S. Effect of human leukocyte interferon on the growth of human osteosarcoma cells in tissue culture. *International Journal of Cancer* 1977, **19**, 468-473.

Strander H, Bauer HC, Brosjo O, et al. Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma: a pilot study. *Acta Oncologica* 1995, **34**, 877-880.

Tabone MD, Terrier P, Pacquement H, et al. Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *Journal of Clinical Oncology* 1999, **17**, 2789-2795.

Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, et al. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002, **94**, 2090-2106.

Weddington WW. Psychological outcomes in survivors of extremity sarcomas following amputation or limb-sparing surgery. *Cancer Treatment & Research* 1991, **56**, 53-60.

Whelan J, Weeden S, Uscinska B, et al. Localised extremity osteosarcoma: Mature survival data from two European Osteosarcoma Intergroup randomised clinical trials. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, **19**, 1281a.

Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *Journal of Clinical Oncology* 1984, **2**, 617-624.

Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *Journal of Clinical Oncology*, 1988, **6**, 329-337.

Winkler K, Bielack S, Delling G, et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histological tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer* 1990, **66**, 1703-1710.

Wozniakowska-Gesicka T, Wisniewska-Ligier M, Kups J, et al. Influence of interferon-alpha therapy on the count and function of T lymphocytes in children with chronic hepatitis C. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2001, **11**, 344-7.

# EURAMOS 1

*A trial of the  
European and American Osteosarcoma  
Study Group (EURAMOS)*

## APPENDIX A (Gruppenübergreifender Anteil)

Protokollversion 1.0 vom 30.09.2004 für:

**COSS**

**Cooperative  
Osteosarkom-  
Studiengruppe**



## Appendix A - International

<b>Appendix A.1 Trial organization and membership.....</b>	<b>2</b>
EURAMOS 1 Chief Investigators (CIs).....	2
Trial Management Group (TMG).....	3
National Coordinators .....	4
Trial Steering Committee (TSC).....	7
Independent Data Monitoring Committee (IDMC) .....	9
Oncology panel .....	10
Pathology review panel.....	14
Biological studies panel .....	18
Surgical panel .....	20
Radiology panel .....	22
Radiotherapy panel.....	24
Statistics panel.....	25
Quality of life panel .....	26
Pharmacy panel .....	27
<b>Appendix A.2 Performance status .....</b>	<b>28</b>
<b>Appendix A.3 Measuring renal function.....</b>	<b>29</b>
<b>Appendix A.4 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).....</b>	<b>31</b>
<b>Appendix A.5 Agent information.....</b>	<b>38</b>
Cisplatin .....	42
Methotrexate .....	44
Ifosfamide.....	49
Etoposide .....	53
Pegylated Interferon $\alpha$ -2b.....	55
Dexrazoxane .....	57
Carboxypeptidase G2 .....	60
<b>Appendix A.6 Response definitions .....</b>	<b>62</b>
<b>Appendix A.7 Guidelines for treatment of relapsed disease .....</b>	<b>63</b>
<b>Appendix A.8 Quality of life .....</b>	<b>66</b>
<b>Appendix A.9 Biological studies.....</b>	<b>69</b>
<b>Appendix A.10 Margins .....</b>	<b>71</b>
<b>Appendix A.11 World Medical Association Declaration of Helsinki.....</b>	<b>72</b>
<b>Appendix A.12 EU Directive .....</b>	<b>75</b>

## Appendix A.1 Trial organization and membership

### EURAMOS 1 Chief Investigators (CIs)

The Chief Investigators have overall responsibility for the design, coordination and management of the trial. Each CI assumes full responsibility for her/his cooperative group and will not be responsible for the other three cooperating groups.

#### COSS

Stefan Bielack	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer Str. 33 D-48129 Münster, Germany Tel: +49 (0)251 83 52424 Fax: +49 (0)251 83 56489 E-mail: coss@uni-muenster.de
----------------	--

#### SSG

Sigbjørn Smeland	Department of Medical Oncology The Norwegian Radium Hospital Ullernchausseen 70 Montebello N-0310 Oslo, Norway Tel: +47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59 E-mail: sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no
------------------	---

#### EOI

Jeremy Whelan	Meyerstein Institute of Oncology The Middlesex Hospital UCL Hospitals NHS Trust Mortimer Street London W1T 3AA, UK Tel: +44 (0)20 7380 9346 Fax: +44 (0)20 7436 0160 E-mail: jeremy.whelan@uclh.org
---------------	--

#### COG

Neyssa Marina	Stanford University Medical Center 300 Pasteur Drive, Room G313 Stanford CA 94305-5208, USA Tel: +1 650 723 5535 Fax: +1 650 723 5231 E-mail: neyssa.marina@stanford.edu
---------------	--

## Trial Management Group (TMG)

The TMG is a group set up by the Chief Investigators to manage the trial on a day-to-day basis. The TMG consists of the Chief Investigators, Dr Mark Bernstein (Chair, COG bone sarcoma), a representative of the Pathology Sub-Committee (elected by the pathology panel) and statistical and data management representatives from each trials center.

### COSS

Stefan Bielack	Pr. Investigator	+49 (0)251 83 52424	coss@uni-muenster.de
Silke Flege	Study physician	+49 (0)251 83 52424	fleges@uni-muenster.de
Jan-Nicolas Machatschek	Study physician	+49 (0)251 83 52424	jnm@uni-muenster.de
Jenny Potratz	Study physician	+49 (0)251 83 52424	potratzj@uni-muenster.de
Matthias Kevric	Data Manager	+49 (0)251 83 52424	kevric@uni-muenster.de
Achim Heinecke	Statistician	+49 (0)251 83 55264	heineck@uni-muenster.de

### SSG

Sigbjørn Smeland	Pr. Investigator	+47 22 93 40 00	sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no
Evy Nilsson	Data Manager	+46 46 17 75 55	evy.nilsson@cancerepid.lu.se
Harald Anderson	Statistician	+ 46 46 17 75 61	harold.anderson@cancerepid.lu.se
Anna Bladström	Statistician	+ 46 46 17 75 56	anna.bladstrom@skane.se
Thor Alvegard	Data Manager Supervisor	+46 46 17 75 50	thor.alvegard@cancerepid.lu.se

### EOI

Jeremy Whelan	Pr. Investigator	+44 (0)20 7380 9346	jeremy.whelan@uclh.org
Anne Holliday	Trial Manager	+44 (0)20 7670 4747	ath@ctu.mrc.ac.uk
Barbara Uscinska	Senior Trial Manager	+44 (0)20 7670 4785	bu@ctu.mrc.ac.uk
Matthew Sydes	Statistician	+44 (0)20 7670 4798	ms@ctu.mrc.ac.uk

### COG

Neyssa Marina	Pr. Investigator	+1 650 723 5535	neyssa.marina@stanford.edu
Mark Bernstein	TMG chairman	+1 (514) 345 4931	bernstm@MAGELLAN.UMontreal.CA
Celeste Sabinske	Protocol Coordinator	+1 626 447 0064	csabinske@childrensoncologygroup.org
Susan Conway	Research coordinator	+1 626 447 0064	sconway@childrensoncologygroup.org
Mark Kralio	Statistician	+1 626 241 1529	mkralio@childrensoncologygroup.org

### Intergroup Pathology Representative

Pancras Hogendoorn	Pathologist	+ 31 71 526 6639	P.C.W.Hogendoorn@lumc.nl
--------------------	-------------	------------------	--------------------------

## National Coordinators

A National Coordinator is required for each country participating in the EURAMOS 1 trial. The role of the National Coordinator is to ensure that EURAMOS 1 is conducted according to the principles of GCP and according to the laws and regulations by all participating institutions in that country.

### COSS

Andreas Zoubek	St. Anna Children's Hospital Kinderspitalgasse 6 A 1090 Vienna Tel: +43 1 401470 475/250 Fax: +43 1 401470 430 E-mail: zoubek@ccri.univie.ac.at	Austria
Stefan Bielack	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer Str. 33 48129 Münster Tel: +49 (0)251 83 52424 Fax: +49 (0)251 83 56489 E-mail: coss@uni-muenster.de	Germany
Zsuzsanna Papai	National Medical Center Oncology Department Szabolcs u.33.-35. H - 1135 Budapest Tel: +36 1 350 0305 Fax: +36 1 350 1431 E-mail.: papai@ogyik.hu zspapai@axelero.hu	Hungary
Thomas Kühne	Universitätskinderspital beider Basel Onkologie/Hämatologie Römergasse 8 CH-4005 Basel Tel: +41 61 6856565 Fax: +41 61 6856566 E-mail: Thomas.Kuehne@ukbb.ch	Switzerland

**SSG**

Ole Sten Nielsen	Head, Department of Oncology Aarhus University Hospital Norrebrogade 44 DK-8000 Aarhus C Denmark Tel: +45 89492555 Fax: +45 89492550 E-mail: osnie@akh.aaa.dk	Denmark
Maija Tarkkanen	Maija Tarkkanen Institutionen för Medicinsk Genetik Haartman Institutet Helsingfors Universitet FI-00014 HELSINGFORS Tel: +358 947 11 Fax +358 9 19 12 67 88 Email: maija.tarkkanen@hus.fi	Finland
Oskar Johansson	Department of Oncology Landspítalinn IS-121 REYKJAVÍK Tel: +354 543 10 00 Fax: +354 560 14 70 E-mail: oskarjoh@landspitali.is	Iceland
Sigbjørn Smeland	Department of Medical Oncology The Norwegian Radium Hospital Ullernchausseen 70 Montebello N-0310 Oslo, Norway Tel: +47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59 E-mail: sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no	Norway
Thor Alvegard	Regional Tumor Registry Lund University Hospital SE-221 85 LUND Tel: +46 46 17 75 50 Fax: +46 46 18 81 43 E-mail: thor.alvegard@cancerepid.lu.se	Sweden

**EOI**

Catharina Dhooge (Claeys)	Pediatric Hemato-Oncology Department of Pediatrics and medical genetics University Hospital Ghent De Pintelaan 185 B-9000 Gent, Belgium Tel: +32 (0)9 240 35 93 (Secr.) Fax: +32 (0)9 240 38 75 E-mail: Catharina.Dhooge@UGent.be	Belgium
Jacob Anninga	Department of Paediatric Haematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation Leiden University Medical Center PO Box 2600, Internal Post J6-S 2300 RC Leiden The Netherlands. Tel: +31 (0)71 5264131 or +31 (0)71 5264133 Fax: +31 (0)52 48198 E-mail: j.k.anninga@lumc.nl	Netherlands
Jeremy Whelan	Meyerstein Institute of Oncology The Middlesex Hospital UCL Hospitals NHS Trust Mortimer Street London W1N 8AA, UK Tel: +44 (0)20 7380 9346 Fax: +44 (0)20 7436 0160 E-mail: jeremy.whelan@uclh.org	United Kingdom

**COG**

Mark Bernstein	Hopital Ste Justine 3175 Chemin Cote Ste Catherine Montreal, Quebec H3T 1C5 Tel: +1 (514) 345 4931 x 2771 Fax: +1 (514) 345 4792 E-mail: bernstm@MAGELLAN.UMontreal.CA	Canada
Neyssa Marina	Stanford University Medical Center 300 Pasteur Drive, Room G313 Stanford CA 94305 5208, USA Tel: +1 650 723 5535 Fax: +1 650 723 5231 E-mail: neyssa.marina@stanford.edu	USA

## Trial Steering Committee (TSC)

The role of the TSC is to provide overall supervision for the trial. It will elect a chairperson (one of the independent members) during its first meeting. It should also provide advice through its independent chairperson to the CIs and the participating trial groups on all aspects of the trial. The involvement of independent members who are not directly involved in other aspects of the trial provides protection for both trial participants and CIs. The CIs and the independent TSC members are to be appointed are listed below in alphabetical order:

Stefan Bielack	Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 52424, Fax: +49 251 83 56489, E-mail: coss@uni-muenster.de ( <i>CI COSS</i> )
Mark Bernstein	Hopital Ste Justine 3175 Chemin Cote Ste Catherine Montreal, Quebec H3T 1C5 Tel: +1 (514) 345 4931 Fax +1 (514) 345 4792 E-mail: bernstm@MAGELLAN.UMontreal.CA
Stefano Ferrari (TSC Chairman)	Sezione di Chemioterapia. Istituto Ortopedico Rizzoli, via Pupilli 1, 40136 Bologna, Italy. Tel: +39 051 6366199 Fax: +39 051 6366277 . E-mail: stefano.ferrari@ior.it ( <i>independent, COSS nominee</i> )
Stan Kaye	Cancer Research UK Professor of Medical Oncology Institute of Cancer Research 15 Cotswold Rd, Belmont Sutton Surrey SM2 5NG Tel: +44 (0)208661 3538/9 Fax: +44 (0)208661 3541 E-mail: stan.kaye@icr.ac.uk ( <i>independent, EOI-nominee</i> )
Neyssa Marina	Stanford University Medical Center, 300 Pasteur Drive, Room G313, Stanford, CA 94305-5208, USA, Tel: +1 650 723 5535 Fax: +1 650 723 5231, E-mail: neyssa.marina@stanford.edu, ( <i>CI COG</i> )
Joe Mirro	St. Jude Children's Research Hospital 332 North Lauderdale St MS 274 Memphis, Tennessee, U.S.A. 38105 Tel: +1 901 495 3277 Fax: +1 901 525 2720 E-mail: joe.mirro@stjude.org ( <i>independent, COG-nominee</i> )

Hans Strander	Department of Oncology Karolinska Hospital SE-17176 Stockholm Sweden Tel: +46 8 336014 or +46 8 571 46005 Fax: +46 851773256 E-mail: <a href="mailto:hans.strander@ks.se">hans.strander@ks.se</a> <i>(independent, SSG-nominee)</i>
Sigbjørn Smeland	Department of Medical Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Ullernchausseen 70, Montebello, NO-0310 Oslo, Norway, Tel: +47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59, E-mail: <a href="mailto:sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no">sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no</a> , (C/ SSG)
Jeremy Whelan	Meyerstein Institute of Oncology, The Middlesex Hospital, UCL Hospitals NHS Trust, Mortimer Street, London W1T 3AA, UK, Tel: +44 (0)20 7380 9346 Fax: +44 (0)20 7436 0160, E-mail: <a href="mailto:jeremy.whelan@uclh.org">jeremy.whelan@uclh.org</a> (C/ EOI)

## Independent Data Monitoring Committee (IDMC)

The IDMC is the only body involved in the trial that has access to the unblinded comparative data. The role of its members is to monitor these data and make recommendations to the TSC on whether the trial should or should not continue based on any ethical or safety reasons. In addition, the IDMC may be asked by the TSC to consider data emerging from other related studies. Membership of the IDMC will be completely independent of the CIs and the TSC.

Gaetano Bacci	Sezione di Chemioterapia. Istituto Ortopedico Rizzoli, via Pupilli 1, 40136 Bologna, Italy. Tel: +39 051 6366199, Fax: +39 051 6366277. E-mail: gaetano.bacci@ior.it
Otilia Dalesio <i>(statistician)</i>	Biometrics Department, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, NL Tel: +31 20 512 2665 Fax: +31 20 512 2679 E-mail: o.dalesio@nki.nl
Peter Høglund	Southern Swedish Competence Center for Clinical Research, Lund University Hospital, SE-221 85 LUND, Tel: +46-46-177979 Fax: +46-46-176085 E-mail: peter.hoglund@skane.se
Gerald Gilchrist	4248 Linden Hills Blvd Minneapolis MN 55410 Tel: 612 920 2280 E-mail: gilchrist-gerald@msn.com
Barry Hancock	Clinical Oncology Cancer Research Centre Weston Park Hospital Whitha, Road Sheffield S10 2SJ Tel: +44 (0) 114 226 5007 Fax: +44 (0) 114 226 5678 b.w.hancock@sheffield.ac.uk

## Oncology panel

The oncology panels of each group shall check the protocol for content, consistency and accuracy on all topics surrounding study medication. Members of each group's oncology panel are appointed to represent the group in the TMG and the TSC. Some groups may offer or require consultation with named members of the oncology panel on issues surrounding chemotherapy.

### COSS (\*group representative)

Stefan Bielack* <i>(Pediatric Oncology)</i>	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 52424 Fax: +49 251 83 56489 E-mail: coss@uni-muenster.de	Münster, D
Thomas Kühne <i>(Pediatric Oncology)</i>	Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG) Universitätsspital beider Basel Hämatologie / Onkologie Römergasse 8 - CH-4005 Basel Tel: +41 61 6912626 Fax: +41 61 6926566 E-mail: thomas.kuehne@ukbb.ch	Basel, CH
Peter Reichardt <i>(Medical Oncology)</i>	Charite Campus Berlin – Buch Robert – Rössle Klinik Lindenberger Weg 80 13125 Berlin Tel: +49 30 9417 1210 Fax: +49 30 9417 1219 E-mail: reichardt@rrk-berlin.de	Berlin, D
Zsuzsanna Papai <i>(Medical Oncology)</i>	National Medical Center Oncology Department Szabolcs u.33.-35. H - 1135 Budapest Tel: +36 1 350 0305 Fax: +36 1 350 1431 E-mail.: papai@ogyik.hu zspapai@axelero.hu	Budapest, H
Ulrich Göbel <i>(Pediatric Oncology)</i>	Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinderheilkunde Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie- Moorenstr.5 40001 Düsseldorf Tel: +49 211 81 17637 Fax: +49 211 81 16206 E-mail: lesch@med.uni-duesseldorf.de	Düsseldorf, D
Hartmut Kabisch <i>(Pediatric Oncology)</i>	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Abt. Päd. Hämatologie und Onkologie- Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: +49 40 42803 4270 Fax: +49 40 42803 4601 E-mail: kabisch@uke.uni-hamburg.de	Hamburg, D
Norbert Graf <i>(Pediatric Oncology)</i>	Universitätskliniken des Saarlandes Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Gebäude 9 Station KK05 66421 Homburg Tel: +49 6841 16 8399 Fax: +49 6841 16 8397 E-mail: kingra@med-rz.uni-saarland.de	Homburg/ Saar, D

Wolfgang E. Berdel ( <i>Medical Oncology</i> )	Universitätsklinikum Münster Medizinische Klinik und Poliklinik A Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 47586 Fax: +49 251 83 47588 E-mail: berdel@uni-muenster.de	Münster, D
Heribert Jürgens ( <i>Pediatric Oncology</i> )	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 47742 Fax: +49 251 83 47828 E-mail: jurgh@uni-muenster.de	Münster, D
Jörn Treuner ( <i>Pediatric Oncology</i> )	Olgahospital - Pädiatrisches Zentrum der Landeshauptstadt Stuttgart Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrie 5 Bismarckstr. 8 70176 Stuttgart Tel: +49 711 992 2460 Fax: +49 711 992 2462 E-mail: cws.study@olgahospital.s.shuttle.de	Stuttgart, D
Regine Meyer- Steinacker ( <i>Medical Oncology</i> )	Universitätsklinikum Ulm -Tumorzentrum Ulm- Oberer Eselsberg 89081 Ulm Tel: +49 731 50 24624 Fax: +49 731 50 24626 E-mail: regine.mayer-steinacker@medizin.uni-ulm.de	Ulm, D
Andreas Zoubek ( <i>Pediatric Oncology</i> )	CCRI Forschungsinstitut f. Krebskranken Kinder St. Anna-Spital Kinderspitalgasse 6 A-1090 Wien Tel: +43 1 401470 475/250 Fax: +43 1 401470 430 E-mail: zoubek@ccri.univie.ac.at	Wien, A

**SSG (\*group representative)**

Sigbjørn Smeland*	Department of Medical Oncology The Norwegian Radium Hospital Ullernchausseen 70 Montebello N-0310 Oslo, Norway Tel: + 47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59 E-mail: sigbjorn.smeland@klinmed.uio.no	Oslo, NO
Thomas Wiebe	Department of Pediatric Oncology Lund University Hospital SE-221 85 LUND Tel: +46 46 17 10 00 Fax: +46 46 14 54 59 E-mail: thomas.wiebe@skane.se	Lund, SE
Mikael Erikson	Department of Oncology Lund University Hospital SE-221 85 Lund Tel: +46 46 17 75 07 Fax: +46 46 17 60 80 E-mail: mikael.eriksson@onk.lu.se	Lund, SE

Åke Jakobson	Department of Pediatric Oncology Karolinska Hospital SE-171 76 Stockholm Tel: +46 8 517 795 76 Fax: +46 8 517 731 84 E-mail: ake.jakobson@ks.se	Stockholm, SE
Maija Tarkkanen	Department of Oncology Helsinki University Hospital FI-00290 Helsinki Tel: +358 9 47 11 Fax: +358 9 47 14202 E-mail: maija.tarkkanen@hus.fi	Helsinki, FI
Ole Steen Nielson	Aarhus University Hospital Department of Oncology Norrebrogade 44 DK-8000 Aarhus C, Denmark Tel: +45 89492555 Fax: +45 89492550 E-mail: osn@oncology.dk	Aarhus, DK

**EOI (\*group representative)**

Jeremy Whelan*	Meyerstein Institute of Oncology The Middlesex Hospital UCL Hospitals NHS Trust Mortimer Street London W1N 8AA, UK Tel: +44 (0)20 7380 9346 Fax: +44 (0)20 7436 0160 E-mail: jeremy.whelan@uclh.org	London, UK
Bruce Morland	Birmingham Children's Hospital Department of Oncology Steelhouse Lane Birmingham B4 6NH, UK Tel: +44 (0)121 333 8233 Fax: +44 (0)121 333 8241 E-mail: bruce.morland@bhamchildrens.wmids.nhs.uk	Birmingham, UK
Ian Lewis	St James's University Hospital Regional Paediatric Oncology Unit Leeds LS9 7TF, UK Tel: +44 (0)113 206 4989 Fax: +44 (0)113 247 0248 E-mail: ian.lewis@leedsth.nhs.uk	Leeds, UK
Marianne Nooij	Leiden University Medical Centre Department of Clinical Oncology K-1-P Box 9600 2300 RC Leiden, Netherlands Tel: +31 71 526 3486 Fax: +31 71 526 6760 E-mail: manooij@lumc.nl	Leiden, NL
Jakob Anninga	Leiden University Medical Centre Department of Paediatrics J-6-S Box 9600 2300 RC Leiden, Netherlands Tel: +31 71 526 2824 Fax: +31 71 524 8198 E-mail: j.k.anninga@lumc.nl	Leiden, NL

Catharina Dhooge (Claeys)	Pediatric Hemato-Oncology Department of Pediatrics and medical genetics University Hospital Ghent De Pintelaan 185 B-9000 Ghent, Belgium Tel: +32 (0)9 240 35 93 (Secr.) Fax: +32 (0)9 240 38 75 E-mail: Catharina.Dhooge@UGent.be	Ghent, B
---------------------------	---	----------

**COG (\*group representative)**

Neyssa Marina*	Stanford University Medical Center 300 Pasteur Drive, Room G313 Stanford CA 94305-5208, USA Tel: +1 650 723 5535 Fax: +1 650 723 5231 E-mail: neyssa.marina@stanford.edu	Stanford, USA
Allen Goorin	Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston Pediatric Oncology 44 Binney Street Boston, MA 02115, USA Tel: +1 617 632 3717 Fax: +1 617 632 4248 E-mail: Allen_Goorin@DFCI.Harvard.edu	Boston, USA
Paul Meyers	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Department of Pediatrics 1275 York Avenue Box 471 New York, NY 10021 Tel: +1 212 639 5952 Fax: +1 212 717 3447 E-mail: meyersp@mskcc.org	New York, USA
Mark Bernstein	Hopital Ste Justine 3175 Chemin Cote Ste Catherine Montreal, Quebec H3T 1C5 Tel: +1 (514) 345 4931 Fax +1 (514) 345 4792 E-mail: bernstm@MAGELLAN.UMontreal.CA	Montreal, CA

## Pathology review panel

The purpose of the Pathology Review Panel is to ensure that the histopathological criteria for admission to the trial and histological response to chemotherapy are assessed in a timely and consistent fashion for all trial groups participating in EURAMOS 1. Each of the participating groups has formed a pathology sub-panel. Together, these form the pathology panel of the EURAMOS 1 trial. Each of the 4 collaborating groups has named one representative pathologist (highlighted by asterisk) to represent their group in intergroup discussions. These four will elect one pathologist to represent pathology in the Trial Management Committee.

Pathology review will be undertaken for all patients within the trial. Both the diagnostic biopsy and the resection specimen histology will be reviewed by a study pathologist. The pathology/biological studies subgroup will undertake regular audit to determine consistency of reporting. The process of pathology review is detailed in the protocol.

### COSS (\*group representative)

Gernot Jundt*	Kantonspital Basel Institut für Pathologie Schönbeinstrasse 40 CH - 4003 Basel Tel: +41 (0)61 2652878 Fax: +41 (0)61 2653194 E-mail: gernot.jundt@unibas.ch	Basel, CH
Andreas Schulz	Medizinisches Zentrum für Pathologie der JLU Langhansstr. 10 – 35385 Gießen Tel: +49 (0)641 99 41101 Fax : +49 (0)641 99 41109 E-mail: Andreas.schulz@patho.med.uni-giessen.de	Gießen, D
Günter Delling Matthias Werner	Universität Hamburg Institut für Pathologie der Universität Hamburg Institut für Osteopathologie Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: +49 (0)40 42803 2171 Fax: +49 (0)40 42803 2164 E-mail: <a href="mailto:delling@uke.uni-hamburg.de">delling@uke.uni-hamburg.de</a> E-mail: <a href="mailto:werner@uke.uni-hamburg.de">werner@uke.uni-hamburg.de</a>	Hamburg, D
Klaus Remberger	Institut für Pathologie der Universität des Saarlandes Abteilung f. Allgemeine u. Spezielle Pathologie Gebäude 26 D-66421 Homburg-Saar Tel: +49 (0)6841 16 23850/51 Fax: +49 (0)6841 16 23880 E-mail: <a href="mailto:klaus.remberger@uniklinik-saarland.de">klaus.remberger@uniklinik-saarland.de</a>	Homburg/ Saar, D
Albert Roessner	Otto-von-Guericke-Universität Institut für Pathologie Leipziger Str. 44 D - 38120 Magdeburg Tel: +49 (0)391 67 15817 Fax: +49 (0)391 67 15818 E-mail: <a href="mailto:albert.roessner@medizin.uni-magdeburg.de">albert.roessner@medizin.uni-magdeburg.de</a>	Magdeburg, D

Horst Bürger, Gabriele Köhler	Universitätsklinikum Münster Gerhardt-Domagk-Institut f. Pathologie Domagkstr. 17 – 48149 Münster Tel: +49 (0)251 83 55451/52094 Fax +49 (0)251 83 55460 E-mail: burgerh@uni-muenster.de E-mail: gabriele.koehler@uni-muenster.de	Münster, D
Susanna Lang	Klinisches Institut für Pathologie Währinger Gürtel 18-20 A – 1090 Wien Tel: +43 (0)1 40400 3679 E-mail: susanna.lang@AKH-Wien.ac.at	Wien, A
Arthur R. von Hochstetter	Pathologie Institut Enge Tödisstrasse 48 CH – 8039 Zürich Tel: +41 (0)1 2873838 Fax +41 (0)1 2873839 E-mail: pie@pathol.unizh.ch	Zürich, CH
Gabriela Arato	Országos Gyógyintézeti Központ Szabolcs u. 35. H-1135 Budapest Tel: +36 1 3504760 E-mail: aratog@ogyik.hu	Budapest, H

**SSG (\*group representative)**

Tom Böhling*	Department of Pathology Haartman Institute Helsinki University Tel: +358 9 19 12 419 Fax: +358 9 19 12 67 00 E-mail: tom.bohling@helsinki.fi	Helsinki, FI
Lars-Gunnar Kindblom*	Department of Pathology Sahlgrenska University Hospital SE-413 45 Gothenburg Tel: +46 31 342 10 00 Fax: +46 31 82 71 94, 82 37 15 E-mail: lars-gunnar.kindblom@lrcr.med.gu.se	Gothenburg, SE
Henryk Domanski	Department of Pathology Lund University Hospital SE-221 85 Lund Tel: +46 46 17 34 02 Fax: +46 46 14 33 07 E-mail: henryk.domanski@pat.lu.se	Lund, SE
Bodil Bjerkehagen	Department of Pathology The Norwegian Radium Hospital Montebello NO-0310 Oslo Tel: +47 22 93 58 28 Fax: +47 22 50 85 54 E-mail: bodil.bjerkehagen@klinlab.uio.no	Oslo, NO
Johan Wejde	Department of Pathology Karolinska Hospital SE-171 76 Stockholm Tel: +46 8 517 751 59 Fax: +46 8 517 745 24 E-mail: johan.wejde@ks.se	Stockholm, SE

**EOI (\*group representative)**

Pancras Hogendoorn *	Leiden University Medical Centre Leiden, Netherlands Tel: + 31 71 526 6639 Fax: + 31 71 524 8158 E-mail: P.C.W.Hogendoorn@lumc.nl	Leiden, NL
Judith V.M.G. Bovee	Judith V.M.G. Bovee Dept. of Pathology, L1-Q Leiden University Medical Center P.O.box 9600, 2300 RC Leiden The Netherlands Tel. 31.(0)71.526.6617 E-mail: J.V.M.G.Bovee@lumc.nl	Leiden, NL
J. Bras	Academic Medical Center University of Amsterdam Department of Pathology PO Box 22660 1100 DD Amsterdam, the Netherlands Tel: 31 20 5662827 Fax: 31 20 6960389 E-mail: J.Bras@amc.uva.nl	Amsterdam, NL
Adrienne Flanagan	Institute of Orthopaedics, Royal National Orthopaedic Hospital, Stanmore Brockley Hill Stanmore Middlesex HA7 4LP Tel: +44 (0) 208 909 5354 Fax: +44 (0) 2089545908 E-mail: rmkdamf@ucl.ac.uk	London, UK
Robin Reid	Department of Pathology Western Infirmary Glasgow G11 6NT Tel: +44 (0) 141 211 2473 Fax: +44 (0) 141 211 8528 E-mail: Robin.Reid@NorthGlasgow.Scot.nhs.uk	Glasgow, UK
Petra Dildey	Department of Cellular Pathology Royal Victoria Infirmary Queen Victoria Road Newcastle Upon Tyne NE1 4LP Tel: +44 (0) 191 282 4445/4495/4362 Fax: +44 (0) 191 282 5892 E-mail: Petra.Dildey@nuth.northy.nhs.uk	Newcastle, UK
David E Hughes	Royal Orthopaedic Hospital Department of Musculoskeletal Pathology Robert Aitken Institute University of Birmingham Medical School Edgbaston Birmingham B15 2TT Tel: +44 (0) 121 414 7641 Fax: +44 (0) 121 414 7640 E-mail: david.hughes@roh.nhs.uk	Birmingham, UK
Esther Hauben	University of Antwerp Department of Pathology Antwerp, Belgium And Laboratory of Pathology Stichting PAMM Eindhoven Tel: +314 02396100	Antwerp, B

	Fax: +314 02396109 E-mail: e.hauben@pamm.nl	
--	--	--

**COG (\*group representative)**

Lisa Teot*	Children's Hospital of Pittsburgh Dept. of Pathology 3705 Fifth Avenue Pittsburgh, PA 15213, USA Tel: +1 412 692-5650 Fax: +1 412 692-6550 E-mail: Lisa.Teot@chp.edu	Pittsburgh, USA
------------	--	--------------------

## Biological studies panel

Parallel biological studies will be performed in selected groups for this trial lead by the biological studies panel. The biological studies panel are responsible for the development of protocols within their trial group and for ensuring the use of uniform methodologies between groups to allow data comparability.

### COSS (\*group representative)

Hartmut Kabisch*	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Abt. Päd. Hämatologie und Onkologie- Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: +49 40 42803 4270 Fax: +49 40 42803 4601 E-mail: kabisch@uke.uni-hamburg.de	Hamburg, D
Gernot Jundt	Kantonspital Basel Institut für Pathologie Schönbeinstrasse 40 CH - 4003 Basel Tel: +41 (0)61 2652878 Fax: +41 (0)61 2653194 E-mail: gernot.jundt@unibas.ch	Basel, CH

### SSG (\*group representative)

Ola Myklebost	Ola Myklebost University of Oslo Dept of Tumor Biology Institute for Cancer Research The Norwegian Radium Hospital Montebello N-0310 OSLO, Norway Tel: +47-2293-4299 (-5936) Fax: +47-2252-2421 Email: olam@radium.uio.no	Oslo, NO
Nils Mandahl	Department of Clinical Genetics Lund University Hospital Lund Tel: +46 46 17 33 64 Fax: +46 46 13 10 61 E-mail: Nils.mandahl@klingen.lu.se	Lund, SE
Sakari Knuutila	Department of Pathology Haartman Institute Helsinki University Tel: +358 9 19 12 65 27 Fax: +358 9 19 12 67 88 E-mail: Sakari.knuutila@helsinki.fi	Helsinki, FI

### EOI (\*group representative)

Pancras Hogendoorn *	Leiden University Medical Centre Leiden, Netherlands Tel: + 31 71 526 6639 Fax: + 31 71 524 8158 E-mail: P.C.W.Hogendoorn@lumc.nl	Leiden, NL
Anne Marie Cleton Jansen	Department of Pathology Leiden University Medical Centre Leiden, Netherlands Tel: Fax: E-mail: A.M.Cleton-Jansen@lumc.nl	Leiden, NL

**COG (\*group representative)**

Richard Gorlick*	Department of Pediatrics The Children's Hospital at Montefiore 3415 Bainbridge Avenue, Rosenthal 4th Floor Bronx, New York 10467 Tel: 718 741 2342 Fax: 718 920 6506 E-mail: rgorlick@montefiore.org	New York, USA
Chand Khanna	Pediatric Oncology Branch and Tissue array Project Laboratory Center for Cancer Research National Cancer Institute Bethesda Maryland 20895 Tel: 301 594 3406 Fax: 301 402 4422 E-mail: Khannnc@mail.nih.gov	Maryland, USA
Ching Lau,	Department of Pediatrics Texas Children's Cancer Center Baylor College of Medicine Houston, Texas, 77030 Tel: 832 824 4543 Fax: 832 825 4038 E-mail: clau@txccc.org	Texas, USA

## Surgical panel

The surgical panel issues guidance surrounding tumor resection and reconstruction. Some groups offer or require consultation with members of the surgical panel prior to tumor surgery.

### COSS (\*group representative)

Rainer Kotz* <i>associate:</i> Martin Dominkus	Universitätsklinik für Orthopädie Währinger Gürtel 18-20 A - 1090 Wien Tel: +43 1 40400 4080 Fax: +43 1 40400 4088 E-mail: rainer.kotz@akh-wien.ac.at	Wien, A
Per-Ulf Tunn	Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie Charite Campus Berlin – Buch Robert – Rössle Klinik Lindenberger Weg 80 13125 Berlin Tel: +49 30 9417 1400 Fax: +49 30 9417 1404 E-mail: tunn@rkk.charite-buch.de	Berlin, D
Miklos Szendroi <i>associate:</i> Dr. Imre Antal	Department of Orthopaedics, Semmelweis University Karolina út 27.H-1113 Budapest Tel: +36 1 4666059 Fax: +36 1 4668747 E-mail: szenmik@hermes.sote.hu / antim@kkt.sote.hu	Budapest, H
Detlev Branscheid <i>(Thoracic Surgery representative)</i>	Krankenhaus Großhansdorf Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie Wöhrendamm 80 22927 Großhansdorf Tel: +49 4102 601 345 Fax: +49 4102 601 172 E-mail: dbranscheid@kh-Grosshansdorf.de	Großhansdorf, D
Ulrich Heise	Orthop. Gemeinschaftspraxis Poststrasse 2-4 20354 Hamburg Tel: +49 40 3510550 Fax: +49 40 35105577 E-mail: HeiseHamburg@t-online.de	Hamburg, D
Volker Ewerbeck <i>associate:</i> Ludger Bernd	Orthopädische Universitätsklinik I Schlierbacher Landsstraße 200 A 69118 Heidelberg Tel: +49 6221 96 6308 Fax: +49 6221 96 6347 E-mail: volker.ewerbeck@ok.uni-heidelberg.de	Heidelberg, D
Axel Hillmann	Klinikum Ingolstadt Orthopädische Klinik Krumenauerstrasse 25 85049 Ingolstadt Tel: +49 841 8802600 Fax: +49 841 8802609 E-mail: axel.hillmann@klinikum.ingolstadt.de	Ingolstadt, D
Winfried Winkelmann <i>associate::</i> Georg Gosheger	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie Albert Schweitzer Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 47902 Fax: +49 251 83 47989 E-mail: fiegeh@uni-muenster.de	Münster, D
G. Ulrich Exner	Orthopädische Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340 CH - 8008 Zürich Tel: +41 1 3861111 Fax: +41 1 3861609 E-mail: guexner@balgrist.unizh.ch	Zürich, CH

**SSG (\*group representative)**

Otte Brosjö	Department of Orthopedic Surgery Karolinska Hospital SE-171 76 Stockholm Tel: +46 8517727 23 Fax: +46 8517746 99 E-mail: otte.brosjo@ks.se	Stockholm, SE
-------------	---	---------------

**EOI (\*group representative)**

Rob Grimer*	Royal Orthopaedic Hospital Woodlands Northfield Birmingham B31 2AP, UK Tel: +44 121 685 4150 Fax: +44 121 685 4146 E-mail: rob.grimer@roh.nhs.uk	Birmingham, UK
Steve Cannon	Royal National Orthopaedic Hospital Brockley Hill Stanmore Middlesex HA7 4LP, UK Tel: +44 20 8909 5462 Fax: +44 20 8909 5709 E-mail: pat.barker@rnoh.nhs.uk	Stanmore, UK
Anthony Taminiau	Leiden University Medical Centre Post Box 2600 2300 RC Leiden Netherlands Tel: +31 71 526 3606 Fax: +31 71 526 6743 E-mail: A.H.M.Taminiau@lumc.nl	Leiden, NL
Michael Gebhart	Jules Bordet Institute 121 Bd de Waterloo 1000 Brussels Tel: +31 (2) 541 31 59 E-mail: michael.gebhart@bordet.be	Brussels, B

**COG (\*group representative)**

Doug Letson*	All Children's Hospital H. Lee Moffit Cancer Center & Research Institute 12902 Magnolia Dr., MCC-SARCPROG Tampa, FL 33612-9497, USA Tel: +1 813 979 3976 Fax: +1 813 972 8337 E-mail: letson@moffitt.usf.edu	Tampa, USA
Mark Gebhardt	Orthopedic Surgery Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital Orthopedics Children's Hospital 300 Longwood Avenue Boston, MA 02115 Tel: +1 (617) 355 6935 Fax: +1 (617) 730 0227 E-mail: mgebhard@bidmc.harvard.edu	Boston, USA
Lor Randall	Orthopedic Surgery Primary Childrens Medical Center Dept. of Orthopedic Surgery 100 North Medical Drive Salt Lake City, UT 84113-1100 Tel: +1 (801) 588 2680 Fax: +1 (801) 588 2662 E-mail: r.lor.randall@hsc.utah.edu	Salt Lake City, USA

## Radiology panel

The radiology panel issues guidance surrounding imaging of the primary tumor and of metastatic disease. Members of the panel assist in determining metastatic status. Review of thorax CT scans will be undertaken by the trial management group in conjunction with a panel radiologist. Chest CT scans will be requested for patients registered as having metastatic disease and fulfilling the following criteria: no lesion greater than 1 cm or less than 3 lesions of any size.

### **COSS (\*group representative)**

Joachim Sciuks <i>(Nuclear Medicine)</i>	Klinikum Augsburg Klinik f. Nuklearmedizin Sterlinstr. 2 86156 Augsburg Tel: +49 821 400 2050 Fax: +49 821 400 3057 E-mail: joachim.sciuk@nuk.zk.augsburg-med.de	Augsburg, D
Knut Helmke <i>(Diagnostic Radiology)</i>	Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin - Pädiatrische Radiologie- Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: +49 40 42803 2712 Fax: +49 40 42803 4964	Hamburg, D
Reiner Maas <i>(Diagnostic Radiology)</i>	Radiologische Praxis Raboisen 38 – 40 20095 Hamburg Tel: +49 40 3038 2804 Fax: +49 40 3038 2805 E-mail: info@radiologiehamburg.de	Hamburg, D
Christiane Franzius <i>(Nuclear Medicine)</i>	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Albert-Schweizer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 47842 Fax: +49 251 83 47363 E-mail: franziu@uni-muenster.de	Münster, D

### **SSG (\*group representative)**

Ingeborg Taksdal*	Department of Radiology The Norwegian Radium Hospital Montebello NO-0310 Oslo Tel: +47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59 E-mail: itaksdal@klinmed.uio.no	Oslo, NO
Veli Söderlund	Department of Radiology Karolinska Hospital SE-171 76 Stockholm Tel: +46 8 517 700 00 Fax: +46 8 517 745 83 E-mail: veli.soderlund@ks.se	Stockholm, SE

**EOI (\*group representative)**

Mark Davies	MRI Unit The Royal Orthopaedic Hospital Bristol Road South Northfield Birmingham B31 2AP Tel: +44 (0)121 685 4135 Fax: +44 (0)121 685 4134 E-mail: wendy.turner@roh.nhs.uk	Birmingham, UK
Paul O'Donnell	Radiology Royal National Orthopaedic Hospital Brockley Hill Stanmore Middlesex HA7 4LP, UK Tel: +44 (0)20 8909 5443 Fax: +44 (0)20 8909 5281 E-mail: paul.o'donnell@rnoh.nhs.uk	Stanmore, UK
William Ramsden	Radiology St James University Hospital Beckett Street Leeds LS9 7TF Tel: +44 (0)113 243 3144 E-mail: william.ramsden@leedsth.nhs.uk	Leeds, UK
H.J. van der Woude	Department of Radiology Onze Lieve Vrouwe Gasthuis 1st Oosterparkstraat 279 1091 HA Amsterdam, the Netherlands Tel: +31 (0) 20 5993329 Fax: +31 (0) 20-5992297 E-mail: h.j.vanderwoude@olvg.nl.	Amsterdam, NL
Koenraad Verstraete	Dept. of Radiology - MR / -1K12 Ghent University Hospital De Pintelaan 185 B-9000 Gent Belgium Tel. +32 9 240 2912 Fax. +32 9 240 4969 E-mail: Koenraad.Verstraete@UGent.be	Ghent, B

**COG (\*group representative)**

James Meyer	Imaging Christiania Care Health Services/A.I. duPont Inst. Department of Imaging 1600 Rockland Rd. Wilmington, DE 19899 Tel: +1 (302) 651 4686	Wilmington, USA
Helen Nadel	Medical Imaging British Columbia's Children's Hospital Department of Radiology Div of Nuclear Medicine 4480 Oak St. Vancouver B.C. V6H 3N4 Canada Tel: +1 (604) 875 2131 Fax: +1 (604) 875 2367 E-mail: hnadel@cw.bc.ca	Vancouver, CA

## **Radiotherapy panel**

The radiotherapy panel issues guidance surrounding radiotherapy for insufficient margins or inoperable relapse. Some groups offer or require consultation with members of the radiotherapy panel prior to irradiating a specific patient.

### **COSS**

Rudolf Schwarz	Univers. Klinik & Poliklinik f. Radiologie Abt.: f. Strahlentherapie Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: +49 40 42803 4031 Fax: +49 40 42803 2846 E-mail: rschwarz@uke.uni-hamburg.de	Hamburg, D
----------------	--	---------------

### **SSG**

Øyvind Bruland	Department of Radiotherapy Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway N-0310 Oslo Tel: +47 22 93 40 00 Fax: +47 22 52 55 59 E-mail: oyvind.bruland@klinmed.uio.no	Oslo, NO
----------------	---	----------

### **EOI**

Anna Cassoni	Meyerstein Institute of Oncology, The Middlesex Hospital, UCL Hospitals NHS Trust, Mortimer Street, London W1T 3AA, UK, Tel: +44 (0)20 7380 9087 Fax: +44 (0)20 7436 0160 E-mail: anna.cassoni@uclh.org	London, UK
--------------	--	------------

### **COG**

Paula Schomberg	Mayo Clinic and Foundation Radiation Oncology 200 First Street SW Rochester MN 55905, USA Tel: +1 507 284 3551 Fax: +1 507 284 0079 E-mail: pschomberg@mayo.edu	Rochester, USA
-----------------	---	----------------

## Statistics panel

The statistics panel is involved in all aspects of trial design, data storage and management, and evaluation.

### COSS

Achim Heineke	Koordinierungszentrum für Klinische Studien Münster Hittorfsrt. 17 48149 Münster Tel: +49-251 83 55264 Fax: +49-251 83 57026 E-Mail: heineck@uni-muenster.de	Münster, D
---------------	--	------------

### SSG

Harold Anderson		Lund, SE
Anna Bladström	Regional Tumour Registry Lund University Hospital S-221 85 LUND, Sweden Tel: + 46 46 17 75 56 Fax: +46 46 18 81 43 E-mail: anna.bladstrom@skane.se	Lund, SE

### EOI

Matthew Sydes	MRC Clinical Trials Unit Cancer Division 222 Euston Road London NW1 2DA, UK Tel: +44 (0)20 7670 4798 Fax: +44 (0)20 7670 4818 E-mail: ms@ctu.mrc.ac.uk	London, UK
---------------	--	------------

### COG

Mark Kralo	Children's Oncology Group Statistics and Data Center 440 E. Huntington Drive P.O. Box 60012 Arcadia, CA 91066-6012 Tel: +1 626 241 1529 E-mail: mkrailo@childrensoncologygroup.org	Arcadia, USA
------------	--	-----------------

## Quality of life panel

The quality of life panel issues guidance surrounding quality of life, including selection of the quality of life tools, and guidance on administration of the questionnaire.

Neyssa Marina	Stanford University Medical Center 300 Pasteur Drive, Room G313 Stanford CA 94305-5208, USA Tel: +1 650 723 5535 Fax: +1 650 723 5231 E-mail: neyssa.marina@stanford.edu	Stanford, USA
Matthew Sydes	MRC Clinical Trials Unit Cancer Division 222 Euston Road London NW1 2DA, UK Tel: +44 (0)20 7670 4798 Fax: +44 (0)20 7670 4818 E-mail: msd@ctu.mrc.ac.uk	London, UK
Lars Hjorth	Division of Oncology/Hematology Children's Hospital University Hospital SE-221 85 Lund Sweden Tel: +46 46 17 82 73 Fax: +46 46 13 05 73 E-mail: Lars.Hjorth@skane.se	Lund, SE
Gabriele Calaminus	University Children's Hospital Dep. Of Ped. Hematology, Oncology and Immunology Moorenstr.5 40225 Düsseldorf Tel: +49 211 811 6100 Fax: +46 211 811 6206 E-mail: calaminus@med.uni-duesseldorf.de	Düsseldorf, D
Meriel Jenney	Department of child Health Llandough Hospital Penlan Road Penarth CF 64 2XX Tel: +44 29 2071 5229 Fax: +44 29 2070 8064 E-mail: Meriel.Jenney@CardiffandVale.wales.nhs.uk	Cardiff, UK
Rajaram Nagarajan	University of Minnesota Pediatric Hematology/Oncology/Blood and Marrow Transplant 420 Delaware St SE MMC 484 Minneapolis, MN 55455 Tel: +1 612 624 9155 (Office) Fax: +1 612 626 2815 (Fax) E-mail: nagar003@umn.edu	Minneapolis, USA

## Pharmacy panel

The pharmacy panel issues guidance surrounding trial medication. Some groups offer consultation with members of the pharmacy panel.

### COSS

Elvira Ahlke & Hedwig Kolve	Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster Tel: +49 251 83 47873 Fax: +49 251 83 47944 E-mail: <a href="mailto:ahlke@mednet.uni-muenster.de">ahlke@mednet.uni-muenster.de</a> <a href="mailto:kolve@mednet.uni-muenster.de">kolve@mednet.uni-muenster.de</a>	Münster, D
--------------------------------	--	------------

### SSG

Tor Skärby	Department of clinical pharmacology University Hospital Lund SE-221 85 Lund Sweden Tel: +46 46 17 33 47 Fax: + 46 46 2119 87 Email: <a href="mailto:tor.skarby@klinfarm.lu.se">tor.skarby@klinfarm.lu.se</a>	Lund, SE
------------	--	----------

### EOI

Denise Blake	North London Cancer Network 6th Floor Rosenheim Wing 26 Grafton Way London WC1E 6DB Tel: +44 (0)20 7636 833 ext 8235 E-mail: <a href="mailto:denise.blake@uclh.nhs.uk">denise.blake@uclh.nhs.uk</a>	London, UK
--------------	--	------------

### COG

Amy Barr	Pharmacy Childrens Hospital Medical Center-Akron, Ohio Hematology/Oncology One Perkins Square Akron, OH 44308 Tel:: +1 (330) 543 3316 Fax: +1 (330) 543 3836 E-mail: <a href="mailto:abarr@chmca.org">abarr@chmca.org</a>	Akron, USA
----------	--	------------

## Appendix A.2 Performance status

<b>Lansky score (1-16 years)</b>	<b>Karnofsky score<br (&gt;="" 16="" b="" years)<=""/></b>	<b>WHO Performance Status</b>
<b>100</b> Fully active, normal.	<b>100</b> Normal; no complaints; no evidence of disease.	<b>0</b> Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
<b>90</b> Minor restrictions in physically strenuous activity.	<b>90</b> Able to carry on normal activities; minor signs or symptoms of disease.	
<b>80</b> Active, but tires more quickly.	<b>80</b> Normal activity with effort; some signs and symptoms of disease.	<b>1</b> Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light housework, office work.
<b>70</b> Both greater restriction of, and less time spent in, active play.	<b>70</b> Cares for self but unable to carry on normal activity or to do work.	
<b>60</b> Up and around, but minimal active play; keeps busy with quieter activities.	<b>60</b> Requires occasional assistance but is able to care for most of personal needs.	<b>2</b> Ambulatory and capable of self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
<b>50</b> Gets dressed, but lies around much of the day; no active play; able to participate in all quiet play and activities.	<b>50</b> Requires frequent assistance and medical care.	
<b>40</b> Mostly in bed; participates in quiet activities.	<b>40</b> Disabled; requires special care and assistance.	<b>3</b> Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
<b>30</b> In bed; needs assistance even for quiet play.	<b>30</b> Severely disabled; hospitalization is indicated though death not imminent.	
<b>20</b> Often sleeping; play entirely limited to very passive activity.	<b>20</b> Very ill; hospitalization and active supportive care necessary.	<b>4</b> Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
<b>10</b> No play, does not get out of bed. Moribund.	<b>10</b> Moribund, fatal processes progressing rapidly.	
<b>0</b> Unresponsive. Dead.	<b>0</b> Unresponsive. Dead.	<b>5</b> Dead.

## Appendix A.3 Measuring renal function

### Measurement or calculation of Glomerular Filtration Rate (GFR)

Cisplatin, Methotrexate and Ifosfamide all cause renal toxicity. Regular monitoring is essential to detect renal damage. Serum creatinine should be monitored prior to each cycle of chemotherapy. In addition, GFR should be assessed as specified within the protocol. The optimal way to measure GFR is by radionuclide measurement/EDTA clearance. However GFR can be estimated, as follows:

#### Schwartz Formula [age 1-18] [1]

$$\text{Estimated Creatinine clearance} \quad = \quad \frac{F \times \text{Height [cm]} \times 88.4}{\text{Serum Cr } (\mu\text{mol/L})}$$

OR

$$= \quad \frac{F \times \text{Height [cm]}}{\text{Serum Cr } (\text{mg/dL})}$$

Where **F** is proportional to body muscle mass, hence depending on age and gender:

- Infants (< 1 year of age)      **F** = 0.45
- Male, 1-16 years                  **F** = 0.55
- Female, 1-21 years                **F** = 0.55
- Male, 16-21 years                **F** = 0.70

#### Normal values [mL/min/1.73m<sup>2</sup>]:

- mean value:                        120
- Normal range:                    90-150

#### Cockcroft – Gault Formula (>18 years) [2]

$$\text{Female} \quad \frac{1.05 (140 - \text{age (yrs)}) \text{ wt (kg)}}{\text{Creatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

OR

$$\frac{0.85 (140 - \text{age (yrs)}) \text{ wt (kg)}}{72 \times \text{Creatinine } (\text{mg/dL})}$$

$$\text{Male} \quad \frac{1.25 (140 - \text{age (yrs)}) \text{ wt (kg)}}{\text{Creatinine } (\mu\text{mol/L})} \text{ (or)}$$

OR

$$\frac{(140 - \text{age (yrs)}) \text{ wt (kg)}}{72 \times \text{Creatinine } (\text{mg/dL})}$$

**Note:** the accuracy of these formulae have been incompletely evaluated in patients receiving repeated cycles of intensive chemotherapy OR in adolescents. Renal function may be overestimated by these methods.

## Calculation of Tubular Function ( $T_p/C_{crea}$ or $Tm_p/GFR$ )

Fractionated Tubular phosphate re-absorption ( $T_p/C_{crea}$ ) can be calculated from paired serum and urine samples, according to Rossi et al [3], as follows:

$$\frac{T_p/C_{crea} = \text{Phosphate}_{\text{serum}} - \text{Phosphate}_{\text{urine}} \times \text{Creatinine}_{\text{serum}}}{\text{Creatinine}_{\text{urine}}} [\mu\text{mol/mL}]$$

OR

$$\frac{T_p/C_{crea} = [\text{Phosphate}_{\text{serum}} - \text{Phosphate}_{\text{urine}} \times \text{Creatinine}_{\text{serum}}] \times 0.323}{\text{Creatinine}_{\text{urine}}} [\text{mg/dL}]$$

**Reference values** in three age groups, "limit" refers to mean – 2 SD for  $T_p/C_{crea}$ .

	< 1 month mean limit		1-12 months mean limit		> 1 year mean limit	
$T_p/C_{crea}$ [ $\mu\text{mol/mL}$ ]	2.13	1.90	2.10	1.00	1.50	1.07

## References:

1. Schwartz, G.J., L.P. Brion, and A. Spitzer, *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents*. Pediatr Clin North Am, 1987. **34**(3): p. 571-90.
2. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
3. Rossi, R., et al., *Assessment of tubular reabsorption of sodium, glucose, phosphate and amino acids based on spot urine samples*. Acta Paediatr, 1994. **83**(12): p. 1282-6.

## Appendix A.4 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

Toxicity	Grade				
	1	2	3	4	5
<b>Allergy/immunology</b>					
Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	Transient flushing or rash; drug fever <38°C (100.4°F)	Rash; flushing; urticaria; dyspnea; drug fever ≥38°C (.100.4°F)	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral medication(s) indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Anaphylaxis	Death
<b>Auditory/ear</b>					
Hearing: Patients with/without baseline audiogram and enrolled in a monitoring program	Threshold shift or loss of 15 - 25dB relative to baseline, averaged at 2 or more contiguous test frequencies in at least one ear; or subjective change in the absence of a Grade 1 threshold shift	Threshold shift or loss of >25 - 90 dB, averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear	Adult only: Threshold shift or loss of >25 - 90 dB, averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear	Adult only: Profound bilateral hearing loss (>90 dB)	Pediatric: Hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids (e.g., ≥20 dB bilateral HL in the speech frequencies; >30 dB unilateral HL; and requiring additional speech-language related services)
<p>Remark: Pediatric recommendations are identical to adults, unless specified. For children and adolescents (≤18 years of age) without a baseline test, pre-exposure/pre-treatment hearing should be considered to be &lt;5 dB loss.</p>					
<b>Blood/bone marrow</b>					
Hemoglobin (Hgb)	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 6.2mmol/L < LLN - 100 g/L	<10.0 - 8.0 g/dl <6.2 - 4.9 mmol/L <100 - 80 g/L	<8.0 - 6.5 g/dl <4.9 - 4.0mmol/L <80 - 65 g/L	<6.5 g/dl <4.0mmol/L <65 g/L	Death
Leukocytes (total WBC)	< LLN - 3000/mm <sup>3</sup> < LLN - 3.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<3000 - 2000/mm <sup>3</sup> <3.0 - 2.0 × 10 <sup>9</sup> /L	<2000 - 1000/mm <sup>3</sup> <2.0 - 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	< 1000/mm <sup>3</sup> < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	Death

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Neutrophils/ granulocytes (ANC/AGC)	< LLN - 1500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> <1.5 - 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<1000 - 500/mm <sup>3</sup> <1.0 - 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 500/mm <sup>3</sup> < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	Death
Platelets	< LLN - 75000/mm <sup>3</sup> < LLN - 75.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<75000 - 50000/mm <sup>3</sup> <75.0 - 50.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<50000 - 25000/mm <sup>3</sup> <50.0 - 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25000/mm <sup>3</sup> < 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	Death
<b>Cardiac arrhythmia</b>					
Cardiac arrhythmia - Other (specify,-)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death
<b>Cardiac general</b>					
Left ventricular systolic dysfunction	Asymptomatic, resting ejection fraction (EF) <60 - 50%; shortening fraction (SF) <30-24%	Asymptomatic, resting EF <50 - 40% SF <24 - 15%	Symptomatic CHF responsive to intervention; EF <40 - 20% SF <15%	Refractory CHF or poorly controlled; EF <20%; intervention such as ventricular assist device, ventricular reduction surgery, or heart transplant indicated	Death
<b>Constitutional symptoms</b>					
Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	Mild fatigue over baseline	Moderate or causing difficulty performing some ADL	Severe fatigue interfering with ADL	Disabling	-
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	>39.0 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F )	> 40.0°C (>104.0°F ) for ≤24hrs	> 40.0°C (>104.0°F ) for >24hrs	Death
Rigors, chills	Mild	Moderate, narcotics indicated	Severe or prolonged, not responsive to narcotics	-	-
Weight loss	5 - <10% from baseline; intervention not indicated	10 - <20% from baseline; nutritional support indicated	≥20% from baseline; tube feeding or TPN indicated	-	-

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Endocrine</b>					
Thyroid function, high (hyperthyroidism, thyrotoxicosis)	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, not interfering with ADL; thyroid suppression therapy indicated	Symptoms interfering with ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences (e.g., thyroid storm)	Death
Thyroid function, low (hypothyroidism)	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, not interfering with ADL; thyroid replacement indicated	Symptoms interfering with ADL; hospitalization indicated	Life-threatening myxedema coma	Death
<b>Gastrointestinal</b>					
Diarrhea	Increase of < 4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4-6 stools per day over baseline; IV fluids indicated<24 hrs; moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids ≥24 hrs; hospitalization; severe increase in ostomy output compared to baseline; interfering with ADL	Life-threatening consequences(e.g. hemodynamic collapse)	Death
Remark: Diarrhea includes diarrhea of small bowel or colonic origin, and/or ostomy diarrhea					
Mucositis/stomatitis (clinical exam) -Select: - Anus - Esophagus - Large Bowel - Larynx - Oral Cavity - Pharynx - Rectum - Small Bowel - Stomach - Trachea	Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	Death

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Mucositis/stomatitis (functional/ symptomatic) -Select: - Anus - Esophagus - Large Bowel - Larynx - Oral Cavity - Pharynx - Rectum - Small Bowel - Stomach - Trachea	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Minimal symptoms, normal diet; minimal respiratory symptoms but not interfering with function	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Symptomatic but can eat and swallow modified diet; respiratory symptoms interfering with function but not interfering with ADL	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally; respiratory symptoms interfering with ADL	Symptoms associated with life-threatening consequences	Death
Typhlitis (cecal inflammation)	<u>Lower GI sites:</u> Minimal discomfort, intervention not indicated	<u>Lower GI sites:</u> Symptomatic, medical intervention indicated but not interfering with ADL	<u>Lower GI sites:</u> Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL		
Vomiting	1 episode in 24 hrs	2 - 5 episodes in 24 hours; IV fluids indicated < 24 hrs	≥6 episodes in 24 hrs; IV fluids, or TPN indicated ≥24 hrs	Life threatening consequences	Death
<b>Hemorrhage/bleeding</b>					
Hemorrhage, GU - Bladder	Minimal or microscopic bleeding, intervention not indicated	Gross bleeding, medical intervention, or urinary tract irrigation indicated	Transfusion, interventional radiology, endoscopic, or operative intervention indicated; radiation therapy (i.e. hemostasis of bleeding site)	Life-threatening consequences; major urgent intervention indicated	Death

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Infection</b>					
Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection) (ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L, fever ≥38.5°C)	-	-	Present	Life-threatening consequences (e.g., septic shock, hypotension, acidosis, necrosis)	Death
Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	-	Localized, local intervention indicated	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; interventional radiology or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., septic shock, hypotension, acidosis, necrosis)	Death
Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils	-	Localized, local intervention indicated	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; interventional radiology or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., septic shock, hypotension, acidosis, necrosis)	Death
<b>Metabolic/laboratory</b>					
AST, SGOT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase)	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN	-
Bilirubin (hyperbilirubinemia)	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN	-
Creatinine	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN	Death
Remark: Adjust to age-appropriate levels for pediatric patients					
Glomerular filtration rate (GFR)	<75 - 50% LLN	<50 - 25% LLN	<25% LLN, chronic dialysis not indicated	Chronic dialysis or renal transplant indicated	Death
Phosphate, serum-low (hypophosphatemia)	<LLN - 2.5 mg/dL <LLN - 0.8 mmol/L	<2.5 - 2.0 mg/dL <0.8 - 0.6 mmol/L	<2.0 - 1.0 mg/dL <0.6 - 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL <0.3 mmol/L	Death

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Neurology</b>					
Confusion	Transient confusion, disorientation or attention deficit	Confusion or disorientation, or attention deficit interfering with function, but not interfering with ADL	Confusion or delirium interfering with ADL	Harmful to others or self; hospitalization indicated	Death
Mood alteration -select - agitation - anxiety - depression - euphoria	Mild mood alteration not interfering with function	Moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with ADL; medication indicated	Severe mood alteration interfering with ADL	Suicidal ideation; or danger to self or others	Death
Neuropathy- motor	Asymptomatic, weakness on exam/testing only	Symptomatic weakness interfering with function, but not interfering with ADL	Weakness interfering with ADL; bracing or assistance to walk (e.g. cane or walker) indicated	Life-threatening; disabling (e.g. paralysis)	Death
Neuropathy-sensory	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	Sensory alteration or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with ADL	Sensory alteration or paresthesia interfering with ADL	Disabling	Death
Somnolence/ Depressed level of consciousness	–	Somnolence or sedation interfering with function, but not interfering with ADL	Obtundation or stupor; difficult to arouse; interfering with ADL	Coma	Death
Seizure	–	One brief generalized seizure; seizure(s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizures in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder, with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g. status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

<b>Toxicity</b>	<b>Grade</b>				
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Renal/Genitourinary</b>					
Cystitis	Asymptomatic	Frequency with dysuria; macroscopic hematuria	Transfusion; IV pain medications; bladder irrigation indicated	Catastrophic bleeding; major non-elective intervention indicated	Death
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis)	Asymptomatic, intervention not indicated	Mild, reversible and manageable with replacement	Irreversible, requiring continued replacement	-	-
Renal failure	-	-	Chronic dialysis not indicated	Chronic dialysis or renal transplant indicated	Death
<b>Secondary malignancy</b>					
Secondary malignancy - possibly related to cancer treatment (specify, -)	-	-	Non-life-threatening basal or squamous cell carcinoma of the skin	Solid tumor, leukemia or lymphoma	Death
<b>Syndromes</b>					
Flu-like syndrome	Symptoms present but not interfering with function	Moderate or causing difficulty performing some ADL	Severe symptoms interfering with ADL	Disabling	Death

The complete CTCAE can be found at <http://ctep.info.nih.gov/reporting/index.html>

## **Appendix A.5 Agent information**

Guidance on the management of toxicity in the trial is given in Section 9.1.8. Important safety information on the individual drugs is given below, but for full prescribing information the Summary of Product Characteristics (SPC) of the individual products should be consulted.

## Doxorubicin

### Alternative names

Adriamycin, 14-hydroxydaunorubicin, 3-Hydroxyacetyl daunorubicin,  
NSC #123127

### Mechanism of action

Doxorubicin is an anthracycline antibiotic isolated from cultures of *Streptomyces peucetius* active in all phases of the cell cycle with maximal activity in S phase. It has several modes of action including intercalation to DNA double helix, topoisomerase II mediated DNA damage, production of oxygen-free radicals which cause damage to DNA and cell membranes, and complex formation with iron or copper via the hydroquinone moieties. Iron doxorubicin complexes may contribute to cardiotoxicity by toxic free radical generation.

Since it is primarily excreted by the liver, any liver impairment may enhance toxicity. 40% to 50% is excreted in the bile; <5% in the urine. The drug has a very short initial half-life of <20 minutes and a terminal half-life of 17 hours. Animal studies indicate cytotoxic levels persist in tissue for as long as 24 hours.

### Considerations prior to administration

Well established robust venous access. A central venous catheter or indwelling vascular access port is recommended for prolonged infusions to reduce the risk of extravasation.

If the patient's hepatic function is significantly impaired, doxorubicin dosage reduction should be considered. See section 9.1.8 of protocol for details of dose modifications.

Special Precautions: Avoid extravasation and local contact with skin or conjunctiva. Avoid mixing with other agents, especially heparin.

## Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Cardiac arrhythmias <sup>1</sup> , nausea, vomiting, worsens side effects due to radiation, local ulceration if extravasated, pink or red color to urine	—	Anaphylaxis, allergic reactions, rash
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to the next course	Myelosuppression (L), alopecia (L)	Stomatitis (L), hepatotoxicity (L), mucositis (L)	Rash
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	Myelosuppression (mainly leukopenia and thrombocytopenia), immunosuppression, alopecia	Cardiomyopathy (cumulative and dose dependent) <sup>2</sup> (L)	—
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	Secondary malignancy
<b>Unknown Frequency and Timing:</b> **teratogenic toxicities in breast-fed children			

<sup>1</sup> Rarely clinically significant.

<sup>2</sup> Risk increases with chest radiation

(L) Toxicity may also occur later.

\*\*Doxorubicin is excreted into breast milk in humans. Doxorubicin is considered to be contraindicated during breast feeding because of concerns for possible immune suppression, carcinogenesis, neutropenia, and unknown effects on growth.

### Modification of anthracycline therapy to limit cardiac toxicity:

Anthracycline therapy has been found to cause acute and late cardiac toxicity which may become manifest clinically as congestive heart failure or malignant arrhythmias. The risk of cardiac toxicity is related to both dose intensity and total cumulative anthracycline dose. Serial measurements of systolic left ventricular function and changes on ECG may reveal trends, which suggest subclinical cardiac toxicity. However, these measurements do not infallibly predict which patients will develop congestive heart failure. Therefore, the decision to discontinue anthracycline before the total cumulative dose planned for a protocol must be made by the study investigators after balancing the risk of further cardiac damage, as suggested by abnormal results on serial cardiac testing, against the predicted benefit of increased cure rate based on the expected efficacy against the tumor targeted by the study. See section 9.1.8 of protocol for details of dose modifications.

### Recommended route

Intravenous. Due to the vesicant properties of doxorubicin, it is strongly recommended that doxorubicin is given through a central venous line.

### Dose/schedule

To reduce cardiotoxicity the following schedule is recommended within this protocol.

- Administration of doxorubicin as a 48 hour infusion
- Dexrazoxane may be considered when sustained reductions within the normal range of left ventricular ejection fraction or fractional shortening occurs. For details of dexrazoxane see page 56.

**Formulation**

Available in some countries as 2 mg/mL solution 10 mL (20 mg) and 25 mL (50 mg) and vials. Store refrigerated between 2- 8°C. Check with local CI for details.

Also available as a freeze-dried powder in 10 mg, 20 mg, 50 mg and 100 mg vials. Store at room temperature. The contents of the vial should be reconstituted with Water for Injection BP, Sodium Chloride 0.9%, or Dextrose 5% Injection to a solution concentration of 2 mg/mL. Refrigerate, protect from light and prolonged exposure to aluminum.

Doxorubicin should not be mixed with heparin as a precipitate may form and it is not recommended that doxorubicin be mixed with other drugs. Prolonged contact with any solution of an alkaline pH should be avoided as it will result in hydrolysis of the drug.

**Supplier**

Commercially available. See package insert for further information.

## Cisplatin

### Alternative names

Cis-diaminedichloroplatinum II, CDDP, Platinol, NSC #119875

### Mechanism of action

Cisplatin is a platinum complex that has been shown to have cytotoxic effects by directly binding with DNA. Inhibition of DNA synthesis is thought to be due to the formation of inter- and intra-strand crosslinks between the guanine-guanine groups. Cisplatin has synergistic cytotoxicity with radiation and other chemotherapeutic agents. Cisplatin has a rapid distribution phase of 25-80 minutes with a slower secondary elimination half-life of 60-70 hours. Its penetration into the CNS is poor.

### Considerations prior to chemotherapy

Adequate hydration and diuresis must be established prior to administration

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Nausea (L), vomiting (L)	Metallic Taste (L)	Anaphylactic reaction
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to the next course	Anorexia (L), myelosuppression, hypomagnesemia (L), high frequency hearing loss (L), nephrotoxicity (L)	Electrolyte disturbances (L)	Peripheral neuropathy (L), tinnitus (L), seizure (L), liver toxicity (L)
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	—	Hearing loss in the normal hearing range	—
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	Secondary malignancy

(L) Toxicity may also occur later.

### Dose/schedule

IV infusion Special Precautions: To reduce risk of nephrotoxicity, maintain a high urine flow (>100 mL/h) with good hydration. Mannitol is often administered to ensure good diuresis and has advantages over furosemide (which can itself cause renal damage).

Within this protocol the cisplatin may be given as either a 4 hour infusion on 2 consecutive days or as a 72 hour continuous infusion. With 72 hour continuous infusion the use of mannitol is not necessary.

To decrease the risk of hypomagnesaemia, give magnesium supplementation either orally or in the IV fluid, or both.

## Formulation

Available in some countries as a white lyophilized powder in 10 mg and 50 mg vials, and as an aqueous solution, in 1 mg/mL, 50 mL and 100 mL vials, check with local CI for details.

Reconstitute by adding 10 mL or 50 mL sterile water to 10 mg or 50 mg vials respectively. If not used within 6 hours, it must be protected from light. The solution is stable for 20 hours at room temperature. **Do not refrigerate reconstituted solution.** Further dilution can be made in solutions containing at least 0.3% sodium chloride to maintain stability. For preparation of solution for infusion, any device containing aluminium that may come in contact with cisplatin (sets for intravenous infusion, needles, catheters, syringes) must be avoided as loss of potency can occur.

## Supplier

Commercially available. See package insert for further information

## Methotrexate

### Alternative names

MTX, amethopterin, NSC #000740

### Mechanism of action

Methotrexate (MTX) is an analogue of folic acid which penetrates into cells via a specific membrane transport system used by physiological folates. Inside the cell MTX rapidly binds to and inhibits its target enzyme dihydrofolate reductase (DHFR), leading to the inhibition of the syntheses of purines and pyrimidines. Intracellular folates exist physiologically in the form of polyglutamates and MTX is also metabolized to polyglutamate forms. Recent data suggest that the syntheses of purines and thymidylate can be stopped by direct inhibition from dihydrofolate and MTX polyglutamates. Thus, following the inhibition of DHFR by MTX, increasing levels of the dihydrofolate polyglutamates may directly block the syntheses of these nucleotides. In addition to direct inhibition of DHFR by methotrexate, the formation of polyglutamyl metabolites of the drug is also thought to:

- a) increase intracellular drug accumulation
- b) increase intracellular drug retention
- c) inhibit folate-dependent nucleotide synthesis, by effects at loci other than DHFR

High-dose methotrexate (HDMTX) regimens designed to circumvent MTX resistance are thought to act by overcoming the decreased membrane transport of MTX into tumor cells. Achieving and sustaining high plasma levels of the drug promotes MTX diffusion thus overcoming the defective MTX transport system. However, other possible mechanisms i.e. mutation or overproduction of DHFR and impaired polyglutamatation have been identified.

The doses of methotrexate needed to achieve these high plasma concentrations MUST be followed by the antidote leucovorin (folinic acid) to prevent increased toxicity to normal tissues.

### Leucovorin (Folinic Acid) Rescue

The clinical usefulness of leucovorin rescue regimens is based upon the selectivity of the antidote in rescuing normal but not neoplastic tissue plus the competitive nature of the rescue in that more leucovorin is required to rescue at higher MTX concentrations.

Leucovorin can interact with MTX at different levels within the cells.

### Membrane interactions

Leucovorin can compete with MTX uptake into cells since both use the same transport system. This observation forms the basis for one of the hypotheses of selectivity since tumor cells with a defect in the folate transport system would not be rescued since insufficient folate would enter the cell; in contrast to normal cells with intact folate transport which could be more easily rescued.

### Replenishment of reduced folates

Leucovorin provides the cell with a source of reduced folate cofactors which can be used to restore purine and pyrimidine synthesis even though the activity of DHFR remains impaired

by the presence of dihydrofolate and MTX polyglutamates. This could account for the competitive nature of leucovorin rescue.

### Inhibition of polyglutamate formation

Leucovorin can inhibit the formation of MTX polyglutamates (MTXPG's). Some tumor cells containing MTXPG's can only be poorly rescued by leucovorin since nucleotide synthesis remains inhibited by the polyglutamates despite high intracellular levels of reduced folates. Since normal bone marrow precursors metabolize less MTX to polyglutamates they are less sensitive to the effects of MTX and can be more easily rescued with leucovorin.

### **Considerations prior to administration**

To prevent renal damage, intravenous hydration and alkalinization is given before methotrexate is commenced and continued until plasma methotrexate levels are considered safe according to group practice (generally either < 0.1 µmol/L or < 0.2 µmol/L, for details see Appendix B.6).

The establishment of an alkaline diuresis during treatment is important to increase the solubility of MTX and its 7-hydroxy metabolite and prevent the nephrotoxicity resulting from precipitation of these substances in the renal tubules.

The appropriate leucovorin regimen MUST be prescribed at the same time as the MTX. IV leucovorin is commenced 24 hours after the start of the MTX and treatment is continued until plasma MTX levels are considered safe according to group practice (generally either < 0.1 µmol/L or < 0.2 µmol/L, for details see Appendix B.6).

Since MTX readily enters body fluids, patients with effusion(s) can have sustained high levels and must be monitored carefully.

## Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	—	Nausea, vomiting, anorexia	Dizziness, malaise, blurred vision, allergic reaction, peeling, redness, and tenderness of the skin, especially the soles and palms
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to the next course	Transaminase elevations	Diarrhea, myelosuppression, stomatitis, photosensitivity	Alopecia, folliculitis, renal toxicity, leukoencephalopathy (L), seizures, acute neurotoxicity
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	—	—	Lung damage (L), hyperpigmentation, liver damage (L), osteoporosis (L) Learning disability (L)
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	Progressive CNS deterioration
<b>Unknown Frequency and Timing:</b> **Fetal and teratogenic toxicities			

(L) Toxicity may also occur later.

\*\*Methotrexate crosses the placenta to the fetus. Fetal toxicities and teratogenic effects of methotrexate (either alone or in combination with other antineoplastic agents) have been noted in humans. The toxicities include: congenital defects, chromosome abnormalities, malformation, severe newborn myelosuppression, pancytopenia, and low birth weight.

\*\*Methotrexate is excreted into breast milk in low concentrations. However, because the drug may accumulate in neonatal tissues, breast feeding is not recommended. Methotrexate is considered to be contraindicated during breast feeding because of several potential problems, including immune suppression, neutropenia, adverse effects on growth, and carcinogenesis.

## Dose/schedule

Methotrexate will be given by IV infusion over 4 hours. Leucovorin (folinic acid rescue) will start 24 hours after the start of the 4-hour infusion.

## Suggested Hydration Protocol

(Some groups have additional or slightly different hydration routines, see group specific Appendix B)

Hydration fluid:

Glucose 4%, Sodium chloride 0.18%

Potassium chloride 20 mmol/L

Sodium bicarbonate 50 mmol/L

Infusion rate: 125 mL/m<sup>2</sup> per hour (3 L/m<sup>2</sup>/24 hours)

Urine pH: A urinary pH >7 must be achieved before starting the MTX infusion. It may be necessary to increase the sodium bicarbonate concentration in the hydration fluid to 70 mmol/L to maintain an alkaline urine (pH 7-8).

An alternative method of alkalinizing the urine is to use acetazolamide 500 mg four times a day starting 24 hours prior to the MTX and continuing for 72 hours (Shamash 1991). In children a dose of 250 mg/m<sup>2</sup> is recommended.

**Pre-hydration:** Recommended for at least 4 hours prior to commencement of methotrexate

#### Hydration during MTX infusion

The MTX must be infused at the appropriate rate, in combination with the hydration fluid at a combined rate of 125 mL/m<sup>2</sup>/h.

#### Hydration after completion of methotrexate infusion

Total fluid input/day until serum MTX concentration is considered safe according to group practice (generally either < 0.1 µmol/L or < 0.2 µmol/L, for details see Appendix B.6) : ≥ 2000 mL/m<sup>2</sup>. The patient should receive at least 1500 mL/m<sup>2</sup>/ 24 hours as IV fluid to keep the urine alkaline.

### **Leucovorin (folic acid) rescue**

The leucovorin MUST be written up at the same time as the methotrexate is prescribed. Rescue starts 24 - 28 hours after start of 4 hour MTX infusion.

Leucovorin 15 mg/m<sup>2</sup> intravenously or orally every 6th hour, beginning 24 hours after starting the methotrexate infusion. Normally, leucovorin is given by 11 - 12 doses until T84. It is sufficient to give leucovorin until 6 hours after the methotrexate concentration has fallen below 0.1-0.2 µmol/L.

### **Interactions**

Drugs which compromise renal function e.g. aminoglycosides and cisplatin can decrease clearance of methotrexate and lead to systemic toxicity. Avoid concurrent use of NSAIDs, including salicylates and sulphonamides. Large doses of penicillin may interfere with the active renal tubular secretion of methotrexate.

### **Overdosage**

Although High Dose MTX is generally well tolerated, unpredictable life-threatening toxicity can occur. For patients who have markedly delayed clearance of MTX secondary to renal dysfunction, therapeutic options are few and of limited efficacy. Carboxypeptidase-G2 (CPDG-2) inactivates MTX by hydrolyzing its C-terminal glutamate residue. CPDG-2 may be used to rescue patients with renal dysfunction and delayed MTX excretion.

### **Management of methotrexate toxicity and delayed methotrexate excretion**

#### General considerations

Prompt intervention should prevent severe toxicity. Severe toxicity is anticipated if there is a greater than 100% rise in the serum creatinine level within 24 hours after start of the methotrexate infusion and/or the serum methotrexate levels are in the "toxicity range" on the MTX excretion curve (see below). Patients in this situation should be treated by continued hydration and alkalinization of the urine with 3,000 mL/m<sup>2</sup>/24 h of glucose 4%, sodium chloride 0.18% with 40 mmol NaHCO<sub>3</sub>/L and 20 mmol KCl/L or similar alkaline hydration fluids. In this case, the minimum diuresis should be increased to 600 mL/m<sup>2</sup>/6h. Increase the dose of leucovorin as described below (see Appendix B.6 for group specific guidance). The

administration of potassium should be carefully monitored, depending on renal function. Body weight, fluid input and output and blood pressure should be monitored. Blood counts, serum creatinine, liver transaminases, ALP, bilirubin and serum methotrexate levels should be measured daily. If increased, serum-creatinine, kidney function should be evaluated with GFR. Records should be kept of the clinical course. Always ensure that the patient is not taking other medications that interfere with methotrexate binding or excretion.

**Guidance for adjustment of leucovorin dose during delayed methotrexate excretion  
(see Appendix B.6 for group specific guidance)**

Patient's actual serum MTX  $\times$  standard daily dose of leucovorin

of leucovorin (mg) = \_\_\_\_\_  
Upper limit of serum MTX for the actual day and time

The upper limit of serum MTX	at 24 hours is	20 µM
	at 48 hours is	2 µM
	at 72 hours is	0.2 µM

*Example:*

If the 48 hours methotrexate level was 40  $\mu$ M, the leucovorin dose should be adjusted to:

$$\text{Total daily dose} = \frac{1200\text{mg/m}^2}{24 \text{ hours}} = \frac{60 \text{ mg/m}^2 \times 40}{2}$$

It is possible to reduce the dose of leucovorin on the following days in relation to the reduction in the methotrexate level. When the methotrexate level is in the range of 0.2–0.9  $\mu\text{M}$ , give leucovorin in doses of  $8 \text{ mg/m}^2$  orally every 6 hours until one dose after the serum level is  $< 0.1 - 0.2 \mu\text{M}$ .

**Note:** Always continue to monitor urine pH and give more  $\text{NaHCO}_3$  if  $\text{pH} < 7$ .

## Formulation

Available in a variety of forms, all prepared as the sodium salt (yellow powder), with or without preservatives check with local CI for details.

**High Dose MTX:** Available as a 1 g or 5 g vial containing methotrexate 100 mg/mL, for intravenous use in high-dose therapy. After dilution – Chemical and physical in-use stability has been demonstrated in dextrose 5% and sodium chloride 0.9% infusion solutions for 30 days at 4°C in PVC containers when protected from light.

## **Supplier**

All forms of Methotrexate are commercially available. See package insert for further information.

## Reference

Shamash J, Earl H, Souhami R. Acetazolamide for alkalinisation of urine in patients receiving high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28(2):150-1.

## Ifosfamide

### Alternative names

IFX, IFOS, IFO, NSC #109724

### Mechanism of action

Ifosfamide (IFOS) is a structural analogue of cyclophosphamide. Ifosfamide requires hepatic microsomal activation for the production of the reactive 4-hydroxyoxazaphorine intermediate which serves as a carrier molecule for the ultimate intracellular liberation of phosphoramide mustard, an alkylating agent. The occurrence of another reactive metabolite, acrolein, is thought to be the cause of the hemorrhagic cystitis, identical to that seen with cyclophosphamide. The metabolism of ifosfamide is dose-dependent, with the terminal half-life varying between 7 and 16 hours at doses of 1.6-2.4 g/m<sup>2</sup> and 3.8-5.0 g/m<sup>2</sup>, respectively. At 1.6-2.4 g/m<sup>2</sup>/d, 12 to 18% of the dose was excreted in the urine, whereas at 5 g/m<sup>2</sup> single-dose, 61% was excreted in the urine. Evidence also exists to suggest that metabolism is inducible, with more rapid clearance occurring in the second and later doses of fractionated courses of 3-5 times weekly. Unlike cyclophosphamide, as much as 50% of a large dose of ifosfamide may be subject to alternative metabolic degradation, with the production of reactive but non-cytotoxic species. Some of these products (chloracetaldehyde) are suggested as being the cause of ifosfamide neurotoxicity.

### Considerations prior to administration

Particular risk factors have been identified as increasing the risk of encephalopathy and/or nephrotoxicity. These include impaired renal function, prior platinum treatment, nephrectomy or pelvic disease, although the absence of these does not preclude the occurrence of toxicity.

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Nausea (L), vomiting (L), anorexia (L)	Somnolence, confusion, weakness, seizure, inappropriate ADH <sup>1</sup>	Encephalopathy (L)
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to next course	Myelosuppression, arrhythmia, EKG changes	Hemorrhagic cystitis, cardiac toxicities with arrhythmias <sup>2</sup> , myocardial necrosis <sup>2</sup>	–
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	Alopecia	Fanconi's renal syndrome	Peripheral neuropathy, acute renal failure, pulmonary fibrosis (L)
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	–	Infertility/sterility	Secondary malignancy, bladder fibrosis

<sup>1</sup> Less common with lower doses

<sup>2</sup> Extremely rare at doses of < 10 g/m<sup>2</sup>/course

(L) Toxicity may also occur later.

## Dose/schedule

Ifosfamide by 4 hour infusion. Intravenous hydration (with glucose/saline + potassium chloride 20 - 30 mmol/L), containing mesna at 100% (mg/mg) of the prescribed daily ifosfamide dose. Infuse this solution at a rate of 3 L/m<sup>2</sup>/24 hours. Some groups recommend commencing 4 hours before the first ifosfamide dose and continuing for a minimum of 12 hours after completion of the last ifosfamide infusion (see Appendix B for group specific guidance).

Oral mesna may be substituted for part of the intravenous dose. The package insert for mesna tablets specifies a dose of 20% of the ifosfamide dose at the time of ifosfamide administration and 40% at 2 and 6 hours following each dose of ifosfamide. Although the package insert also states that "The efficacy and safety of the ratio of IV and PO mesna has not been established as being effective for daily doses of ifosfamide higher than 2.0 g/m<sup>2</sup>", Berardi et al have shown that in practice a dose of 100% of the ifosfamide as described in the package insert/SPC can be used safely instead of intravenous mesna for the final day of ifosfamide treatment with doses of  $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>.

Mesna tablets are available in some countries as 400 mg & 600 mg, check with local CI for details.

### Oral mesna dosing for final day ifosfamide infusion

Time from end of ifosfamide infusion	Route	Dose of mesna	IE & Ai schedules
T = 0	IV bolus	20% w/w daily ifos dose	600 mg
T = 2 hrs	po	40%	1200 mg
T = 6 hrs	po	40%	1200 mg

### Ifosfamide neurotoxicity - the role of Methylene blue

Methylene Blue should be considered for all patients with Grade 2 neurocortical toxicity grading, and is indicated for patients with grade 3 and 4 toxicity.

Methylene blue is contraindicated in patients with

- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
- Pregnancy & Lactation
- Known sensitivity to the drug
- Severe renal impairment

### Mechanism of action

Whilst the exact mechanisms for Ifosfamide-induced encephalopathy are not known, various metabolic pathways have been suggested. Methylene blue may act by counteracting some of these pathways

### Drug Interactions

No significant drug interactions have been reported with methylene blue

### Dose

Whilst there have been no studies to determine the best dose and scheduling for the treatment of Ifosfamide-induced encephalopathy with Methylene Blue, a review of the literature would suggest:

**Treatment of Ifosfamide-induced encephalopathy:**

**Adults:** 50 mg (5mL ampule of 1% solution) – 4 hourly  
**Pediatrics:** 1 mg/kg/dose – 4 hourly

**Prophylaxis of Ifosfamide-induced encephalopathy:**

**Adults:** 50 mg (5 mL ampoule of 1% solution) – 6 hourly  
**Pediatrics:** 1 mg/kg/dose – 6 hourly

**Administration**

Either as a slow IV bolus – given over several minutes, or in 100 mL normal saline over 15-30 min. The methylene blue should be filtered before use using a 0.45 micron filter.

**Side Effects**

Potentially life threatening effects:

- Occasionally: hypotension and cardiac arrhythmias

**Symptomatic Adverse Effects**

- I.V. administration may cause abdominal pain, headache, dizziness, tremors, apprehension, confusion, chest pain, dyspnoea, tachycardia, and sweating – however, several of these symptoms are also symptoms of methaemoglobinemia for which Methylene Blue is indicated.
- Nausea, vomiting, diarrhea, and dysuria have been reported with oral administration
- If MB is injected subcutaneously or extravasation occurs, necrotic abscesses may result
- Blue discoloration of urine, stools and saliva.

**Supplier**

Ifosfamide is commercially available. See package insert for further information.

Methylene Blue USP is available in the UK from Mayne as 5 mL ampoules or from Martindale as 10 mL ampoules containing 50 mg/mL (1% solution).

**References**

Berardi R, Strauss S, Blake D, Whelan J  
Is it safe to substitute Oral for Intravenous Mesna? A Case Control Study  
Proceedings ASCO 2000; abstract no: 2398

Watkin SM, Husband DJ, Green JA and Warenius HM (1989) Ifosfamide Encephalopathy: a Reappraisal. European Journal Cancer Clinical Oncology 25(9): 1303-1310

Cerny T, Castiglione M, Brunner K, Küpfer A, Martinelli G, and Lind M. (1990) Ifosfamide by continuous infusion to prevent encephalopathy. Lancet 335: 175

Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prové A and Vermorken JB (2000) Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. British Journal of Cancer 82(2): 291-294

Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G (1986) Prediction of Ifosfamide/mesna Associated Encephalopathy. European Journal Cancer Clinical Oncology 22(7): 815-819.

Küpfer A, Aesclimann C, Wermuth B and Cerny T (1994) Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene blue. Lancet 343: 763-764

Koschuth A, Spath-Schwalbe E and Possinger K (1996) Methylenblau bei Ifosfamid-induzierter Enzephalopathie. Dtsch Med Wochenschr 121: 1210

Van Tongelen K and Hawthorn J (1994) A Practical Guide to EORTC studies. EORTC. Brussels, *Cited in* Pelgrims et al (2000) Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. British Journal of Cancer 82(2): 291-294

## Etoposide

### Alternative names

VP-16, VePesid, NSC #141540

### Mechanism of action

A semisynthetic derivative of podophyllotoxin that forms a complex with topoisomerase II and DNA which results in a single and double strand DNA breaks. Its main effect appears to be in the S and G2 phase of the cell cycle. The initial half-life is 1.5 hours and the mean terminal half-life is 4 to 11 hours. It is primarily excreted in the urine. There is poor diffusion into the CSF. The maximum plasma concentration and area under the concentration time curve (AUC) exhibit a high degree of patient variability. Etoposide is highly bound to plasma proteins (~94%), primarily serum albumin. Pharmacodynamic studies have shown that etoposide systemic exposure is related to toxicity. Preliminary data suggests that systemic exposure for unbound etoposide correlates better than total (bound and unbound) etoposide. Etoposide is well absorbed after oral administration, but a high degree of interpatient variability has been reported (25 - 75% bioavailability).

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Nausea, vomiting	–	Hypotension, anaphylaxis, skin rash
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to next course	Myelosuppression	Alopecia, enhanced damage due to radiation, diarrhea	Peripheral neuropathy, stomatitis
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	–	–	–
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	–	–	Secondary malignancy

(L) Toxicity may also occur later.

### Dose/schedule

Etoposide - IV infusion over 1 hour. Caution: severe hypotension may occur if the drug is given in less than 30 minutes. **Should not be given by rapid intravenous push.** Watch for anaphylaxis.

Etopophos - IV bolus over 5 minutes or IV infusion may be used instead of etoposide.

## **Formulation**

### Etoposide

A yellow solution with a pH of 3 to 4, available in some countries in 100 mg (5 mL) or 500 mg (25 mL) multiple-dose sterile vials containing 20 mg/mL etoposide, check with local CI for details. Unopened vials of etoposide are stable for 24 months at room temperature (25°C). Dilute with 0.9% sodium chloride injection or 0.5% glucose. At room temperature, the solution is thought to be stable for 48 hours at a concentration of 0.4 mg/mL and for 96 hours at a concentration of 0.2 mg/mL in both glass and plastic containers. At concentrations above 0.4 mg/mL, the stability of the solution is highly unpredictable; therefore dilution to a concentration >0.4 mg/mL is not recommended. DO NOT REFRIGERATE SOLUTION: keep agitation to a minimum.

### Etopophos injection

Each vial contains a lyophilised powder for injection of 113.6 mg etoposide phosphate (equivalent to 100 mg etoposide). Immediately prior to administration, the content of each vial must be reconstituted with either 5 mL or 10 mL Water for Injection B.P., 5% Glucose Intravenous Infusion B.P. or 0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion BP to a concentration equivalent to 20 mg/mL or 10 mg/mL etoposide (22.7 mg/mL or 11.4 mg/mL etoposide phosphate), respectively. Following reconstitution the solution may be administered without further dilution.

When reconstituted and/or diluted as directed Etopophos solutions are chemically and physically stable for 48 hours at 37°C, 96 hours at 25°C and 7 days under refrigeration (2-8°C) under normal room fluorescent light in both glass and plastic containers.

## **Supplier**

Commercially available. See package inserts for further information

## Pegylated Interferon α-2b

### Alternative names

Peg-Intron, IFN α,

### Mechanism of action

The biological activity of Peg-Intron is derived from its interferon α-2b moiety. Interferons exert their cellular activities by binding to specific membrane receptors on the cell surface and initiate a complex sequence of intracellular events. These include the induction of certain enzymes, suppression of cell proliferation, immunomodulating activities such as enhancement of the phagocytic activity of macrophages and augmentation of the specific cytotoxicity of lymphocytes for target cells, and inhibition of virus replication in virus-infected cells. Interferon-α upregulates the Th1 T-helper cell subset in *in vitro* studies. The clinical relevance of these findings is not known.

IFN-α2b, a product of genetic engineering, has a plasma half-life of 4 to 7 hours. PegIntron is a protein-polymer conjugate (molecular weight: 31 300 daltons) and a monopegylated derivative of interferon α-2b (IntronA). It is a product of targeted covalent bonding of a polyethylene glycol (PEG) molecular weight of 12 000 daltons to one of the free amino groups in the protein molecule. The addition of PEG results in longer plasma half-lives, lower immunogenicity, improved solubility in water, and less sensitivity to proteolysis.

### Considerations prior to administration

Patients <5 years will not be randomized to interferon.

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Flu-like syndrome- fever, fatigue, chills. Nausea, vomiting Pruritus, swelling, pain at injection site.	Headache Arrhythmias, hypotension paresthesia	Anaphylactic reaction
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks of starting treatment	—	Confusion, depression, rash, diarrhea Elevated liver function tests	Seizures, Visual disturbances Pulmonary infiltrates, pneumonitis, pneumonia alopecia
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	—	—	—
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	—
<b>Unknown Frequency and Timing:</b>			

## Recommended route

Administer subcutaneously.

## Dose/schedule

Starting dose 0.5 µg/kg/week (maximum 50 µg/wk) for 4 weeks then dose is escalated to 1.0 µg/kg/wk (maximum 100 µg/wk)

The following syringes and needles are recommended: B-D disposable syringes (tuberculin syringes), B-D #30963; needle gauge 27; length ½ inch (13 mm)

## Dosage calculation

The total dose of Peg-Intron is calculated based on subject weight. The following formula should be used to calculate the dose:

$$\text{Dose in mL} = \frac{\text{Weight (kg)} \times \text{Dose ("X" } \mu\text{g/kg)}}{\text{Reconstituted Vial Strength (}\mu\text{g/mL)}$$

<b>Example #1</b> Vial Strength = 50 µg/vial (100 µg/mL) Subject weight = 65 kg  Dose in mL = $\frac{65 \text{ kg} \times 0.5 \text{ } \mu\text{g/kg}}{100 \text{ } \mu\text{g/mL}}$  Dose = 0.33 mL PegIntron	<b>Example #2</b> Vial Strength = 50 µg/vial (100 µg/mL) Subject weight = 80 kg  Dose in mL = $\frac{80 \text{ kg} \times 0.5 \text{ } \mu\text{g/kg}}{100 \text{ } \mu\text{g/mL}}$  Dose = 0.4 mL PegIntron
--	---

## Formulation

Peg-Intron is supplied for the trial as a lyophilized powder in a strength of 50 µg, and 100 µg vials together with sterile water for injection. Peg-Intron must be stored at 2° - 8°C. Each vial must be reconstituted with 0.7 mL of water for injections for administration of up to 0.5 mL of solution. A small volume is lost during preparation of Peg-Intron for injection when the dose is measured and injected. Therefore, each vial contains an excess amount of solvent and Peg-Intron powder to ensure delivery of the labeled dose in 0.5 mL of Peg-Intron, solution for injection. The reconstituted solution has a concentration of 50 µg/0.5 mL or 100 µg/0.5 mL.

Reconstituted solution must be used immediately or within 24 hours when stored at 2° - 8°C (in a refrigerator). However, it is recommended that the solution be used within 3 hours after mixing.

## Supplier

Pegylated interferon α-2b (Peg-Intron) will be supplied for this trial by Schering-Plough Research Institute (SPRI). Contact information for individual Schering-Plough country operations and request of supply is included in Appendix B.5.

## Dexrazoxane

### Alternative names

Zinecard®, Cardioxane®, ADR-529, ICRF-187, NSC-169780

### Mechanism of action

Dexrazoxane is a synthetic chemical, a cyclic derivative of EDTA that readily penetrates cell membranes. Results of laboratory studies suggest that dexrazoxane is converted intracellularly to a ring opened chelating agent that interferes with iron mediated free radical generation thought to be responsible, in part, for anthracycline-induced cardiomyopathy.

### Considerations prior to administration

- Satisfactory full blood count
- Only to be given with chemotherapy regimens containing anthracyclines. Monitor patients for cardiotoxicity during therapy with dexrazoxane and an anthracycline.

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	Pain on injection, phlebitis	Transient increases in triglycerides, amylase and ALT, mild nausea, vomiting, and diarrhea	—
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to the next course	Myelosuppression	—	Neurotoxicity (manifested as Headache and constipation)
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	—	—	—
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	—
<b>Unknown Frequency and Timing:</b> *Fetal toxicities			

\*Possible adverse effects of dexrazoxane on the fertility of humans and experimental animals, male or female, have not been adequately studied. Dexrazoxane was maternotoxic, embryotoxic and teratogenic when given to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis. Safety and effectiveness of dexrazoxane in children have not been established.

## Recommended route

The reconstituted solution should be given by slow IV push or short intravenous infusion.

## Dose/schedule

The recommended dosage ratio of dextrazoxane: doxorubicin is 10:1 (for example, 500 mg/m<sup>2</sup> dextrazoxane: 50 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin).<sup>1</sup>

After completing the administration of dextrazoxane, and within 30 minutes from the beginning of the dextrazoxane administration, the intravenous injection of doxorubicin should be given.

## Interactions

Dextrazoxane does not interfere with the pharmacokinetics of doxorubicin. However it may increase the myelosuppressive effects of other chemotherapeutic agents.

## Formulation

There are two different formulations of dextrazoxane available on the market. Both brands have been shown to be bioequivalent.

### Cardioxane®

Sterile, pyrogen-free lyophilized material in 500 mg single dose vials. When reconstituted as directed with 25 mL of sterile Water for Injections each mL contains 20 mg dextrazoxane. The pH of the resultant solution is 1.6.

To avoid the risk of thrombophlebitis at the injection site, Cardioxane should not be infused without further dilution with Ringer lactate solution or 0.16 M Sodium lactate solution USP.

The reconstituted product remains stable for up to 24 hours at an ambient temperature under normal artificial light. The manufacturers recommend that it always be kept at 2-8°C protected from light and used within 4 hours.

### Zinecard®

Sterile, pyrogen-free lyophilized material in 250 mg or 500 mg single dose vials. When reconstituted as directed with a 25 mL (for the 250 mg) or 50 mL (for the 500 mg) vial of 0.167 M (M/6) Sodium Lactate Injection each mL contains 10 mg dextrazoxane. The pH of the resultant solution is 3.5 to 5.5. The reconstituted dextrazoxane solution may be diluted with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5.0% Dextrose Injection, USP, to a concentration range of 1.3 to 5.0 mg/mL in intravenous infusion bags.

---

<sup>1</sup> There are two brands of cardioxane available on the market with different dose recommendations. The Zinecard licensed dose is 10:1 dextrazoxane: doxorubicin whereas the Cardioxane licensed dose is 20:1. The 10:1 is the dose as recommended by ASCO. Both brands have been shown to be bioequivalent. See references

Reconstituted dextrazoxane, when transferred to an empty infusion bag, is stable for 6 hours from the time of reconstitution when stored at room temperature or under refrigeration. Dextrazoxane be diluted with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5.0% Dextrose Injection, USP, to a concentration range of 1.3 to 5.0 mg/mL is also stable for 6 hours.

### **Pharmacokinetics & pharmacodynamics**

The disposition kinetics of dextrazoxane are dose-dependent with administered doses from 60 to 900 mg/m<sup>2</sup>. The plasma half-life is 2-2.5 hours. Qualitative metabolism studies have confirmed the presence of unchanged drug, a diacid-diamide cleavage product, and two monoacid-monoamide ring products in the urine of animals and man. Metabolite levels were not measured in the pharmacokinetics studies.

Urinary excretion plays an important role in the elimination of dextrazoxane: 42% of the drug (500 mg/m<sup>2</sup>) was excreted in the urine. In vitro studies have shown that dextrazoxane is not bound to plasma proteins. The pharmacokinetics of dextrazoxane have not been evaluated in patients with hepatic or renal insufficiency.

There was no significant change in the pharmacokinetics of doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) in a crossover study in cancer patients.

### **Supplier**

Commercially available in some of the participating countries.

### **References:**

Schuchter, Lynn M.; Hensley, Martee L. et al 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology 2002;20(12); 2895-2903.

Rosing H, ten Bokkel Huinink WW, van Gijn R et al. Comparative open, randomized, cross-over bioequivalence study of two intravenous dextrazoxane formulations (Cardioxane and ICRF-187) in patients with advanced breast cancer, treated with 5-fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide (FDC). Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1999 Jan-Mar; 24(1):69-77.

## Carboxypeptidase G2

### Alternative names

CPG2, Voraxaze™, Glucarpidase

### Mechanism of action

Carboxypeptidase-G2 cleaves the terminal glutamate from folate and folate analogues such as methotrexate. In the case of methotrexate CPDG-2 action results in the production of an inactive metabolite (DAMPA). It was developed from the *Pseudomonas* strain RS16 and has no mammalian analogue. CPG2 has a much higher affinity for methotrexate than leucovorin so even high circulating leucovorin levels are unlikely to interfere with methotrexate inactivation. CPG2 can be used to treat patients with methotrexate-induced renal dysfunction and delayed methotrexate excretion and results in significantly diminished serum methotrexate levels usually within minutes.

### Considerations prior to administration

Use of CPG2 is at the discretion of the treating physician in patients of any age. Its use should be considered early in the case of MTX induced renal failure and subsequently delayed MTX excretion. Severe non-renal-toxicity in the context of delayed MTX excretion is also an indication to consider the use of CPG2. The following are criteria for considering early use of CPG2:

- Plasma methotrexate concentration  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  48 hours after MTX administration
- Rise in creatinine of 100% or more within 24 hours of MTX

### Adverse effects

	<b>Common</b> Happens to 21-100 patients out of every 100	<b>Occasional</b> Happens to 5-20 patients out of every 100	<b>Rare</b> Happens to <5 patients out of every 100
<b>Immediate:</b> Within 1-2 days of receiving drug	—	—	Rash, hypersensitivity reactions
<b>Prompt:</b> Within 2-3 weeks, prior to the next course	—	—	—
<b>Delayed:</b> Any time later during therapy, excluding the above conditions	—	—	—
<b>Late:</b> Any time after completion of treatment	—	—	—
<b>Unknown Frequency and Timing:</b>			

## Recommended route

Intravenous

## Dose/schedule

CPG2 is administered at a dose of 50units/kg x 1 dose intravenously. Further doses are unlikely to be necessary.

## Formulation

CPG2 is available in some countries in 1000 unit vials (2 mg protein), check with local CI for details. This should be reconstituted with 1-2 mL sodium chloride 0.9% or water for injection and administered over 3-5 minutes.

## Pharmacokinetics & pharmacodynamics

CPG2 reduces MTX levels in the body by over 98% in 15 minutes. CPG2 itself is fully eliminated from the body in 8 hours. No antibodies to CPG2 have ever been found in approximately 300 patients tested to date.

## Supplier

Protherics plc, the manufacturer of Voraxaze™ (carboxypeptidase G2) has contracted with IDIS in the UK to respond to requests for product in countries in which the distribution of Voraxaze™ under "named patient basis" has been authorised. Registration with IDIS in advance of ordering is necessary to quickly process your request.

IDIS will normally be able to deliver Voraxaze within 24 hrs of receipt of your order for shipments in Central Europe. This will effectively mean next day delivery and there will be a service during weekends and holidays (there may be an additional charge for this weekend service).

For destinations outside Central Europe delivery is normally within 48hrs.

For information or order enquiries about Voraxaze (CPG2) please contact IDIS at the following numbers:

### During Business Hours (8am – 5:30pm GMT)

#### Telephone numbers:

##### UK

Hospitals: 020 8410 0710  
Other Enquiries: 020 8410 0700

##### Rest of the world

International Enquiries: + 44 (0) 20 8410 9050  
Germany: + 49 (0) 89 9700 7409

#### Out of hours telephone numbers : 24 hour order line

**UK:** +44 (0)20 8410 9014

##### Rest of the world

**Germany:** +49 (0) 89 97 00 74 03

+ 44 (0) 20 8410 9014

#### Email contacts during business hours:

Hospitals:

[hospitals@idispharma.com](mailto:hospitals@idispharma.com)

International Enquiries:

[export@idispharma.com](mailto:export@idispharma.com)

Other Enquiries:

[enquiries@idispharma.com](mailto:enquiries@idispharma.com)

Contact your group's CI in case of questions about emergency supply of carboxypeptidase.

## Appendix A.6 Response definitions

In EURAMOS 1, complete response and progressive disease will be defined as follows:

### Complete Remission (CR):

- The complete macroscopic excision of all detectable disease, **or**
- The complete macroscopic excision of the primary tumor, together with the disappearance of all previously detected lung metastases, as determined by CT scanning<sup>1</sup>. Complete response of bone metastases must be achieved surgically.

### Progressive Disease (PD):

#### Primary Tumor:

- An increase of  $\geq 20\%$  in any dimension of the primary tumor when assessed radiologically **IN ASSOCIATION WITH** clinical features of progression such as increased pain, inflammatory signs, rising alkaline phosphatase.<sup>2</sup> Assessment must be repeated in no less than 3 weeks to be regarded as progressive disease.

#### Metastases:

- An increase of at least 20%, in the sum of the longest diameter (LD) of all pre-defined lung metastases (as defined in section 8.2.3 of the protocol), or unequivocal progression of smaller metastases, **or**
- The appearance of any new lesion.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> If radiological CR of lung metastases is achieved, thoracotomy is recommended. See protocol section 9.2 Surgery

<sup>2</sup> Disease progression in the early stages of treatment of osteosarcoma may be mimicked e.g. by intratumoral haemorrhage. **Therefore**, clinical and radiological appearances should be interpreted together before considering early surgery. See also protocol section 6.2 Randomisation

<sup>3</sup> After RECIST criteria. See JNCI 2000;92:205-16

## Appendix A.7 Guidance for treatment of relapsed disease

### Introduction

The overall outcome for patients with osteosarcoma relapses occurring after intensive frontline treatment is poor (Saeter 1995, Arndt 1999, Ferrari 2003, Bielack 2003) and, apart from surgery, there is currently no universally accepted standard of multimodal treatment. The two largest reported series include 162 patients with recurrent osteosarcoma of the extremity from the Rizzoli-Institute with a projected 5-year post-relapse survival rate of 28%. (Ferrari 2003) and 576 COSS patients with recurrent osteosarcoma of any site with a 5-year survival rate of 23% (Bielack 2003). As in primary disease, complete surgery seems to be a prerequisite for cure (Goorin 1984, Saeter 1995, Ferrari 2003, Bielack 2003). In addition to a second complete surgical remission, a long interval between first diagnosis and relapse and a small number of involved sites have been favorable prognostic indicators in most larger series (Saeter 1995, Ferrari 2003, Bielack 2003). Re-treatment with chemotherapy, especially with agents not used during front-line treatment according to an SSG series (Saeter 1995), may be of benefit in some cases. Patients not achieving a 2<sup>nd</sup> complete surgical remission who received chemotherapy survived significantly longer than those who did not in the two largest reported series (Ferrari 2003, Bielack 2003). The exact role which chemotherapy might have for relapsed osteosarcoma patients who achieve a 2<sup>nd</sup> remission, that is in a 2<sup>nd</sup> adjuvant situation, has not been firmly established, with no effect on overall survival detected in the Rizzoli series (Ferrari 2003) and a limited but nevertheless significant prolongation of event-free survival demonstrated in the COSS-series (Bielack 2003).

Discussion of relapsed cases with your group's principal investigator prior to the initiation of relapse therapy is strongly recommended. The treatment recommendations given below are meant as a guidance for patients who experience a relapse following therapy on the EURAMOS 1 trial and are not being treated on specific relapse or phase II protocols. Adherence to this guidance is not a mandatory part of the protocol, but is strongly encouraged in order to achieve a homogeneously good quality of patient care and to offer affected patients a chance for cure. The same principles apply for the treatment of second and later relapses.

### Diagnostic imaging in case of relapse

In case of a suspected relapse at any site, perform a complete local and systemic evaluation. The following diagnostic studies should be performed (see Appendix B.9 for guidance on how to perform the appropriate imaging studies):

- History and physical, with special attention to painful bony sites or visible or palpable tumors. Special attention should also be directed towards the former site of the primary tumor.
- Chest X-ray
- Thoracic CT-scan
- Dynamic <sup>99m</sup>Tc bone scan
- X-ray of the primary tumor site
- MRI, CT scan, and/or ultrasound of the former site of the primary tumor (choice of imaging method depending on the material used for reconstruction)

This is a baseline program to which other investigations may need to be added in specific situations.

### Invasive diagnostic procedures in case of suspected relapse

If the results of imaging studies leave no room for doubt, relapse treatment can resume without prior histologic examination. If there is any doubt, the diagnosis of relapse must be

verified histologically before the patient is subjected to chemotherapy, radiotherapy, or mutilating surgery.

## Treatment after relapse

### Surgery

Surgery is the cornerstone of successful relapse therapy. As in primary osteosarcoma, the complete surgical removal of all detectable osteosarcoma lesions is as much as a prerequisite for cure. An aggressive surgical approach, if necessary involving multiple operations, is part of every curative treatment attempt. In case of extrapulmonary lesions, this implies surgery according to the guidance for primary tumors set forth in Appendix B.7. In case of pulmonary metastases, this implies thoracotomy with removal of all palpable lesions. In general, bilateral exploration with palpation of both lungs is strongly recommended even in cases where involvement is seemingly unilateral, as the experienced surgeon will not infrequently find bilateral metastases even in such patients. Unilateral exploration should be reserved for late solitary metastases detected more than 3 years after initial diagnosis. Thoracoscopic metastasectomy is strongly discouraged, as it is a less sensitive technique and may carry an increased risk of tumor spillage. Thoracotomy with bilateral exploration is recommended even in cases where pulmonary metastases become invisible radiographically following chemotherapy, as metastases will almost certainly recur otherwise.

### Chemotherapy

The EURAMOS collaborators agree that second line chemotherapy should be offered to most patients who experience a relapse within the first three years after diagnosis and those with multiple metastases. Many investigators would choose to treat late solitary pulmonary metastases occurring more than three years after diagnosis by surgery only, followed by a watch and wait strategy.

As for the choice of drugs for patients not on phase II protocols, it is recommended that patients who have not yet received the combination of high-dose ifosfamide and etoposide be treated with this combination. Tolerance permitting, a total of five courses is recommended. The therapy modification guidance set forth elsewhere in the EURAMOS 1 protocol should be observed. The choice of drugs for other patients should be made on an individual basis, preferably after discussion of the case with your group's principal investigator. COSS has generally recommended a combination of carboplatin and etoposide and would favor the use of this combination in this situation, but other agents such as gemcitabine have also been used by some investigators, and other group's recommendations may vary. It may also be reasonable to treat selected patients with interferon-- $\alpha$ .

It may be sensible to apply one to two cycles of chemotherapy preoperatively in a neoadjuvant fashion. This should only be done if the relapse is not situated in an anatomical location where slight progression would lead to inoperability. If preoperative chemotherapy is used, imaging studies appropriate to detect or rule out such a progression should be performed after every cycle. In case of undisputed evidence of disease progression during chemotherapy, that drug or drug combination should not be used postoperatively. If there is progression following the first treatment course with a specific drug or drug combination, no second preoperative cycle should be given, but the patient should either proceed to surgery directly or receive treatment with other agents.

### Radiotherapy

As stated above, complete surgery is the local treatment of choice in relapsed osteosarcoma. Radiotherapy is, however, recommended for inoperable sites or those that could only be

operated with inadequate margins, as its use has been associated with prolonged survival in such situations [Kempf-Bielack 2004]. Targeted radiotherapy with Samarium-EDTMP may be an additional option for selected inoperable lesions [Anderson 2002, Franzius 2001]. It is strongly suggested that participating institutions use the information and consulting systems set up by their respective groups before assuming inoperability, because some lesions which at seem inoperable may turn out to be operable for specialized tumor surgeons. Further recommendations about how to proceed in specific situations may vary between groups. Your group's recommendations are summarized in Appendix B.10.

## Documentation of relapse therapy

The European collaborators in cooperation with the Italian Sarcoma Group will enter information on all relapsed patients and their therapy into the Pan-European Relapsed Osteosarcoma (EURELOS) databank kept at the COSS study center, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde – Pädiatrische Hämatologie/Onkologie – D-48129 Münster, Germany (Tel: +49 (0)251 83 52424, Fax: +49 (0)251 83 56489). The appropriate forms can be found in Appendix FORMS RELAPSE. The forms are to be forwarded to your group's Trials Center, which will forward it to the EURELOS databank. COSS centers are also required to supply the COSS data center with copies of all letters, surgical and pathology reports. Details on EURELOS are the subject of a separate protocol for which independent ethical approval will be obtained.

## References

- Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzeri A, et al: High-Dose Samarium-153 Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonate: Low toxicity of Skeletal Irradiation in Patients with Osteosarcoma and Bone Metastases. *J Clin Oncol* 20: 189-196, 2002
- Kempf-Bielack B, Bielack S, Jürgens H, et al: Osteosarcoma relapsing after combined modality therapy. An analysis of 576 unselected Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) patients. *J Clin Oncol* (in press 2004)
- Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al: Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 21:710-715, 2003
- Franzius C, Bielack S, Flege S, et al: High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin-Nuclear Medicine* 40:215-20, 2001
- Goorin AM, Delaney MJ, Lack EE, et al: Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 2:425-31, 1984
- Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, et al: Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 75:1084-1093, 1995

## Appendix A.8 Quality of life

### Background

Therapy for osteosarcoma has evolved over the past 2 to 3 decades with tremendous improvements in survival. Early therapy involved amputation only and resulted in poor survival, but the advent of effective chemotherapy improved survival from 20% to over 60% (Bacci et al, 1998; Friedman et al, 1972; Provisor et al, 1997). Additional improvements in surgical techniques and imaging technology has also improved local control of osteosarcoma, and allowed for increased use of limb sparing surgeries in extremity lesions on the pretext that avoiding amputation will improve function and quality of life (QL) (Springfield, 1991). This was important given that almost 90% of lesions occur in the extremities, with 78% of osteosarcomas occurring in the long bones of the lower extremity, most frequently the distal femur followed by the proximal tibia and proximal humerus (Ries et al, 1999).

The medical late effects of therapy have been studied extensively in children (Bhatia et al, 2003) and young adults, while the impact of these late effects on the QL of the patients has been less studied, particularly in patients with osteosarcoma (Hudson et al, 1998; Nicholson et al, 1992; Postma et al, 1992; Weddington et al, 1991). Survivors of osteosarcoma are particularly vulnerable to medical late effects because of the intensity of their treatment (surgery and chemotherapy) and this may lead to a more significant impact on QL.

The main objective of QL assessment within this clinical trial is to determine the impact on QL in the short- and long-term for two groups of patients: for poor responders, the impact of the addition of IE to chemotherapy; and for good responders, the addition of maintenance therapy with ifn. Describing and comparing the impact of these regimens on QL will lead to a better understanding, from the patients' perspective, of the nature of treatment related side-effects, both short- and long-term. These data will help define future treatment options for these patients.

Additionally, the assessment of QL within EURAMOS 1 will allow more global concerns to be addressed, for example whether QL is affected by surgical factors, patient maturity (emotional and physical) and other characteristics such as gender, and site of primary tumor (Nagarajan et al, 2002).

### QL Instruments

For patients aged 16 and over, QL will be assessed using the EORTC QLQ-C30 questionnaire (Aaronson et al, 1993; Fayers et al, 1995). For patients aged 15 and under, there is no pediatric QL measure that has been validated in all participating countries. Thus, QL for such patients entered via COG will be assessed using the generic module of the PedsQL questionnaire (Varni et al, 2002) and QL for patients entered in Europe will be assessed using the PEDQOL questionnaire (Calaminus et al, 2000).

The reason for using two pediatric measures is because the PedsQL questionnaire has not been validated in all European languages, whereas PEDQOL has not been validated in North America. Data has been published to suggest that these two instruments produce convergent results (Kennedy and Calaminus, 2002).

PedsQL has questionnaires for four age groups: 2-4 years, 5-7 years, 8-12 years and 13-18 years. There are self-report questionnaires for patients aged 5 and over, and a parent proxy report for those aged 2 and over. For PEDQOL, there is a self-report questionnaire for patients aged 8 and over, and a parent proxy report for those aged 4 and over. For each instrument, both the self-reporting and the parent proxy questionnaire will be completed where appropriate. Patients who become 16 years old during the course of the trial should continue to use the pediatric instrument for further assessments, both PedsQL and PEDQOL have been validated up to the age of 18.

### Timing of QL Assessments

- The initial assessment will be in protocol week 5, as early as the end of the second course of M but before the second AP course.
- 3 months after definitive surgery for primary tumor (+/- 2 weeks). For poor responders, this will allow comparison between the MAP and MAPifn arms.
- 18 months after commencement of protocol therapy (+/- 1 month). For good responders, this will allow comparison between the MAP and MAPifn arms.
- 3 years after commencement of protocol therapy (+/- 1 month). This will allow examination of the late effects of protocol therapy and surgery.

Once completed, QL forms should be returned to the relevant data center. Research staff should ensure that the patient identification number, and date of completion, is recorded on each form.

### References

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993, **85**, 365-376.
- Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma: preliminary results of the Rizzoli's 4th study. *Acta Oncologica* 1998, **37**, 41-48.
- Bhatia S, Landier W, Robison L. Late effects of childhood cancer therapy. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Progress in Oncology* 2002, pp 171-201. Sudbury: Jone and Barlett Publications, 2003.
- Calaminus G, Weinspach S, Teske C, et al. Quality of life in children and adolescents with cancer: first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klinische Padiatrie* 2000, **212**, 211-215.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: EORTC, 1995.
- Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *Journal of Surgical Oncology* 1972, **4**, 482-510.
- Hudson M, Tyc V, Cremer L, et al. Patient satisfaction after limb sparing surgery and amputation for pediatric malignant bone tumors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 1998, **15**, 60-69.

Kennedy C, Calaminus G. A comparison between two quality of life measures in survivors of brain tumours or leukaemia in childhood. *Medical and Paediatric Oncology* 2002, **39**, 273 (abstract).

Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower extremity bone tumors: What are the long term implications? *Journal of Clinical Oncology* 2002, **20**, 4493-4501.

Nicholson HS, Mulvihill JJ, Byrne J. Late effects of therapy in adult survivors of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Medical and Pediatric Oncology* 1992, **20**, 6-12.

Postma A, Kingma A, De Ruiter JH, et al. Quality of life in bone tumor patients comparing limb salvage and amputation of the lower extremity. *Journal of Surgical Oncology* 1992, **51**, 47-51.

Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 1997, **15**, 76-84.

Ries L, Smith M, Gurney J, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: NIH, 1999.

Springfield DS. Introduction to limb-salvage surgery for sarcomas. *Orthopedic Clinics of North America* 1991, **22**, 1-5.

Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, et al. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002, **94**, 2090-2106.

Weddington WW. Psychological outcomes in survivors of extremity sarcomas following amputation or limb-sparing surgery. *Cancer Treatment & Research* 1991, **56**, 53-60.

## Appendix A.9 Biological studies

Parallel biological studies will be performed in selected groups for this trial, lead by the Biological Studies Panel (see Appendix A.1). Blood and tumor DNA will be collected and will be used to try and identify factors that influence response to therapy and its side effects, and potentially also susceptibility to the disease. Information from these studies may be used to develop improved treatment stratification and novel therapeutic approaches.

All parallel biology studies conducted as part of the EURAMOS 1 study will be performed in accordance with protocols developed independently by each participating cooperative group (see group specific appendix for more details).

Critical features of each biology protocol will include specifications of:

- patient eligibility,
- specimen submission/collection requirements,
- instructions for specimen processing mailing,
- delineation of planned research studies/planned banking,
- patient consent,
- patient study registration and
- statistical considerations.

It is anticipated that many biology studies will only be the interest of a single laboratory and therefore the study will only be conducted in the single cooperative group in which that laboratory resides. Other studies, most notably the cDNA expression arrays and comparative genomic hybridization will be performed throughout all participating cooperative groups. It is anticipated that the data for these assays will be combined to allow a common analysis. It will include all patients treated on the EURAMOS 1 study who have consented to take part in the biological study. Regular meetings of the osteosarcoma biology representatives and laboratory investigators will ensure the use of uniform methodologies that will allow data comparability. The following Table describes the planned laboratory studies for each of the cooperative groups:

Assay	All Groups	COG	SSG	COSS	EOI
MDR IHC		X			
MDR Functional Assays		X			
MRP Expression		X			
Methotrexate Transport		X			
Methotrexate Metabolism		X			
Topoisomerase II Expression	X	X			
Bcl-2/Bax expression	X	X			
Rb LOH	X	X			
RB rearrangement				X	
P53 IHC		X			
P53 sequence			X		
ErbB-2 FISH					X
HER2 IHC		X			X
HER2 RT-PCR	X	X			
MDM2 amplification	X	X			
p16 deletion	X	X			
p21 alteration	X				
LOH at 3q,18q	X				
sis, gli, fos amplification	X	X			
SV40 PCR	X			X	
SV40 serum antibody	X				
RAS mutation	X				
Myc amplification	X	X			
Metalloproteinase expression	X	X	X	X	X
c-met/HGF expression		X	X		
IGF-I/IGF-IR expression		X	X		
IGF-I serum levels	X				
Telomerase Activity	X				
Ploidy			X		
cDNA Expression - Affymetrix	X	X	X	X	X
cDNA Expression – Spotted		X	X		
CGH	X	X	X		
Conventional Cytogenetics			X		
17p amplicon arrays			X		
BAC arrays		X	X		
Spectral Karyotyping		X			X
Ezrin Expression	X	X	X	X	X
Galectin Expression		X	X		
Angiogenesis				X	
VEGF & bFGF				X	
Polymorphisms				X	X
Osteosarcoma pathogenesis				X	
6q14 & 15q21 radiation induction				X	
micrometastases				X	
dose-response model spheroids					X
DNA repair					X
Methylation (p16, p14), global			X		
Micrometastatic cells			X		
CDK4 amplification			X		
Tissue arrays		X	X		

## Appendix A.10 Margins

Type	Dissection
Intralesional	within the lesion
Marginal	through the pseudocapsule or reactive tissue
Wide	lesion (including biopsy scar), pseudocapsule and/or reactive zone, and an unviolated cuff of normal tissue completely surrounding the mass removed as a single block
Radical	entire anatomic compartment containing the tumor removed as one block

Adapted from: Enneking WE, Spanier SS, Goodmann MA (1980): A system for the surgical staging of musculo-skeletal tumors. Clin Orthop 153:106-120

## **Appendix A.11 World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**

Adopted by the 18th WMA General Assembly

Helsinki, Finland, June 1964

and amended by the

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

and the

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

### **A. Introduction**

1. The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.
2. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.
3. The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."
4. Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.
5. In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.
6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
7. In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.
8. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.
9. Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this Declaration.

### **B. Basic principles for all medical research**

10. It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.
11. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant

sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.

12. Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

13. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.

14. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.

15. Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.

16. Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.

17. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.

18. Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.

19. Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.

20. The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.

21. The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.

22. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

23. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.

24. For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These

groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.

25. When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.

26. Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorized surrogate.

27. Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

### **C. Additional principles for medical research combined with medical care**

28. The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.

29. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists.

30. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.

31. The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.

32. In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.

## Appendix A.12 EU Directive

L 121/34

EN

Official Journal of the European Communities

1.5.2001

**DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 4 April 2001**

**on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States  
relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on  
medicinal products for human use**

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE  
EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European  
Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission<sup>(1)</sup>,

Having regard to the opinion of the Economic and Social  
Committee<sup>(2)</sup>,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article  
251 of the Treaty<sup>(3)</sup>,

Whereas:

(1) Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the  
approximation of provisions laid down by law, regulation  
or administrative action relating to medicinal products<sup>(4)</sup> requires that applications for authorisation to  
place a medicinal product on the market should be  
accompanied by a dossier containing particulars and  
documents relating to the results of tests and clinical  
trials carried out on the product. Council Directive 75/  
318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the  
laws of Member States relating to analytical, pharmacoc-  
toxicological and clinical standards and protocols in  
respect of the testing of medicinal products<sup>(5)</sup> lays down  
uniform rules on the compilation of dossiers including  
their presentation.

(2) The accepted basis for the conduct of clinical trials in  
humans is founded in the protection of human rights  
and the dignity of the human being with regard to the  
application of biology and medicine, as for instance  
reflected in the 1996 version of the Helsinki Declaration.  
The clinical trial subject's protection is safeguarded  
through risk assessment based on the results of toxicoc-  
logical experiments prior to any clinical trial, screening  
by ethics committees and Member States' competent  
authorities, and rules on the protection of personal data.

(3) Persons who are incapable of giving legal consent to  
clinical trials should be given special protection. It is  
incumbent on the Member States to lay down rules to  
this effect. Such persons may not be included in clinical  
trials if the same results can be obtained using persons  
capable of giving consent. Normally these persons  
should be included in clinical trials only when there are  
grounds for expecting that the administering of the  
medicinal product would be of direct benefit to the  
patient, thereby outweighing the risks. However, there is  
a need for clinical trials involving children to improve  
the treatment available to them. Children represent a  
vulnerable population with developmental, physiological  
and psychological differences from adults, which make  
age- and development-related research important for  
their benefit. Medicinal products, including vaccines, for  
children need to be tested scientifically before wide-  
spread use. This can only be achieved by ensuring that  
medicinal products which are likely to be of significant  
clinical value for children are fully studied. The clinical  
trials required for this purpose should be carried out  
under conditions affording the best possible protection  
for the subjects. Criteria for the protection of children in  
clinical trials therefore need to be laid down.

(4) In the case of other persons incapable of giving their  
consent, such as persons with dementia, psychiatric  
patients, etc., inclusion in clinical trials in such cases  
should be on an even more restrictive basis. Medicinal  
products for trial may be administered to all such individuals  
only when there are grounds for assuming that  
the direct benefit to the patient outweighs the risks.  
Moreover, in such cases the written consent of the  
patient's legal representative, given in cooperation with  
the treating doctor, is necessary before participation in  
any such clinical trial.

(5) The notion of legal representative refers back to existing  
national law and consequently may include natural or  
legal persons, an authority and/or a body provided for  
by national law.

(6) In order to achieve optimum protection of health, obso-  
lete or repetitive tests will not be carried out, whether  
within the Community or in third countries. The harmoni-  
sation of technical requirements for the developmen-

<sup>(1)</sup> OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 and  
OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

<sup>(2)</sup> OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.

<sup>(3)</sup> Opinion of the European Parliament of 17 November 1998 (OJ C 379, 7.12.1998, p. 27), Council Common Position of 20 July  
2000 (OJ C 300, 20.10.2000, p. 32) and Decision of the European  
Parliament of 12 December 2000, Council Decision of 26 February  
2001.

<sup>(4)</sup> OJ 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directive as last amended by Council  
Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

<sup>(5)</sup> OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission  
Directive 1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).

- of medicinal products should therefore be pursued through the appropriate fora, in particular the International Conference on Harmonisation.
- (7) For medicinal products falling within the scope of Part A of the Annex to Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (<sup>1</sup>), which include products intended for gene therapy or cell therapy, prior scientific evaluation by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (hereinafter referred to as the 'Agency'), assisted by the Committee for Proprietary Medicinal Products, is mandatory before the Commission grants marketing authorisation. In the course of this evaluation, the said Committee may request full details of the results of the clinical trials on which the application for marketing authorisation is based and, consequently, on the manner in which these trials were conducted and the same Committee may go so far as to require the applicant for such authorisation to conduct further clinical trials. Provision must therefore be made to allow the Agency to have full information on the conduct of any clinical trial for such medicinal products.
- (8) A single opinion for each Member State concerned reduces delay in the commencement of a trial without jeopardising the well-being of the people participating in the trial or excluding the possibility of rejecting it in specific sites.
- (9) Information on the content, commencement and termination of a clinical trial should be available to the Member States where the trial takes place and all the other Member States should have access to the same information. A European database bringing together this information should therefore be set up, with due regard for the rules of confidentiality.
- (10) Clinical trials are a complex operation, generally lasting one or more years, usually involving numerous participants and several trial sites, often in different Member States. Member States' current practices diverge considerably on the rules on commencement and conduct of the clinical trials and the requirements for carrying them out vary widely. This therefore results in delays and complications detrimental to effective conduct of such trials in the Community. It is therefore necessary to simplify and harmonise the administrative provisions governing such trials by establishing a clear, transparent procedure and creating conditions conducive to effective coordination of such clinical trials in the Community by the authorities concerned.
- (11) As a rule, authorisation should be implicit, i.e. if there has been a vote in favour by the Ethics Committee and the competent authority has not objected within a given period, it should be possible to begin the clinical trials. In exceptional cases raising especially complex problems, explicit written authorisation should, however, be required.
- (12) The principles of good manufacturing practice should be applied to investigational medicinal products.
- (13) Special provisions should be laid down for the labelling of these products.
- (14) Non-commercial clinical trials conducted by researchers without the participation of the pharmaceuticals industry may be of great benefit to the patients concerned. The Directive should therefore take account of the special position of trials whose planning does not require particular manufacturing or packaging processes, if these trials are carried out with medicinal products with a marketing authorisation within the meaning of Directive 65/65/EEC, manufactured or imported in accordance with the provisions of Directives 75/319/EEC and 91/356/EEC, and on patients with the same characteristics as those covered by the indication specified in this marketing authorisation. Labelling of the investigational medicinal products intended for trials of this nature should be subject to simplified provisions laid down in the good manufacturing practice guidelines on investigational products and in Directive 91/356/EEC.
- (15) The verification of compliance with the standards of good clinical practice and the need to subject data, information and documents to inspection in order to confirm that they have been properly generated, recorded and reported are essential in order to justify the involvement of human subjects in clinical trials.
- (16) The person participating in a trial must consent to the scrutiny of personal information during inspection by competent authorities and properly authorised persons, provided that such personal information is treated as strictly confidential and is not made publicly available.
- (17) This Directive is to apply without prejudice to Directive 95/46/EEC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (<sup>2</sup>).
- (18) It is also necessary to make provision for the monitoring of adverse reactions occurring in clinical trials using Community surveillance (pharmacovigilance) procedures in order to ensure the immediate cessation of any clinical trial in which there is an unacceptable level of risk.

<sup>(1)</sup> OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7)

<sup>(2)</sup> OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.

- (19) The measures necessary for the implementation of this Directive should be adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission (1).

HAVE ADOPTED THIS DIRECTIVE

#### Article 1

##### Scope

1. This Directive establishes specific provisions regarding the conduct of clinical trials, including multi-centre trials, on human subjects involving medicinal products as defined in Article 1 of Directive 65/65/EEC, in particular relating to the implementation of good clinical practice. This Directive does not apply to non-interventional trials.

2. Good clinical practice is a set of internationally recognised ethical and scientific quality requirements which must be observed for designing, conducting, recording and reporting clinical trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this good practice provides assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, and that the results of the clinical trials are credible.

3. The principles of good clinical practice and detailed guidelines in line with those principles shall be adopted and, if necessary, revised to take account of technical and scientific progress in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

These detailed guidelines shall be published by the Commission.

4. All clinical trials, including bioavailability and bioequivalence studies, shall be designed, conducted and reported in accordance with the principles of good clinical practice.

#### Article 2

##### Definitions

For the purposes of this Directive the following definitions shall apply:

- (a) 'clinical trial': any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal product(s), and/or to identify any adverse reactions to one or more investigational medicinal product(s) and/or to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its (their) safety and/or efficacy;

(1) OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

This includes clinical trials carried out in either one site or multiple sites, whether in one or more than one Member State;

(b) 'multi-centre clinical trial': a clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore by more than one investigator, in which the trial sites may be located in a single Member State, in a number of Member States and/or in Member States and third countries;

(c) 'non-interventional trial': a study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data;

(d) 'investigational medicinal product': a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including products already with a marketing authorisation but used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form;

(e) 'sponsor': an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial;

(f) 'investigator': a doctor or a person following a profession agreed in the Member State for investigations because of the scientific background and the experience in patient care it requires. The investigator is responsible for the conduct of a clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the leader responsible for the team and may be called the principal investigator;

(g) 'investigator's brochure': a compilation of the clinical and non-clinical data on the investigational medicinal product or products which are relevant to the study of the product or products in human subjects;

(h) 'protocol': a document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations and organisation of a trial. The term protocol refers to the protocol, successive versions of the protocol and protocol amendments;

(i) 'subject': an individual who participates in a clinical trial as either a recipient of the investigational medicinal product or a control;

(j) 'informed consent': decision, which must be written, dated and signed, to take part in a clinical trial, taken freely after being duly informed of its nature, significance, implications and risks and appropriately documented, by any person capable of giving consent or, where the person is not capable of giving consent, by his or her legal representative; if the person concerned is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation.

(k) 'ethics committee': an independent body in a Member State, consisting of healthcare professionals and non-medical members, whose responsibility it is to protect the rights, safety and wellbeing of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, expressing an opinion on the trial protocol, the suitability of the investigators and the adequacy of facilities, and on the methods and documents to be used to inform trial subjects and obtain their informed consent;

(l) 'inspection': the act by a competent authority of conducting an official review of documents, facilities, records, quality assurance arrangements, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organisation's facilities, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect;

(m) 'adverse event': any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment;

(n) 'adverse reaction': all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered;

(o) 'serious adverse event or serious adverse reaction': any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect;

(p) 'unexpected adverse reaction': an adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g. investigator's brochure for an unauthorised investigational product or summary of product characteristics for an authorised product).

### Article 3

#### Protection of clinical trial subjects

1. This Directive shall apply without prejudice to the national provisions on the protection of clinical trial subjects if they are more comprehensive than the provisions of this Directive and consistent with the procedures and time-scales specified therein. Member States shall, insofar as they have not already done so, adopt detailed rules to protect from abuse individuals who are incapable of giving their informed consent.

2. A clinical trial may be undertaken only if, in particular:

(a) the foreseeable risks and inconveniences have been weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and other present and future patients. A clinical trial may be initiated only if the Ethics Committee and/or the competent authority comes to the conclusion that the anticipated therapeutic and public health benefits justify the risks and may be continued only if compliance with this requirement is permanently monitored;

(b) the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, his legal representative has had the opportunity, in a prior interview with the investigator or a member of the investigating team, to understand the objectives, risks and inconveniences of the trial, and the conditions under which it is to be conducted and has also been informed of his right to withdraw from the trial at any time;

(c) the rights of the subject to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of the data concerning him in accordance with Directive 95/46/EC are safeguarded;

(d) the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, his legal representative has given his written consent after being informed of the nature, significance, implications and risks of the clinical trial; if the individual is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation;

(e) the subject may without any resulting detriment withdraw from the clinical trial at any time by revoking his informed consent;

(f) provision has been made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor.

3. The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects shall be the responsibility of an appropriately qualified doctor or, where appropriate, of a qualified dentist.

4. The subject shall be provided with a contact point where he may obtain further information.

**Article 4****Clinical trials on minors**

In addition to any other relevant restriction, a clinical trial on minors may be undertaken only if:

- (a) the informed consent of the parents or legal representative has been obtained; consent must represent the minor's presumed will and may be revoked at any time, without detriment to the minor;
- (b) the minor has received information according to its capacity of understanding, from staff with experience with minors, regarding the trial, the risks and the benefits;
- (c) the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation or to be withdrawn from the clinical trial at any time is considered by the investigator or where appropriate the principal investigator;
- (d) no incentives or financial inducements are given except compensation;
- (e) some direct benefit for the group of patients is obtained from the clinical trial and only where such research is essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods; additionally, such research should either relate directly to a clinical condition from which the minor concerned suffers or be of such a nature that it can only be carried out on minors;
- (f) the corresponding scientific guidelines of the Agency have been followed;
- (g) clinical trials have been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage; both the risk threshold and the degree of distress have to be specially defined and constantly monitored;
- (h) the Ethics Committee, with paediatric expertise or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics, has endorsed the protocol; and
- (i) the interests of the patient always prevail over those of science and society.

**Article 5****Clinical trials on incapacitated adults not able to give informed legal consent**

In the case of other persons incapable of giving informed legal consent, all relevant requirements listed for persons capable of giving such consent shall apply. In addition to these requirements, inclusion in clinical trials of incapacitated adults who have not given or not refused informed consent before the onset of their incapacity shall be allowed only if:

- (a) the informed consent of the legal representative has been obtained; consent must represent the subject's presumed will and may be revoked at any time, without detriment to the subject;
- (b) the person not able to give informed legal consent has received information according to his/her capacity of understanding regarding the trial, the risks and the benefits;
- (c) the explicit wish of a subject who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation in, or to be withdrawn from, the clinical trial at any time is considered by the investigator or where appropriate the principal investigator;
- (d) no incentives or financial inducements are given except compensation;
- (e) such research is essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods and relates directly to a life-threatening or debilitating clinical condition from which the incapacitated adult concerned suffers;
- (f) clinical trials have been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage; both the risk threshold and the degree of distress shall be specially defined and constantly monitored;
- (g) the Ethics Committee, with expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and patient population concerned, has endorsed the protocol;
- (h) the interests of the patient always prevail over those of science and society; and
- (i) there are grounds for expecting that administering the medicinal product to be tested will produce a benefit to the patient outweighing the risks or produce no risk at all.

**Article 6****Ethics Committee**

1. For the purposes of implementation of the clinical trials, Member States shall take the measures necessary for establishment and operation of Ethics Committees.
2. The Ethics Committee shall give its opinion, before a clinical trial commences, on any issue requested.
3. In preparing its opinion, the Ethics Committee shall consider, in particular:
  - (a) the relevance of the clinical trial and the trial design;
  - (b) whether the evaluation of the anticipated benefits and risks as required under Article 3(2)(a) is satisfactory and whether the conclusions are justified;

1.5.2001

EN

Official Journal of the European Communities

L 121/39

- (c) the protocol;
- (d) the suitability of the investigator and supporting staff;
- (e) the investigator's brochure;
- (f) the quality of the facilities;
- (g) the adequacy and completeness of the written information to be given and the procedure to be followed for the purpose of obtaining informed consent and the justification for the research on persons incapable of giving informed consent as regards the specific restrictions laid down in Article 3;
- (h) provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to a clinical trial;
- (i) any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor;
- (j) the amounts and, where appropriate, the arrangements for rewarding or compensating investigators and trial subjects and the relevant aspects of any agreement between the sponsor and the site;
- (k) the arrangements for the recruitment of subjects.

4. Notwithstanding the provisions of this Article, a Member State may decide that the competent authority it has designated for the purpose of Article 9 shall be responsible for the consideration of, and the giving of an opinion on, the matters referred to in paragraph 3(h), (i) and (j) of this Article.

When a Member State avails itself of this provision, it shall notify the Commission, the other Member States and the Agency.

5. The Ethics Committee shall have a maximum of 60 days from the date of receipt of a valid application to give its reasoned opinion to the applicant and the competent authority in the Member State concerned.

6. Within the period of examination of the application for an opinion, the Ethics Committee may send a single request for information supplementary to that already supplied by the applicant. The period laid down in paragraph 5 shall be suspended until receipt of the supplementary information.

7. No extension to the 60-day period referred to in paragraph 5 shall be permissible except in the case of trials involving medicinal products for gene therapy or somatic cell therapy or medicinal products containing genetically modified organisms. In this case, an extension of a maximum of 30 days shall be permitted. For these products, this 90-day period may be extended by a further 90 days in the event of consultation of a group or a committee in accordance with the regulations and procedures of the Member States concerned. In the case of xenogenic cell therapy, there shall be no time limit to the authorisation period.

#### Article 7

##### **Single opinion**

For multi-centre clinical trials limited to the territory of a single Member State, Member States shall establish a procedure providing, notwithstanding the number of Ethics Committees, for the adoption of a single opinion for that Member State.

In the case of multi-centre clinical trials carried out in more than one Member State simultaneously, a single opinion shall be given for each Member State concerned by the clinical trial.

#### Article 8

##### **Detailed guidance**

The Commission, in consultation with Member States and interested parties, shall draw up and publish detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion, in particular regarding the information that is given to subjects, and on the appropriate safeguards for the protection of personal data.

#### Article 9

##### **Commencement of a clinical trial**

1. Member States shall take the measures necessary to ensure that the procedure described in this Article is followed for commencement of a clinical trial.

The sponsor may not start a clinical trial until the Ethics Committee has issued a favourable opinion and inasmuch as the competent authority of the Member State concerned has not informed the sponsor of any grounds for non-acceptance. The procedures to reach these decisions can be run in parallel or not, depending on the sponsor.

2. Before commencing any clinical trial, the sponsor shall be required to submit a valid request for authorisation to the competent authority of the Member State in which the sponsor plans to conduct the clinical trial.

3. If the competent authority of the Member State notifies the sponsor of grounds for non-acceptance, the sponsor may, on one occasion only, amend the content of the request referred to in paragraph 2 in order to take due account of the grounds given. If the sponsor fails to amend the request accordingly, the request shall be considered rejected and the clinical trial may not commence.

4. Consideration of a valid request for authorisation by the competent authority as stated in paragraph 2 shall be carried out as rapidly as possible and may not exceed 60 days. The Member States may lay down a shorter period than 60 days within their area of responsibility if that is in compliance with current practice. The competent authority can nevertheless notify the sponsor before the end of this period that it has no grounds for non-acceptance.

No further extensions to the period referred to in the first subparagraph shall be permissible except in the case of trials involving the medicinal products listed in paragraph 6, for which an extension of a maximum of 30 days shall be permitted. For these products, this 90-day period may be extended by a further 90 days in the event of consultation of a group or a committee in accordance with the regulations and procedures of the Member States concerned. In the case of xenogenic cell therapy there shall be no time limit to the authorisation period.

5. Without prejudice to paragraph 6, written authorisation may be required before the commencement of clinical trials for such trials on medicinal products which do not have a marketing authorisation within the meaning of Directive 65/65/EEC and are referred to in Part A of the Annex to Regulation (EEC) No 2309/93, and other medicinal products with special characteristics, such as medicinal products the active ingredient or active ingredients of which is or are a biological product or biological products of human or animal origin, or contains biological components of human or animal origin, or the manufacturing of which requires such components.

6. Written authorisation shall be required before commencing clinical trials involving medicinal products for gene therapy, somatic cell therapy including xenogenic cell therapy and all medicinal products containing genetically modified organisms. No gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.

7. This authorisation shall be issued without prejudice to the application of Council Directives 90/219/EEC of 23 April 1990 on the contained use of genetically modified micro-organisms<sup>(1)</sup> and 90/220/EEC of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms<sup>(2)</sup>.

8. In consultation with Member States, the Commission shall draw up and publish detailed guidance on:

- (a) the format and contents of the request referred to in paragraph 2 as well as the documentation to be submitted to support that request, on the quality and manufacture of the investigational medicinal product, any toxicological and pharmacological tests, the protocol and clinical information on the investigational medicinal product including the investigator's brochure;
- (b) the presentation and content of the proposed amendment referred to in point (a) of Article 10 on substantial amendments made to the protocol;
- (c) the declaration of the end of the clinical trial.

#### Article 10

##### **Conduct of a clinical trial**

Amendments may be made to the conduct of a clinical trial following the procedure described hereinafter:

<sup>(1)</sup> OJ L 117, 8.5.1990, p. 1. Directive as last amended by Directive 98/81/EC (OJ L 330, 5.12.1998, p. 13).

<sup>(2)</sup> OJ L 117, 8.5.1990, p. 15. Directive as last amended by Commission Directive 97/35/EC (OJ L 169, 27.6.1997, p. 72).

(a) after the commencement of the clinical trial, the sponsor may make amendments to the protocol. If those amendments are substantial and are likely to have an impact on the safety of the trial subjects or to change the interpretation of the scientific documents in support of the conduct of the trial, or if they are otherwise significant, the sponsor shall notify the competent authorities of the Member State or Member States concerned of the reasons for, and content of, these amendments and shall inform the ethics committee or committees concerned in accordance with Articles 6 and 9.

On the basis of the details referred to in Article 6(3) and in accordance with Article 7, the Ethics Committee shall give an opinion within a maximum of 35 days of the date of receipt of the proposed amendment in good and due form. If this opinion is unfavourable, the sponsor may not implement the amendment to the protocol.

If the opinion of the Ethics Committee is favourable and the competent authorities of the Member States have raised no grounds for non-acceptance of the abovementioned substantial amendments, the sponsor shall proceed to conduct the clinical trial following the amended protocol. Should this not be the case, the sponsor shall either take account of the grounds for non-acceptance and adapt the proposed amendment to the protocol accordingly or withdraw the proposed amendment;

- (b) without prejudice to point (a), in the light of the circumstances, notably the occurrence of any new event relating to the conduct of the trial or the development of the investigational medicinal product where that new event is likely to affect the safety of the subjects, the sponsor and the investigator shall take appropriate urgent safety measures to protect the subjects against any immediate hazard. The sponsor shall forthwith inform the competent authorities of those new events and the measures taken and shall ensure that the Ethics Committee is notified at the same time;
- (c) within 90 days of the end of a clinical trial the sponsor shall notify the competent authorities of the Member State or Member States concerned and the Ethics Committee that the clinical trial has ended. If the trial has to be terminated early, this period shall be reduced to 15 days and the reasons clearly explained.

#### Article 11

##### **Exchange of information**

1. Member States in whose territory the clinical trial takes place shall enter in a European database, accessible only to the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission:

- (a) extracts from the request for authorisation referred to in Article 9(2);
- (b) any amendments made to the request, as provided for in Article 9(3);

1.5.2001

EN

Official Journal of the European Communities

L 121/41

- (c) any amendments made to the protocol, as provided for in point a of Article 10;
- (d) the favourable opinion of the Ethics Committee;
- (e) the declaration of the end of the clinical trial; and
- (f) a reference to the inspections carried out on conformity with good clinical practice.

2. At the substantiated request of any Member State, the Agency or the Commission, the competent authority to which the request for authorisation was submitted shall supply all further information concerning the clinical trial in question other than the data already in the European database.

3. In consultation with the Member States, the Commission shall draw up and publish detailed guidance on the relevant data to be included in this European database, which it operates with the assistance of the Agency, as well as the methods for electronic communication of the data. The detailed guidance thus drawn up shall ensure that the confidentiality of the data is strictly observed.

#### *Article 12*

#### **Suspension of the trial or infringements**

1. Where a Member State has objective grounds for considering that the conditions in the request for authorisation referred to in Article 9(2) are no longer met or has information raising doubts about the safety or scientific validity of the clinical trial, it may suspend or prohibit the clinical trial and shall notify the sponsor thereof.

Before the Member State reaches its decision it shall, except where there is imminent risk, ask the sponsor and/or the investigator for their opinion, to be delivered within one week.

In this case, the competent authority concerned shall forthwith inform the other competent authorities, the Ethics Committee concerned, the Agency and the Commission of its decision to suspend or prohibit the trial and of the reasons for the decision.

2. Where a competent authority has objective grounds for considering that the sponsor or the investigator or any other person involved in the conduct of the trial no longer meets the obligations laid down, it shall forthwith inform him thereof, indicating the course of action which he must take to remedy this state of affairs. The competent authority concerned shall forthwith inform the Ethics Committee, the other competent authorities and the Commission of this course of action.

#### *Article 13*

#### **Manufacture and import of investigational medicinal products**

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the manufacture or importation of investigational medicinal products is subject to the holding of authorisation.

In order to obtain the authorisation, the applicant and, subsequently, the holder of the authorisation, shall meet at least the requirements defined in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

2. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the holder of the authorisation referred to in paragraph 1 has permanently and continuously at his disposal the services of at least one qualified person who, in accordance with the conditions laid down in Article 23 of the second Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products (<sup>1</sup>), is responsible in particular for carrying out the duties specified in paragraph 3 of this Article.

3. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the qualified person referred to in Article 21 of Directive 75/319/EEC, without prejudice to his relationship with the manufacturer or importer, is responsible, in the context of the procedures referred to in Article 25 of the said Directive, for ensuring:

- (a) in the case of investigational medicinal products manufactured in the Member State concerned, that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the requirements of Commission Directive 91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use (<sup>2</sup>), the product specification file and the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive;
- (b) in the case of investigational medicinal products manufactured in a third country, that each production batch has been manufactured and checked in accordance with standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down in Commission Directive 91/356/EEC, in accordance with the product specification file, and that each production batch has been checked in accordance with the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive;
- (c) in the case of an investigational medicinal product which is a comparator product from a third country, and which has a marketing authorisation, where the documentation certifying that each production batch has been manufactured in conditions at least equivalent to the standards of good manufacturing practice referred to above cannot be obtained, that each production batch has undergone all relevant analyses, tests or checks necessary to confirm its quality in accordance with the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive.

Detailed guidance on the elements to be taken into account when evaluating products with the object of releasing batches within the Community shall be drawn up pursuant to the good manufacturing practice guidelines, and in particular Annex 13 to the said guidelines. Such guidelines will be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 21(2) of this Directive and published in accordance with Article 19a of Directive 75/319/EEC.

<sup>(1)</sup> OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

<sup>(2)</sup> OJ L 193, 17.7.1991, p. 30.

Insofar as the provisions laid down in (a), (b) or (c) are complied with, investigational medicinal products shall not have to undergo any further checks if they are imported into another Member State together with batch release certification signed by the qualified person.

4. In all cases, the qualified person must certify in a register or equivalent document that each production batch satisfies the provisions of this Article. The said register or equivalent document shall be kept up to date as operations are carried out and shall remain at the disposal of the agents of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member States concerned. This period shall in any event be not less than five years.

5. Any person engaging in activities as the qualified person referred to in Article 21 of Directive 75/319/EEC as regards investigational medicinal products at the time when this Directive is applied in the Member State where that person is, but without complying with the conditions laid down in Articles 23 and 24 of that Directive, shall be authorised to continue those activities in the Member State concerned.

#### *Article 14*

#### **Labelling**

The particulars to appear in at least the official language(s) of the Member State on the outer packaging of investigational medicinal products or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging, shall be published by the Commission in the good manufacturing practice guidelines on investigational medicinal products adopted in accordance with Article 19a of Directive 75/319/EEC.

In addition, these guidelines shall lay down adapted provisions relating to labelling for investigational medicinal products intended for clinical trials with the following characteristics:

- the planning of the trial does not require particular manufacturing or packaging processes;
- the trial is conducted with medicinal products with, in the Member States concerned by the study, a marketing authorisation within the meaning of Directive 65/65/EEC, manufactured or imported in accordance with the provisions of Directive 75/319/EEC;
- the patients participating in the trial have the same characteristics as those covered by the indication specified in the abovementioned authorisation.

#### *Article 15*

#### **Verification of compliance of investigational medicinal products with good clinical and manufacturing practice**

1. To verify compliance with the provisions on good clinical and manufacturing practice, Member States shall appoint inspectors to inspect the sites concerned by any clinical trial

conducted, particularly the trial site or sites, the manufacturing site of the investigational medicinal product, any laboratory used for analyses in the clinical trial and/or the sponsor's premises.

The inspections shall be conducted by the competent authority of the Member State concerned, which shall inform the Agency; they shall be carried out on behalf of the Community and the results shall be recognised by all the other Member States. These inspections shall be coordinated by the Agency, within the framework of its powers as provided for in Regulation (EEC) No 2309/93. A Member State may request assistance from another Member State in this matter.

2. Following inspection, an inspection report shall be prepared. It must be made available to the sponsor while safeguarding confidential aspects. It may be made available to the other Member States, to the Ethics Committee and to the Agency, at their reasoned request.

3. At the request of the Agency, within the framework of its powers as provided for in Regulation (EEC) No 2309/93, or of one of the Member States concerned, and following consultation with the Member States concerned, the Commission may request a new inspection should verification of compliance with this Directive reveal differences between Member States.

4. Subject to any arrangements which may have been concluded between the Community and third countries, the Commission, upon receipt of a reasoned request from a Member State or on its own initiative, or a Member State may propose that the trial site and/or the sponsor's premises and/or the manufacturer established in a third country undergo an inspection. The inspection shall be carried out by duly qualified Community inspectors.

5. The detailed guidelines on the documentation relating to the clinical trial, which shall constitute the master file on the trial, archiving, qualifications of inspectors and inspection procedures to verify compliance of the clinical trial in question with this Directive shall be adopted and revised in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

#### *Article 16*

#### **Notification of adverse events**

1. The investigator shall report all serious adverse events immediately to the sponsor except for those that the protocol or investigator's brochure identifies as not requiring immediate reporting. The immediate report shall be followed by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports shall identify subjects by unique code numbers assigned to the latter.

2. Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations shall be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified in the protocol.

1.5.2001

EN

Official Journal of the European Communities

L 121/43

3. For reported deaths of a subject, the investigator shall supply the sponsor and the Ethics Committee with any additional information requested.

4. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events which are reported to him by the investigator or investigators. These records shall be submitted to the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted, if they so request.

#### *Article 17*

#### **Notification of serious adverse reactions**

1. (a) The sponsor shall ensure that all relevant information about suspected serious unexpected adverse reactions that are fatal or life-threatening is recorded and reported as soon as possible to the competent authorities in all the Member States concerned, and to the Ethics Committee, and in any case no later than seven days after knowledge by the sponsor of such a case, and that relevant follow-up information is subsequently communicated within an additional eight days.

(b) All other suspected serious unexpected adverse reactions shall be reported to the competent authorities concerned and to the Ethics Committee concerned as soon as possible but within a maximum of fifteen days of first knowledge by the sponsor.

(c) Each Member State shall ensure that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are recorded.

(d) The sponsor shall also inform all investigators.

2. Once a year throughout the clinical trial, the sponsor shall provide the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted and the Ethics Committee with a listing of all suspected serious adverse reactions which have occurred over this period and a report of the subjects' safety.

3. (a) Each Member State shall see to it that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are immediately entered in a European database to which, in accordance with Article 11(1), only the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission shall have access.

(b) The Agency shall make the information notified by the sponsor available to the competent authorities of the Member States.

#### *Article 18*

#### **Guidance concerning reports**

The Commission, in consultation with the Agency, Member States and interested parties, shall draw up and publish detailed guidance on the collection, verification and presentation of

adverse event/reaction reports, together with decoding procedures for unexpected serious adverse reactions.

#### *Article 19*

#### **General provisions**

This Directive is without prejudice to the civil and criminal liability of the sponsor or the investigator. To this end, the sponsor or a legal representative of the sponsor must be established in the Community.

Unless Member States have established precise conditions for exceptional circumstances, investigational medicinal products and, as the case may be, the devices used for their administration shall be made available free of charge by the sponsor.

The Member States shall inform the Commission of such conditions.

#### *Article 20*

#### **Adaptation to scientific and technical progress**

This Directive shall be adapted to take account of scientific and technical progress in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

#### *Article 21*

#### **Committee procedure**

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use, set up by Article 2b of Directive 75/318/EEC (hereinafter referred to as the Committee).

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period referred to in Article 5(6) of Decision 1999/468/EC shall be set at three months.

3. The Committee shall adopt its rules of procedure.

#### *Article 22*

#### **Application**

1. Member States shall adopt and publish before 1 May 2003 the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive. They shall forthwith inform the Commission thereof.

They shall apply these provisions at the latest with effect from 1 May 2004.

When Member States adopt these provisions, they shall contain a reference to this Directive or shall be accompanied by such reference on the occasion of their official publication. The methods of making such reference shall be laid down by Member States.

L 121/44

EN

Official Journal of the European Communities

1.5.2001

---

2. Member States shall communicate to the Commission the text of the provisions of national law which they adopt in the field governed by this Directive.

*Article 24*

**Addressees**

This Directive is addressed to the Member States.

*Article 23*

Done at Luxembourg, 4 April 2001.

**Entry into force**

This Directive shall enter into force on the day of its publication in the Official Journal of the European Communities.

*For the European Parliament*

*For the Council*

*The President*

*The President*

N. FONTAINE

B. ROSENGREN

# EURAMOS 1

*A trial of the  
European and American Osteosarcoma  
Study Group (EURAMOS)*

## APPENDIX B (Gruppenspezifischer Anteil)

Protokollversion 1.0 vom 30.09.2004 für:

**COSS**

**Cooperative  
Osteosarkom-  
Studiengruppe**



**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B – Gruppenspezifischer Anhang**  
**Inhaltsverzeichnis für COSS**

**Appendix B.01.      Teilnehmende Kliniken**

Appendix B.01.01.      Teilnehmende Kliniken

**Appendix B.02.      Teilnahmeerklärung der Klinik (Prüfervereinbarung)**

Appendix B.02.01.      Teilnahmeerklärung der Klinik (Prüfervereinbarung)

**Appendix B.03.      Registrierung und Randomisierung: Praktisches Vorgehen**

Appendix B.03.01.      Registrierung und Randomisierung: Praktisches Vorgehen

**Appendix B.04.      Formblätter: Checklisten & Dokumentation**

Appendix B.04.01.      (Check-) Listen

*Appendix B.04.01.01. Patientenidentifikationsliste*

*Appendix B.04.01.02. Checkliste Dokumentation*

*Appendix B.04.01.03. Checkliste Nachsorge*

Appendix B.04.02.      Toxizitäten

*Appendix B.04.02.01. Kodierung der Toxizitäten nach CTCAE, Version 3.0 (deutsch)*

Appendix B.04.03.      Muster der Dokumentationsbögen

*Meldefax*

*Meldebestätigung*

*Ersterhebung*

*Histologie der Biopsie (lokal)*

*Histologie der Biopsie (Referenz)*

*Präoperative Chemotherapie (Durchführung)*

*Präoperative Chemotherapie (Toxizität)*

*Operationsbogen (definitive Primärtumor-Operation)*

*Histologie des resezierten Primärtumors (lokal)*

*Histologie des resezierten Primärtumors (Referenz)*

*Randomisierungs-Anforderung*

*Randomisierungs-Bescheid*

*Postoperative Chemotherapie MAP (Durchführung)*

*Postoperative Chemotherapie MAPIE (Durchführung)*

<i>Appendix B.04.03.15.</i>	<i>Postoperative Chemotherapie MAP/MAPIE (Toxizität)</i>
<i>Appendix B.04.03.16.</i>	<i>Interferontherapie ifn (Durchführung)</i>
<i>Appendix B.04.03.17.</i>	<i>Interferontherapie ifn (Toxizität)</i>
<i>Appendix B.04.03.18.</i>	<i>Thorakotomie</i>
<i>Appendix B.04.03.19.</i>	<i>Strahlentherapie</i>
<i>Appendix B.04.03.20.</i>	<i>Therapieabschlussbogen</i>
<i>Appendix B.04.03.21.</i>	<i>Statuserhebung</i>
<i>Appendix B.04.03.22.</i>	<i>Rezidiv/Ereignis Erfassungsbogen</i>
<i>Appendix B.04.03.23.</i>	<i>Rezidiv-Therapie (Durchführung &amp; Ergebnis)</i>
<b>Appendix B.04.04.</b>	<b>Berichtsbogen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b> <i>Serious Adverse Event Form</i>
<b>Appendix B.04.05.</b>	Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität
<i>Appendix B.04.05.01.</i>	<i>Fragebogen Lebensqualität, 8-18 Jahre (Patient)</i>
<i>Appendix B.04.05.02.</i>	<i>Fragebogen Lebensqualität, 8-18 Jahre (Eltern)</i>
<i>Appendix B.04.05.02.</i>	<i>Fragebogen psychosoziales Umfeld, 8-18 Jahre (Eltern)</i>
<i>Appendix B.04.05.03.</i>	<i>Fragebogen Lebensqualität, Erwachsene &gt; 18 Jahre</i>

## **Appendix B.05. PegIntron**

<b>Appendix B.05.01.</b>	Formblatt “Request for Shipment” für PegIntron
<b>Appendix B.05.02.</b>	Formblatt Verwaltung der PegIntron-Medikation
<b>Appendix B.05.03.</b>	PegIntron Waschzettel

## **Appendix B.06. Therapiedurchführung**

<b>Appendix B.06.01.</b>	Ablaufschema
<b>Appendix B.06.02.</b>	Chemotherapie-Applikation
<i>Appendix B.06.02.01.</i>	<i>Chemotherapie-Applikation Doxorubicin/Cisplatin (AP)</i>
<i>Appendix B.06.02.02.</i>	<i>Chemotherapie-Applikation Methotrexat (M)</i>
<i>Appendix B.06.02.03.</i>	<i>Chemotherapie-Applikation Ifosfamid/Etoposid (IE)</i>
<i>Appendix B.06.02.04.</i>	<i>Chemotherapie-Applikation Doxorubicin/Ifosfamid (Ai)</i>
<i>Appendix B.06.02.05.</i>	<i>Chemotherapie-Applikation Doxorubicin (A)</i>
<i>Appendix B.06.02.06.</i>	<i>Therapie-Applikation Interferon (ifn)</i>
<b>Appendix B.06.03.</b>	Vorgehen bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung

## **Appendix B.07. Operatives Vorgehen**

<b>Appendix B.07.01.</b>	Operatives Vorgehen
--------------------------	---------------------

## **Appendix B.08. Pathologie**

<b>Appendix B.08.01.</b>	Pathologie
--------------------------	------------

## **Appendix B.09. Radiologie**

Appendix B.09.01.	Röntgendiagnostik
Appendix B.09.02.	Kernspintomographie
Appendix B.09.03.	Computertomographie (Thorax)
Appendix B.09.04.	Szintigraphie
Appendix B.09.05.	Positronen-Emissionstomographie (PET)

## **Appendix B.10. Radiotherapie**

Appendix B.10.01.	Durchführung der Strahlentherapie
Appendix B.10.02.	Nachsorge nach Strahlentherapie

## **Appendix B.11. Ethische Grundlagen**

Appendix B.11.01.	Ethikkommission
Appendix B.11.02.	Kopie des Ethikvotums
Appendix B.11.03.	Kopie der Versicherungsbestätigung
Appendix B.11.04.	Deklaration des Weltärztekongresses von Helsinki (deutsch)

## **Appendix B.12. Gesetzliche und administrative Regelungen**

Appendix B.12.01.	Gesetzliche und administrative Regelungen
-------------------	---

## **Appendix B.13. Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Appendix B.13.01.	Hinweise zu Aufklärung und Probandenversicherung
Appendix B.13.02.	Patienteninformationsbroschüren
Appendix B.13.02.01.	<i>Patienteninformationsbroschüre (initial)</i>
Appendix B.13.02.02.	<i>Patienteninformationsbroschüre (Kinder 8-14 Jahre)</i>
Appendix B.13.02.03.	<i>Patienteninformationsbroschüre (Kinder &lt; 8 Jahre)</i>
Appendix B.13.03.	Einwilligungserklärungen
Appendix B.13.03.01.	<i>Einwilligungserklärung Studienteilnahme</i>
Appendix B.13.03.02.	<i>Einwilligungserklärung Datentransfer</i>
Appendix B.13.03.03.	<i>Einwilligungserklärung Randomisierung (gutes Ansprechen)</i>
Appendix B.13.03.04.	<i>Einwilligungserklärung Randomisierung (schlechtes Ansprechen)</i>

## **Appendix B.14. Begleitprojekte**

Appendix B.14.01.	Übersicht über wissenschaftliche Begleitprojekte
-------------------	--

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.01.**

**Teilnehmende Kliniken**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.01.01. – Teilnehmende Kliniken**

Auflistung der an den COSS-Studien teilnehmenden Kliniken, geordnet nach COSS-Kliniknummer. Es wird erwartet, dass Patienten, die an diesen Zentren behandelt werden und die Einschlusskriterien erfüllen, in die Studie eingebracht werden. Zentren, die an der EURAMOS-1-Studie teilnehmen möchten, müssen Ihre Bereitschaft zur Befolgung der Protokollvorschriften auf der „Teilnahmeerklärung der Klinik (Prüfervereinbarung)“ (s. Appendix B.02.) bescheinigen. Dies gilt auch für Kliniken, die in dieser Auflistung noch nicht enthalten sind. Vor Beginn der Studie ist vom teilnehmenden Arzt das Votum der für ihn zuständigen Ethikkommission einzuholen.

Prof. Dr. Klingebiel Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt  Tel.: 069 / 63 01-5094 Fax: 069 / 63 01-6700 sschmid@zki.uni-frankfurt.de	Prof. Dr. U. Goebel Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Moorenstr.5 40225 Düsseldorf  Tel.: 0211/ 81 - 17680 Fax: 0211-81-00 lesch@med.uni-duesseldorf.de	Prof. Dr. Berdel Medizinische Klinik & Poliklinik Innere Medizin A Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster  Tel.: 0251/47586 Fax: 0251/47588 berdel@uni-muenster.de
Prof. Dr. G. Henze Virchow-Klinikum Kinder & Jugendmedizin Abt.: Hämatologie / Onkologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin  Tel.: 030/450-5-66032 Fax: 30-450 566925 e-mail: guenter.henze@charite.de	Prof. Dr. Reiter Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Feulgenstr. 12 35385 Gießen  Tel.: 0641/99-43420 Fax: 0641/99-43429 alfred.reiter@paediat.med.uni-giessen.de	OA Dr. Germann Städt. Klinikum Abt.: Kinderheilkunde Moltkestr. 90 76131 Karlsruhe  Tel.: 0721/974-3265 Fax: 0721/974-3269 e-mail: ---
PD Dr. A. Claviez Univers. Kinderklinik Allg. Pädiatrie Schwanenweg 20 24105 Kiel  Tel.: 0431-597-1826 Fax: 0431-597-1831 a.claviez@pediatrics.uni-kiel.de	Prof. Dr. Havers Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Hufelandstr. 55 45122 Essen  Tel.: --- Fax: --- w.havers@uni-essen.de	Prof. Dr. med. Burdach Kinderklinik & Poliklinik d. TU München Kölner Platz 1 80804 München  Tel.: 089 / 3068-2260 Fax: 089 / 3068-3954 e-mail: ---
Prof. Dr. J. Beck Univers. Kinderklinik Abt.: Immunologie / Onkologie Loschgestr. 15 91054 Erlangen  Tel.: 09131-853-6226 Fax: --- joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de	OA Dr. B. Stöckl Univers. f. Orthopädie Anichstr. 35 A – 6020 Innsbruck  Tel.: Fax:	Prof. Dr. Treuner Olgahospital Pädiatrische Onkologie / Hämatologie Bismarckstr. 8 70176 Stuttgart  Tel.: 0711/992-2460 o. 2461 Fax: 0711/992-2755 j.treuner@olgahospital.de
Prof. Dr. C. Niemeyer Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Mathildenstr. 1 79106 Freiburg  Tel.: 0761-270-4506 Fax: 0761-270-4518 niemeyer@kkl200.ukl.uni-freiburg.de	Prof. Dr. Schweigerer Univers. Kinderklinik Robert-Koch-Str.40 37075 Göttingen  Tel.: 0551 – 39 – 13241 Fax: 0551 – 39 – 13245 e-mail: spz-paediatrie2@med.uni-goettingen.de	Prof. Dr. med. Andreas Neubauer Philipps-Univers. Marburg Abt.: Hämatologie / Onkologie Balduinerstraße 35033 Marburg  Tel.: 06421/28-62732 Fax: 06421/28-66358 neubauer@mail.uni-marburg.de
Prof. Dr. Schneppenheim Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Martinistr. 52 20246 Hamburg  Tel.: --- Fax: --- schneppenheim@uke.uni-hamburg.de	Prof. Dr. K. Welte Med. Hochschule Hannover Päd. Hämatologie / Onkologie Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover  Tel.: 0551/532-3288 Fax: 0511/532-9120 e-mail: ---	Prof. Dr. Andreas Kulozik Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Im Neuenheimer Feld 150 69120 Heidelberg  Tel.: --- Fax: --- Hauke_Sieverts@med.uni-heidelberg.de

<p>Univ. Prof. Dr. Kotz Orthop. Universitätsklinik Währinger Gürtel 18-20 A - 1090 Wien</p> <p>Tel.: --- Fax: --- Rainer.kotz@akh-wien.ac.at</p>	<p>Prof. Dr. H. W. Seyberth Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Deutschhausstr. 12 35033 Marburg</p> <p>Tel.: 06421/28-6225/6 Fax: 06421/28-8956 e-mail: ---</p>	<p>Univ. Prof. Dr. C. Urban Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Auenbruggerplatz 30 A - 8036 Graz</p> <p>Tel.: 0043-316-385-3485 Fax: 0043-316-385-3450 christian.urban@kfunigraz.ac.at</p>
<p>Prof. Dr. Debatin Univers. Kinderklinik &amp; Poliklinik Prittitzstr. 43 89070 Ulm</p> <p>Tel.: 0731/500-27702 Fax: 0731/500-26681 e-mail: klaus-michael.debatin@medizin.uni-ulm.de</p>	<p>Dr. R. Dickerhoff Asklepios Klinik Abt.: Kinder- &amp; Jugendheilkunde Arnold-Janssen-Str. 29 53575 St. Augustin</p> <p>Tel.: 02241/249201 Fax: 02241/921679 e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Heike Städt. Kliniken Dortmund Mediz. Klinik Mitte Beurhausstr. 40 44137 Dortmund</p> <p>Tel.: 0231 9 53-0 Fax: --- e-mail: ---</p>
<p>Prof. Dr. Graf Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Gebäude 9 66421 Homburg</p> <p>Tel.: 06841-1628397 Fax: -302 kingra@med-rz.uni-saarland.de</p>	<p>Prof. Dr. Ziegler Med. Universitätsklinik I Bergheimerstr. 58 69115 Heidelberg</p> <p>Tel.: 06221/56-8870/8871 Fax: 06221/56-5992 e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Niethammer Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Hoppe-Seyler-Straße 1 72076 Tübingen</p> <p>Tel.: 07071/29-84446 ( Station ) Fax: 07071/29-2258 o. 2991 e-mail: ---</p>
<p>Prof. Dr. Jürgens Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster</p> <p>Tel.: 47984 Fax: 7989 jurgh@uni-muenster.de</p>	<p>CA Dr. med. M. Braun Ev. Stiftung Volmarstein Orthopädische Klinik Lothar-Gau-Str. 12 58300 Wetter / Vollmarstein</p> <p>Tel.: 0 23 35/ 63 94 00 Fax: 0 23 35) 63 94 09 e-mail: klinik@esv.de</p>	<p>Univ. - Prof. Dr. P. Ritschl Orthopädische Klinik Gersthof Wielemannsgasse 18 A - 1180 Wien 18</p> <p>Tel.: 0222/47611-218 Fax: 0222/47611-300 e-mail: ---</p>
<p>OA Dr. Pekrun Prof.-Hess-Kinderklinik St. Jürgenstr 28205 Bremen</p> <p>Tel.: 0421 - 497 - 0 Fax: 0421 - 497 - 5030 e-mail: ---</p>	<p>PD Dr. Dürken Kinderklinik Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim</p> <p>Tel.: 0621/383-2244 Fax: 0621/383-3818 w.scheurlen@kikli.ma.uni-heidelberg.de</p>	<p>Prof. Dr. Bender-Götze Kinder-Poliklinik Päd. Onkologie / KMT Pettenkoferstr. 8a 80336 München</p> <p>Tel.: 089/5160-3701 Fax: 089/5160-4197 rampf@pk-i.med.uni-muenchen.de</p>
<p>Dr. Mayer-Steinacker Tumorzentrum Ulm Oberer Eselsberg 89081 Ulm</p> <p>Tel.: 0731-50-24624 Fax: 0731-50-24626 e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Berthold Univers. Kinderklinik Abt.: Onkologie Josef-Stelzmann-Str. 9 50924 Köln</p> <p>Tel.: --- Fax: --- rank.Berthold@medizin.uni-koeln.de</p>	<p>Prof. Dr. Schlegel Univers. Kinderklinik Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg</p> <p>Tel.: 0931-201-27856( Station ) Fax: 0931-201-27722 ( Station )</p>
<p>Prof. Dr. Heimann RWTH Aachen Abt.: Kinderheilkunde Pauwelsstr. 52057 Aachen</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Bode Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Adenauerallee 119 53113 Bonn</p> <p>Tel.: 0228/287-3215/-3254/-3255 Fax: 0228/287-3220 bode@ukb.uni-bonn.de</p>	<p>Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Tegtmayer Städt. Kinderklinik Mönchebergstr. 41 34125 Kassel</p> <p>Tel.: 0561/980-3395 Fax: 0561/980-6951 kinderklinik@klinikum-kassel.de</p>
<p>Prof. Dr. Haas Med. Universitätsklinik &amp; Poliklinik Hämatologie / Onkologie /Klin. Immunologie Moorenstr. 5 40001 Düsseldorf</p> <p>Tel.: 0211/81-18890 o. -18892 Fax: 0211/81-18522 e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Hossfeld Med. Universitätsklinik Abt.: Onkologie / Hämatologie Martinstr. 52 20246 Hamburg</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>	<p>Prof. Dr. Raedsch St. Josefs-Hospital Solmsstraße 15 65189 Wiesbaden</p> <p>Tel.: --- Fax: 0611/1771252 e-mail: ---</p>

Dr. W. Klinkner Saarbrücker Winterbergkliniken Abt.: Strahlentherapie & Radioonkologie Winterberg 1 66026 Saarbrücken  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	OA Dr. Enderle Orthop. Universitätsklinik Robert-Koch-Str.40 37075 Göttingen  Tel.: 0551/39-6328 Fax: 96703 e-mail: ---	Univ. Prof. Dr. Gadner St. Anna Kinderspital Kinderspitalgasse 6 A - 1090 Wien IX  Tel.: 0043-1-40470 Fax: 0043-1-40470-430 e-mail: ---
Prof. Dr. Peschel III. Medizinische Klinik & Poliklinik re. d. Isar Abt.: Hämatologie / Onkologie Ismaninger Str. 22 81675 München  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Dr. Hartmann Med. Univers. Klinik II Abt.: Hämatologie / Onkologie Zentrum Weichteilsarkome Otfried-Müller-Straße 10  Tel.: 07071 298 2125 /Sekretariat 298 2127 oder 2121 Fax: 07071/293198 joerg.hartmann@med.uni-tuebingen.de	Prof. Dr. Bucskey Univers. Kinderklinik Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck  Tel.: 0451/500/2556 Fax: 0451/500/3767 e-mail: ---
Prof. Dr. Michael Hallek Med. Universitätsklinik I Josef-Stelzmann-Str. 9 50924 Köln  Tel.: 0221-478-6628/-6128 Fax: 0221-478-3531 e-mail: ---	Prof. Dr. Hehlmann Klinikum Mannheim III. Med. Klinik Wiesbadener Straße 7 - 11 68305 Mannheim  Tel.: 0621 / 383-4125 Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Pfreundschuh Med. Universitätsklinik I Oscar-Ochth-Str. 66421 Homburg  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---
Dr. B. Delaleu Kinderklinik Inselspital Bern Abt.: Hämatologie / Onkologie CH - 3010 Bern  Tel.: 031/6329338 Fax: 031/6329507 beatrice.delaleu@insel.ch	OÄ Dr. A. K. Gnekow Krh. -Zweckverband Augsburg Kinderklinik I Stenglinstr.2 86156 Augsburg  Tel.: 089/5160-2811 Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. A. Borghardt Dr. von Haunersches Kinderspital Abt.: Hämatologie / Onkologie Lindwurmstr. 4 80337 München  Tel.: 089/5160-2811 Fax: --- e-mail: ---
Prof. Dr. Rasche Zentralkrankenhaus St. Jürgensstr. Medizinische Klinik I St.-Jürgen-Str. 1 28205 Bremen  Tel.: 0421-497-5240/-5248 Fax: 0421-497-3308 e-mail: ---	Prof. Dr. med. T. Wagner Univers. Schleswig-Holstein Campus Lübeck Hämatologie / Onkologie Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck  Tel.: --- Fax: 0451/500-6013 ( Station ) wagnerth@medinf.mu-luebeck.de	Prof. Dr. Samonigg Med. Universitätsklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Auenbruggerplatz 15 A - 8036 Graz  Tel.: 0316/385-3028 Fax: hellmut.samonigg@kfunigraz.ac.at
Prof. Dr. Fischer Klinikum Karlsruhe Medizinische Klinik II Moltkestr. 14 76133 Karlsruhe  Tel.: 0721/974-3021 ( Station ) Fax: 0721/974-3009 ( Station ) e-mail:	Prof. Dr. Mezger St. Vincentius Krankenhaus II. Medizinische Abteilung Südenstr. 32 76137 Karlsruhe  Tel.: 0721/8108-3014 Fax: 0721/8108-3015 e-mail: ---	Prof. Dr. Exner Orthop. Universitätsklinik Balgrist Forchstrasse 340 CH - 8008 Zürich  Tel.: 0041-1-386 3095 Fax: 0041-1-386 3099 guexner@balgrist.unizh.ch
Prof. Dr. F. M. Fink Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Anichstr. 35 A - 6020 Innsbruck  Tel.: (+43-512 )504-3551/-3600 Fax: 504-5888 e-mail: ---	Prof. Dr. S. Leyvraz Faculte de medecine Centre pluridisciplinaire d'oncologie clinique Rue de Bugnon 46 CH - 1011 Lausanne  Tel.: +41213140150 Fax: +41213140181 Serge.Leyvraz@chuv.hospvd.ch	Prof. Dr. Mergenthaler Katharinen - Hospital Kriegbergstr.60 70174 Stuttgart  Tel.: 0711-278-5600 Fax: 0711-278-5609 h.mergenthaler@katharinenhospital.de
Prof. Dr. A. D. Ho Med. Klinik & Poliklinik V Hospitalstr. 3 69115 Heidelberg  Tel.: 06221/56-8054 Fax: 06221/56-5909 e-mail: ---	Prof. Dr. Hoelzer Universitätsklinik Innere Medizin III Theodor-Stern-Kai 7 60596 Frankfurt  Tel.: 069/63011(Zentrale) Fax: --- e-mail: ---	OÄ PD Dr. Kraemer Med. Universitätsklinik Poliklinik Klinikstraße 6-8 97070 Würzburg  Tel.: 0931/201-7001 Fax: 0931/201-7073 e-mail: ---

<p><b>OA Dr. Breu</b> Städt. Kliniken Kinderheikunde Beurhausstr. 40 44137 Dortmund</p> <p>Tel.: 0231/5021721/-5021755 Fax: 0231/5020105 e-mail: ---</p>	<p><b>Dr. Pierre Wacker</b> Hematology/Oncology Unit Hôpital des Enfants 6, rue W. Donzé CH - 1205 GENEVA</p> <p>Tel.: 022-3823311 Fax: 022-3824624 Pierre.Wacker@hcuge.ch</p>	<p><b>Univ. Doz. Dr. Michael A. Friedrich</b> Allgem. Krankenhaus I. Medizinische Klinik Krankenhausstr. 40 A - 4020 Linz</p> <p>Tel.: 0732/7806/6411 Fax: 0732/7806/6205 e-mail: ---</p>
<p><b>Prof. Dr. Kalden</b> Med. Universitätsklinik III Krankenhausstr. 12 91054 Erlangen</p> <p>Tel.: 09131/8533015 Fax: 0913/8535946 e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Emmerich</b> Med. Klinik Innenstadt Ziemsenstr.1 80336 München</p> <p>Tel.: 089/5160-2232 Fax: 089/5160-2398 e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Huber</b> Med. Universitätsklinik III Abt.: Hämatologie / Onkologie Langenbeckstr. 1 55131 Mainz</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>
<p><b>Prof. Dr. Imbach</b> Univers. Kinderspital bei d. Basel Abt.: Onkologie Römergasse 8 CH - 4005 Basel</p> <p>Tel.: 41-616912626 Fax: 41-616926566 e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Wilhelm</b> Med. Universitätsklinik V Abt.: Hämatologie / Onkologie Prof. Ernst-Nathan Str. 1 90419 Nürnberg</p> <p>Tel.: 0911-398-3051 Fax: --- wilhelm@klinikum-nuernberg.de</p>	<p><b>Prof. Dr. Noack</b> Ev. Waldkrankenhaus Spandau Stadtrandstr. 555 13589 Berlin</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>
<p><b>Dr. med. J. Heinz</b> Med. Klinik &amp; Poliklinik Innere Medizin I Hämatologie / Onkologie Hugstetter Str.55 79106 Freiburg</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Gahr</b> Univers. Kinderklinik Abt.: Päd. Hämatologie / Onkologie Fetscherstr. 74 01307 Dresden</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>	<p><b>PD Dr. Felix Niggli</b> Univers. Kinderklinik Eleonoren - Stiftung Steinwiesstr.75 CH - 8032 Zürich</p> <p>Tel.: 01/2667500 Fax: 01/2667158 e-mail: ---</p>
<p><b>Prof. Dr. U. Mittler</b> Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Emanuel-Larisch-Weg 17 - 19 39112 Magdeburg</p> <p>Tel.: --- Fax: 06131/17-4462 uwe.mittler@medizin.uni-magdeburg.de</p>	<p><b>Prof. Dr. J. F. Beck</b> Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Soldmannstr. 15 17489 Greifswald</p> <p>Tel.: 0383-4866325 Fax: 03834/866323 e-mail: ---</p>	<p><b>CA PD Dr. Sauerbrey</b> Helios Klinikum Erfurt Klinik f. Kinder- &amp; Jugendmedizin Nordhäuserstr. 74 99089 Erfurt</p> <p>Tel.: 0361-7814502 ( Station ) Fax: 0361/7814502 e-mail: ---</p>
<p><b>Prof. Dr. Bennek</b> Univers. Klinik Leipzig Klinik &amp; Poliklinik f. Kinderchirurgie Oststraße 21-25 04617 Leipzig</p> <p>Tel.: 0341/9726114 Fax: 0341/9726409 e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Kreuser</b> Krhs. Barmherzige Brüder Prüfeninger Str. 86 93049 Regensburg</p> <p>Tel.: 0941/369-3129 ( Station ) Fax: 0941/369-2155 onkologie@barmh-brueder-regensburg.de</p>	<p><b>Dr. Metzner</b> Städt. Klinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Dr. Eden Str. 10 26133 Oldenburg</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>
<p><b>Prof. Dr. Zintl</b> Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Kochstr. 2 07740 Jena</p> <p>Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---</p>	<p><b>Prof. Dr. Andreesen</b> Med. Universitätsklinik I Abt.: Hämatologie / Intern. Onkologie Franz-Josef-Strauß-Allee 93042 Regensburg</p> <p>Tel.: 0941-944-5500/-5501 Fax: --- reinhard.andreesen@klinik.uni-regensburg.de</p>	<p><b>OA Dr. Reichardt</b> Campus Berlin - Buch Robert - Rössle Klinik Lindenberger Weg 80 13125 Berlin</p> <p>Tel.: 030 / 9417-1210 Fax: 030 / 9417-1219 reichardt@rrk-berlin.de</p>
<p><b>OÄ Dr. Kyank</b> Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Rembrandtstr. 16 / 17 18057 Rostock</p> <p>Tel.: 0381/4947262 Fax: 0381-494-7027 e-mail: ---</p>	<p><b>OÄ Dr. I. Krause</b> Klinikum Chemnitz Kinderklinik Dresdener Str. 178 09131 Chemnitz</p> <p>Tel.: 0371/33324124 Fax: 0371/333-24125 e-mail: ---</p>	<p><b>OA Dr. Dörfel</b> Klinikum Berlin-Buch II. Kinderklinik / Onkologie Wiltebergstr. 50 13125 Berlin</p> <p>Tel.: 030/94012359 Fax: 030/94014520 W.Doerffel@kinderklinik-buch.de</p>

OÄ Dr. G. Günther Krankenhaus St. Elisabeth / St. Barbara Abt. f. Kinderchirurgie Postfach 200254 06003 Halle  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Dörken Campus Virchow / Med. Universitätsklinik Innere Medizin, Hämatologie / Onkologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Ehninger Med. Universitätsklinik I Fetscherstr. 74 01307 Dresden  Tel.: 0351/458-2321 Fax: 0351/458-5344 ehninger@oncocenter.de
Prof. Dr. Possinger Charite Med. Klinik & Poliklinik II Schumannstr. 20 - 21 10117 Berlin  Tel.: --- Fax: --- kurt.Possinger@charite.de	Prof. Dr. Wolf Städt. Kliniken Abt.: Onkologie / Hämatologie Mönchebergstr. 41 - 43 34125 Kassel  Tel.: 0561-9803507/-3508 Fax: 0561-980-6984 e-mail: ---	Dr. E. Garcia CHUV - Dept. de pediatrie Unite d'onco-hematologie CH - 1011 Lausanne  Tel.: 41213143621 Fax: 41213143653 Rosa-Emma.Garcia@chuv.hospvd.ch
Dr. med. J. Greiner Ostschweizer Kinderspital Päd. Hämatologie / Onkologie Claudiusstr. 6 CH - 9006 St. Gallen  Tel.: 071/2437381 Fax: --- andreas.feldges@gd-kispi.sg.ch	Prof. Dr. Franke Med. Universitätsklinik Innere Medizin / Onkologie Leipzigerstr. 44 39120 Magdeburg  Tel.: 0391/6713271 ( Station ) Fax: 0391/6713267 e-mail: ---	Prof. Dr. Voigtmann Marienhospital Herne / Med. Klinik I Abt.: Onkologie / Hämatologie Hölkeskampring 40 44625 Herne  Tel.: 02323/499-1646 Fax: 02323/499-362 rudolf.voigtmann@ruhr-uni-bochum.de
Prof. Dr. Schmoll Med. Universitätsklinik / Innere IV Abt.: Hämatologie / Onkologie Ernst-Grube-Str. 40 06097 Halle  Tel.: +49-345/557-2924 Fax: +49-345/557-2950 haematologie@medizin.uni-halle.de	Prof. Dr. Fuchs St. Antonius Hospital Abt.: Hämatologie / Onkologie Dechant - Deckers Str. 8 52249 Eschweiler  Tel.: 02403/761282 Fax: 02403/29661 e-mail: ---	Dr. Thiede Allg. Krankenhaus Barmbek Rübenkamp 148 22291 Hamburg  Tel.: 040/6385-3878/-3852 Fax: 040/6385-2161 onkoakbh@netrel.de
Dr. Jones LKA Salzburg Abt.: Pädiatr. Hämatologie / Onkologie Müllner Hauptstr. 48 A - 5020 Salzburg  Tel.: 0043 / 662 4482 2690 Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. E. Musch Marienhospital Allg. Innere Medizin / Gastroenterologie 46236 Bottrop  Tel.: 02041/106-1501 Fax: 02041/106-1509 e-mail: ---	PD Dr. Kirchner Klinikum Siloah Medizinische Klinik III Rösebeckerstr. 15 30449 Hannover  Tel.: 0511/927-2802 Fax: 0511/927-2810 siloahcc@hannover.sgh-net.de
OA Dr. Jorch Krankenanstalten Gilead Kinderzentrum Grenzweg 10 33617 Bielefeld  Tel.: 0521 / 1442730/31 Fax: 0521 / 1446032 Jorch@kinderklinik.gilead.de	Chefarzt PD Dr. med. C. B. Köbel Krhs. der Barmherzigen Brüder I. Med. Abteilung / Hämato-Onkologie Nordallee 1 54292 Trier  Tel.: 0651/208-2661/2 Fax: 0651/208-2678 e-mail: ---	Dr. med. Gehmacher Städt. Krankenhaus Bahnhofstr. 31 A - 6845 Hohenems  Tel.: 05576/703 Fax: 05576/703-2200 e-mail: ---
Prof. Dr. Kneba Städt. Krankenhaus II. Med. Klinik Chemnitzerstraße 33 24116 Kiel  Tel.: 0431/1697-247 Fax: --- e-mail: ---	Dr. Dohrn Klinikum Wuppertal - Barmen - Kinderklinik Hausnerstr.40 42283 Wuppertal  Tel.: 0202/299-3215 Fax: 0202/299-3214 do.onc@klinikum-wuppertal.de	Dr. Schmidt Kreiskrankenhaus Kinderklinik (Tagesklinik) Postfach 10 05 64 51605 Gummersbach  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---
Prof. Dr. Honegger Stadtspital Triemli Institut f. Med. Onkologie & Hämatologie Birmensdorferstr.497 CH - 8063 Zürich  Tel.: 014661111 Fax: 014662747 hanspeter.honegger@triemli.ch	CA PD Dr. med. M. Menges Diakonie - Krankenhaus Innere Abteilung Diakoniestr. 10 74523 Schwäbisch Hall  Tel.: 0791/7531/-4449 Fax: 0791/7534910 e-mail: ---	OA Dr. J. Iseli Kantonspital Liestal Medizinische Klinik / Onkologie Rheinstrasse 26 CH - 4410 Liestal  Tel.: 061/9252525 Fax: 061/9252804 e-mail: ---

Dr. Klasen Pius-Hospital Hämatologie & intern. Onkologie Georgstr.12 26121 Oldenburg	PD Dr. Glasmacher Med. Universitätsklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn	PD Dr. Dr. Frerich Klinik f. Zahn-, Kiefer-, & Plast. Gesichts- chirurgie der Univers. Leipzig Nürnberger Str. 57 04103 Leipzig
Tel.: 0441/229-2125 Fax: 0441-229-1645 Hermann-Ayke.Klasen@pius-hospital.de	Tel.: 0228 / 287 5507 Fax: --- D.Flieger@uni-bonn.de	Tel.: 0341/9721144 Fax: 0341/9721169 e-mail: ---
Prof. Dr. Salis-Soglio Orthop. Universitätsklinik Philipp-Rosenthal Str.53 04103 Leipzig	Prof. Dr. C. Schmidt Med. Universitätsklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Sauerbruchstraße 17487 Greifswald	Prof. Dr. Gropp Städt. Krankenhaus Onkologische Ambulanz Reckenberger Str. 19 33332 Gütersloh
Tel.: 0341/9723000 Fax: 0341/9723009 e-mail: ---	Tel.: 03834/8622007 Fax: 03834/8622012 stocks@ mail.uni-greifswald.de	Tel.: 05241/83-2167 Fax: 05241/83-2228 e-mail: ---
Prof. Dr. Imbach Kantonspital Aarau Abt. Päd. Onkologie CH - 5001 Aarau	CA PD Dr. med. Hollerbach AKH Celle Abt.: Gaströnterologie Siemensplatz 4 29223 Celle	Dr. Hauffe Kreiskrh. Dormagen Abt.: Hämatologie / Onkologie Dr. Geldmacher-Straße 41538 Dormagen
Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Tel.: 05141/720/-116 Fax: 05141-721209 e-mail: ---	Tel.: --- Fax: 02133/66-2531 e-mail: ---
Prof. Dr. Fey Inselspital Bern Inst. f. Med. Onkologie CH - 3010 Bern	Prof. Dr. Heidemann Diakonissenkrankenhaus Medizinische Klinik II Rosenbergstrasse 38 70176 Stuttgart	PD Dr. Flasshove Med. Uni. Klinik Tumorforschung Hufelandstrasse 55 45122 Essen
Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Tel.: 0711/991-3501 Fax: 0711/991-3590 e-mail: ---	Tel.: 0201/7232043/-48 Fax: --- e-mail: ---
Prof. Dr. Pflügler Ev. Diakonie-Krankenhaus Abt.: Hämatologie / intern. Onkologie Gröpelinger Heerstraße 406 - 408 28239 Bremen	Prof. Dr. Gutjahr Univers. Kinderklinik Mainz Abt.: Hämatologie / Onkologie Langenbeckstraße 1 55101 Mainz	Prof. Dr. Weh Franziskus Hospital Abt.: Hämatologie / Onkologie Kiskerstr. 26 33615 Bielefeld
Tel.: (0421)6102-1481 Fax: (0421)6102-1439 e-mail: ---	Tel.: 06131/176832 Fax: --- gutjahr@kinder.klinik.uni-mainz.de	Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---
OÄ Dr. Schobesb Univers. Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Ernst-Grube-Straße 40 06097 Halle / Saale	Dr. Dietzfelbinger Med. Klinik Dr. R. Schindelbeck Abt.: Hämatologie / Onkologie Seestraße 43 82211 Herrsching	Prof. Dr. Freund Med. Universitätsklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Ernst-Heydemann-Str.6 18057 Rostock
Tel.: (0345)557-2492 Fax: 0345-557-2814 stefan.burdach@medizin.uni-halle.de	Tel.: 08152/29-224 Fax: 08152/29-389 H.Dietzfelbinger@klinik-schindelbeck.de	Tel.: 0381-494-7420 Fax: 0381-494-7422 mathias.freund@med.uni-rostock.de
Prof. Dr. Körholz Univers. Kinderklinik Leipzig Abt.: Hämatologie / Onkologie Oststraße 21 - 25 04317 Leipzig	Prof. Dr. Wolff St. Hedwig Krankenhaus Abt.: Hämatologie / Onkologie Steinmetzstr.1 - 3 93049 Regensburg	Prof. Dr. Koch Städt. Klinikum Holwedestraße - Kinderklinik - Holwedestraße 16 38118 Braunschweig
Tel.: 0341-9726113 (Station) Fax: 0341-2615728 e-mail: ---	Tel.: 0941/2080-404 Fax: 0941/2080-405 johannes.wolff@barmherzige-regensburg.de	Tel.: (0531)595-1277 Fax: (0531)595-1400 kinderklinik@klinikum-braunschweig.de
Dr. Luisa Nobile Buetti Ospedale Regionale Locarno Reparto pediatria CH - 6600 Locarno	OÄ Dr. Subert Klinikum Schwerin Abt.: Hematologie / Onkologie Wismarsche Str. 298 19049 Schwerin	Prof. Dr. Gassmann St. Marien-Hospital Abt.: Hämatologie / Onkologie Kampenstr. 51 57072 Siegen
Tel.: 0041/917567552 Fax: 0041/917567571 e-mail: ---	Tel.: 0385/5205361 Fax: 0385/5205360 Rita.Subert@klinikum-sn.de	Tel.: 0271/231-2265 Fax: 0271/231-2261 W.gassmann@marienkrankenhaus.com

Prof.Dr. Scheurlen Cnopsche Kinderklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie St. Joh.-Mühlgasse 19 90419 Nürnberg  Tel.: 0911-334-0308 Fax: --- e-mail: scheurlen.cnopf@web.de	Prof. Dr. Dr. med. Atzpodien Robert Janker Klinik Abt.: Onkologie Baumschulallee 12 53115 Bonn  Tel.: 0228/7291-141 Fax: 0228/923939-19 atzpodien@rjk.mediclin.de	CA PD Dr. T. Südhoff Klinikum Passau II. Medizinische Klinik / Onkologie Bischof-Pilgrim-Straße 1 94032 Passau  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---
OA Dr. Müller LKH Feldkirch Abt.: Kinder- & Jugendheilkunde Carinagasse A – 6800 Feldkirch  Tel.: 0043-55223091002 Fax: --- e-mail: ---	Dr. M. Zwaan Vrije Universiteit Medical Center Dept. Of Pediatric Hematology & Oncology POB 7057 NL - 1007 MB Amsterdam  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Jens Möller Klinikum Saarbrücken Pädiatrie Winterberg 1 Postfach 102629 66026 Saarbrücken  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---
Prof. Dr. Osieka Klinikum Aachen Med. Klinik IV Pauwelsstr. 30 52074 Aachen  Tel.: 0241/ 80 89 819 Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Wilke Klinikum Essen Mitte Heinrichstrasse 92 45136 Essen  Tel.: 0201/174-1251 Fax: 0201/174-1255 e-mail: ---	Prof. Dr. Bock Neurochirurgische Universitätsklinik Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf  Tel.: 0211/81-17741 Fax: 0211/81-19841 e-mail: ---
Prof. Dr. med. Christoph Nerl Städ. Krh. München Schwabing I. Medizinische Klinik Kölner Platz 1 80804 München  Tel.: 089 /3068-2248 Fax: 089 / 30683957 1med.kms@extern.lrz-muenchen.de	Dr. Horschel St. Clara Spital Intern-medizinische Abteilung Kleinriehenstrasse 30 CH - 4016 Basel  Tel.: 061/6858470 Fax: 061/6857900 e-mail: ---	Prof. Dr. Fischbach Medizinische Klinik II Am Hasenkopf 1 63739 Aschaffenburg  Tel.: 06021-32-3010 Fax: 06021-32-3031 wolfgang.fischbach@klinikum-aschaffenburg.de
OÄ Dr. E.-M. Seydlitz Park-Krankenhaus Leipzig-Südost Innere Med. Abt.: Hämatologie/Onkologie Chemnitzer Str. 50 04289 Leipzig  Tel.: 0341/864-2277 Fax: 0341/864-2666 gf@parkkrankenhaus-leipzig.de	OÄ Dr. med. U. Kreibich Heinrich-Braun-Krankenhaus Klinik f. Innere Medizin Karl-Keil-Straße 35 08060 Zwickau  Tel.: 0375/ 510^ Fax: --- e-mail: ---	Fr. Dr. Hofeld Carl-Thiem-Klinikum Cottbus Klinik f. Kinder- und Jugendmedizin Thiemstr. 111 03048 Cottbus  Tel.: 0355/46-2332 ( Station ) Fax: 0355/46-2077 ( Station ) e-mail: ---
PD Dr. Müller Städt. Kliniken Oldenburg / Klinik f. Kinder & Jugendliche Abt.: Hämatologie / Onkologie Cloppenburger Str. 363  Tel.: 0441-403-2013 Fax: 0441-403-2887 mueller.hermann@kliniken-oldenburg.de	Prof. Dr. L. Trümper Medizinische Klinik & Poliklinik Abt.: Hämatologie / Onkologie Robert Koch Str. 40 37070 Göttingen  Tel.: --- Fax: --- e-mail: ---	Prof. Dr. Müller-Esch Klinikum Konstanz Med. Klinik Luisenstrasse 7 78464 Konstanz  Tel.: 07531/801-1401 Fax: 07531/801- 1405 e-mail: ---
PD Dr. Frickhofen Horst-Schmidt-Kliniken GmbH Abt. f. Innere Medizin III Ludwig Erhardt Str. 100 56199 Wiesbaden  Tel.: 0611-433009 Fax: 0611-433012 n.frickhofen@t-online.de	OA Dr. Lang Landeskrankenhaus Feldkirch Abt. f. Innere Medizin / Onkologie Carinagasse 47 A - 6807 Feldkirch  Tel.: 0043-5522-303-4660 Fax: 0043-5522-303-7510 e-mail: ---	Dr. Nolte Städt. Klinikum Kemperhof II. Med. Klinik Koblenzerstr. 115-155 56065 Koblenz  Tel.: --- Fax: 0261-4992175 e-mail: ---
Priv. Doz. Dr. med. Klaus Mross Klinik für Tumorbiologie Breisacherstr. 117 79106 Freiburg  Tel.: 0761-206 – 1802 Fax: 0761-206 – 1832 e-mail: mross@tumorbio.uni-freiburg.de	Prof. Dr. G. Schlimok Zentralklinikum Medizinische Klinik II / Hämato- Onkolog. Ambulanz Stenglinstr. 2 86156 Augsburg  Tel.: 0821-400-2353 Fax: 0821-400-3344 e-mail: sekretariat@2med.zk.augsburg-med.de	OA Dr. Claus Klinikum d. Stadt Ludwigshafen Medizinische Klinik A Bremserstr. 79 67063 Ludwigshafen  Tel.: 0621-503-3901 Fax: 0621/503-3977 e-mail:

<p>Prof. Dr. Y. Ko Med. Univers. - Poliklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Wilhelmstr. 35-37 53111 Bonn</p> <p>Tel.: 0228-287-2518 Fax.: 0228-287-2632</p>	<p>OA Dr. Koch Krankenhaus Dornbirn Innere Abteilung Lustenauerstr. 4 A - 6850 Dornbirn</p> <p>Tel.: 0043-55-723037598</p>	<p>Dr. J. Klempin Krankenanstalten Gilead Medizinische Klinik / Stat. M10 Burgsteig 4 33617 Bielefeld</p> <p>Tel.: 0521-144-2165 Fax.: 0521-144-4524 e-mail: Klempin@medklinik.gilead.de</p>
<p>PD Dr. med. Denzlinger Marienhospital Zentrum f. Innere Medizin III Böheimstr. 37 70199 Stuttgart</p> <p>Tel.: 07 11-64 89-81 01 Fax.: 07 11-64 89-81 02 e-mail: ClaudioDenzlinger@vinzenz.de</p>	<p>Dr.med. Hess Kantonsspital St. Gallen Departement Innere Medizin Fachbereich Onkologie / Hämatologie CH - 9007 St. Gallen</p> <p>Tel.: 0041-71/494 12 94 Fax 0041-71/494 63 25 e-mail Sekretariat Leitender Arzt</p>	<p>Herrn OA Dr. Burkert Klinikum Ingolstadt Medizinische Klinik II Krumenauerstraße 25 85049 Ingolstadt</p> <p>Tel.: 0841-880-2151 Fax.: 0841-880-2159 Medizinische Klinik 2@klinikum- Ingolstadt.de</p>
<p>OA Dr. Pies Klinikum Braunschweig Medizinische Klinik III / Hämatologie &amp; Onkologie Cellerstr. 38 38114 Braunschweig</p> <p>Tel.: 0531/595-3350 Fax.: 0531/595-3757 e-mail: a.pies@klinikum- Braunschweig.de</p>	<p>Herrn Prof. Dr. med. M. Karthaus Ev. Johannes Krankenhaus Innere Medizin II / Onkologie Schildescher Str. 99 33611 Bielefeld</p> <p>Tel.: 05 21 / 801 - 43 04 Fax: 05 21 / 801 - 43 07</p>	<p>CÄ Dr. med. Selle St. Marien u. St. Annastiftskrankenhaus Ludwigshafen/Rh; Abt. f. Päd. Onkologie, Hämatologie und Immunologie Karolina-Burger-Straße 51 67065 Ludwigshafen</p> <p>Tel.: 0621/ 5702-4450 Fax.: 0621-5702-4359 barbara.selle@st-annastiftskrankenhaus.de</p>
<p>Dr. med. Himmelmann Univers. Spital Zürich Dept- f. Innere Medizin - Med. Klinik A - Rämistrasse 100 CH - 8091 Zürich</p> <p>Tel. 0049-1-255 32 78 andreas.himmelmann@usz.ch</p>	<p>Dr. U. Cafisch Kantonsspital Luzern Abt. f. Pädiatrische Onkologie CH - 6000 Luzern 16</p> <p>Tel.: 0041-41-205 31 70 Fax: 0041-41-205 31 90</p>	<p>OA. Dr. G.Ebetsberger Landeskinderklinik Linz Abt.: Onkologie Krankenhausstr. 26 A - 4020 Linz</p> <p>Tel.: 0043-732-6923 -24290 Fax.: 0043-732/6923 -24294</p>
<p>Prof. Dr. med. H. Bodenstein Klinikum Minden, Zentrum für Innere Medizin, Hämatologie / Onkologie Portastraße 7-9 32427 Minden</p> <p>Tel.: 0571/ 801 - 4812 Fax. 0571/ 801 - 4850 e-mail: haematologie- onkologie@zkim.de</p>	<p>Dr. D. Hähling Heliosklinikum Schwerin Zentrum für Innere Medizin Wismarsche Straße 397 19057 Schwerin</p> <p>Tel.: 038 55 20 - 35 00 Fax.: e-mail: dhaehling@schwerin.helios- kliniken.de</p>	<p>Dr. med. Gabor Kovacs II. Kinderklinik der Semmelweis Universität T zolto u. 7-9 H – 1094 Budapest</p> <p>Tel.: Fax.: e-mail: kovi@gyer2.sote.hu</p>
<p>Dr. med. Zsuzsanna Papai National Medical Center Oncology Departement Szabolcs u. 33-35 H – 1135 Budapest</p> <p>Tel.: ++36-1-350 0305 Fax.: ++36-1-350 1431 e-Mail.: zspapai@axelero.hu</p>	<p>Prof. Dr. med. M. Szendroi SE Orthopädische Klinik Karolina u. 27 H – 1113 Budapest</p> <p>Tel.: ++36-1-4666059 Fax: ++36-1-4668747 e-mail: szemnik@orto.sote.hu</p>	

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.02.**

**Teilnahmeerklärung der Klinik  
(Prüfervereinbarung)**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS-1)**  
**Appendix B.02.01. - Teilnahmeerklärung der Klinik (1)**

<b>Name und Anschrift des für die Studienteilnahme der Klinik verantwortlichen Arztes</b>	
Name	.....
Klinik	.....
Tel.	..... FAX ..... e-mail .....
Vertreter	.....
Tel.	..... FAX ..... e-mail .....

*Die „VERPFLICHTUNG AUF DIE LEITLINIEN ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS (ICH-GCP)“ vom 26.11.2004 zwischen Universitätsklinikum Münster (vertreten durch den Kaufmännischen Direktor, Hr. Dr. h.c. Gotthard) und der Förderorganisation Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V. (nachfolgend: „VERPFLICHTUNG“) ist dieser Erklärung als Anlage beigelegt. Die in Ziff. (1), (2), (4) und (5) dieser VERPFLICHTUNG enthaltenen Pflichten und Verantwortlichkeiten des Universitätsklinikums Münster werden hiermit im Rahmen der übertragenen Aufgaben auch für meine Einrichtung/Klinik als unmittelbar verbindlich anerkannt. Im Übrigen wird meine Einrichtung/Klinik das Universitätsklinikum Münster bei der Wahrnehmung aller Pflichten und Verantwortlichkeiten aus der VERPFLICHTUNG in jeglicher Hinsicht unterstützen.*

**Mit meiner Unterschrift versichere ich insbesondere**

- EURAMOS-1 an meiner Klinik in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis durchzuführen und die gesetzlichen Bestimmungen einzuhalten,
- das EURAMOS-1 Studienprotokoll gelesen und mich mit den Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung vertraut gemacht zu haben,
- vor Beginn das Votum der zuständigen Ethikkommission einzuholen, die Studie persönlich und mit dem nötigen Zeitaufwand durchzuführen und zu überwachen,
- alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, in die Studie einzubringen und ihre demographischen Kenndaten auf der zur Verfügung gestellten Patientenliste zu erfassen,
- die Studienpatienten ausreichend über die Prüfung sowie die mit der Teilnahme verbundenen Risiken zu informieren und ihre Einwilligung vor Einschluss einzuholen,
- korrekte Aufzeichnungen über die erhobenen Befunde und die Information der Patienten zu führen,
- eine geeignete Lagerung der zur Verfügung gestellten Prüfsubstanz (PegIntron) mit Schutz vor unbefugtem Zugriff zu verantworten und sicherzustellen, zu gewährleisten, dass nur Studienteilnehmer diese Prüfsubstanz erhalten und ihre Verwendung/Abgabe konsequent aufzuzeichnen,
- die Behandlung und Nachsorge in Übereinstimmung mit dem Protokoll durchzuführen, wesentliche Abweichungen dem Studienleiter sofort mitzuteilen und die im Protokoll definierten Daten und Präparate (z.B. für Referenzpathologie) zur Verfügung zu stellen,
- alle auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Studienleitung, die diese Berichte an die für sie zuständige Ethikkommission weiterleiten wird, unverzüglich zu berichten, sowie ggf. die für mich zuständige Ethikkommission zu informieren,
- den für Studienmonitoring und Audits verantwortlichen Personen sowie Überwachungsbehörden die erforderlichen Unterlagen und Informationen auf Anfrage zur Verfügung zu stellen,
- die Studienunterlagen mindestens 15 Jahre lang aufzubewahren,
- die Mitglieder des Studienteams und andere Personen, an die Aufgaben im Rahmen dieser Studie delegiert werden, zu verpflichten, diese Vereinbarungen ebenfalls einzuhalten.

.....  
*Datum und Unterschrift des für die Studienteilnahme der Klinik verantwortlichen Arztes*

.....  
*Datum und Unterschrift des Studienleiters*

**Bitte ausgefüllt zurück an:** COSS Studienzentrale, Universitätsklinikum Münster,  
 Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Albert-Schweitzer Str. 33, D 48129 Münster

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS-1)**  
**Teilnahmeerklärung der Klinik (2)**

Bitte teilen Sie uns auf diesem Blatt die Anschriften der für Ihre Klinik zuständigen Personen für Dokumentation, Pathologie und operative Versorgung mit. Diese werden von der COSS-Studienzentrale angeschrieben und mit den für sie relevanten Abschnitten des Protokolls versorgt.

Name und Anschrift der für die Dokumentation zuständigen Person

Name .....  
Klinik .....

Tel. .... FAX ..... e-mail .....

Name und Anschrift Pathologin/Pathologe

Name .....  
Klinik .....

Tel. .... FAX ..... e-mail .....

Name und Anschrift Operateurin/Operateur

Name .....  
Klinik .....

Tel. .... FAX ..... e-mail .....

Mit der Nennung meiner Institution als Teilnehmer an der EURAMOS-Studie, z.B. auf der EURAMOS-Homepage, bin ich

einverstanden

nicht einverstanden

.....  
*Datum und Unterschrift des für die Studienteilnahme der Klinik verantwortlichen Arztes*

**Bitte ausgefüllt zurück an:** COSS Studienzentrale, Universitätsklinikum Münster,  
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Albert-Schweitzer Str. 33, D 48129 Münster

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

#### **B.03.**

**Registrierung und Randomisierung:  
Praktisches Vorgehen**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.03.01. Vorgehen bei Meldung und Randomisierung**

## **Welche Patienten sollen der COSS-Zentrale gemeldet werden?**

Die Cooperative Osteosarkomstudiengruppe führt Untersuchungen zu Osteosarkomen (alle Subtypen) und anderen Knochensarkomen (ossäres MFH, ossäres Leiomyosarkom, ossäres Fibrosarkom, ossäres Angiosarkom, ossäres *differenziertes* Chondrosarkom) durch. **Bitte denken Sie daran, alle Patienten mit solchen Tumoren zu melden!** Die Mitarbeiter der COSS-Studienzentrale informieren Sie gern über laufende Studien und aktuell gültige Empfehlungen zum Vorgehen in speziellen Situationen. Nach Meldung stehen Ihnen die Expertengremien der COSS-Gruppe zur Beratung zur Verfügung.

## **Meldung in EURAMOS-1**

*Bitte beachten: Vor Meldung des ersten Patienten einer Institution in die EURAMOS-1 Studie muss der COSS-Studienzentrale die unterschriebene Teilnahmeerklärung der Klinik („Prüfervereinbarung“, Appendix B.02.) vorliegen!*

**Die Einwilligung des Patienten / der Sorgeberechtigten  
muss Ihnen bei Meldung vorliegen!**

**ACHTUNG: Meldung innerhalb von 30 Tagen  
nach diagnostischer Biopsie!**

### **Praktisches Vorgehen**

Prüfen Sie, ob Ihnen die erforderlichen Informationen vorliegen (s. Meldefax, B.04.03.01), dann Anruf oder FAX:

**COSS Studienzentrale  
Tel: +49 (0) 251 83 52424  
Fax: +49 (0) 251 83 56489**

Anhand einer Checkliste wird bei der COSS-Studienzentrale überprüft, ob der Patient die Einschlusskriterien die EURAMOS-1 Studie erfüllt. **Die auf dem Meldefax erfragten Informationen werden benötigt, um dies festzustellen.** Falls Sie uns innerhalb der 30-Tagefrist den komplett ausgefüllten Ersterhebungsbogen zusenden bzw. zufaxen, kann auf das Meldefax verzichtet werden. Als Meldedatum gilt der Tag, an dem das Meldefax bzw. der Ersterhebungsbogen bei der COSS-Studienzentrale eingeht. Sie erhalten von der Studienzentrale umgehend eine Meldebestätigung mit Patienten-Identifikationsnummer, sobald Ihr Patient in die Studie aufgenommen wurde. Bitte benutzen Sie diese Nummer für weitere Korrespondenzen.

**ACHTUNG: Auch für Patienten, die an das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet werden, muss das COSS-Meldefax an die Studienzentrale in Münster geschickt werden!**

# **Randomisierung in EURAMOS 1**

Bitte kontaktieren Sie innerhalb von 35 Tagen nach definitiver Primärtumoroperation die COSS-Studienzentrale für **jeden in EURAMOS-1 gemeldeten Patienten**, um sicher zu stellen, dass die Randomisierung erfolgen kann. Die Randomisierung soll durchgeführt werden, sobald die erforderlichen Informationen zum histologischen Tumoransprechen vorliegen. Die Betroffenen sind anschließend ohne Verzögerung über das Randomisierungs-Ergebnis zu informieren.

**Die Einwilligung des Patienten / der Sorgeberechtigten in die Randomisierung muss zuvor eingeholt werden!**

- **ACHTUNG:**

Die Randomisierung **muss** innerhalb von **35 Tagen** ab OP erfolgen!

Folgende Informationen/Dokumente müssen der COSS-Studienzentrale zur Randomisierung vorliegen (siehe Dokumentationsbögen, Appendix B.04.03.):

- Randomisierungsanforderung
- Ersterhebungsbogen
- Histologie der Biopsie (bitte incl. Referenzpathologie)
- Dokumentation der präoperativen Chemotherapie
- Operationsbogen (definitive Primärtumor-Operation, bitte incl. OP-Bericht)
- Histologie des resezierten Primärtumors (bitte incl. Referenzpathologie)

Überprüfen Sie, ob alle erforderlichen Unterlagen vorliegen, komplettieren Sie die Randomisierungsanforderung (Appendix B.04.03.11.) und kontaktieren Sie die:

**COSS Studienzentrale**  
**Tel: +49 (0) 251 83 52424**  
**Fax: +49 (0) 251 83 56489**

Die COSS-Studienzentrale wird Ihnen umgehend, spätestens jedoch innerhalb von 7 Tagen ab Randomisierung, das Randomisierungsergebnis schriftlich bestätigen.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.**

**Formblätter:  
Checklisten & Dokumentation**

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.01.**

**Checklisten**

## **PATIENTENLISTE** (verbleibt im Prüfarztordner)

## **PROTOKOLL: EURAMOS 1/COSS**

## **PRÜFARZT:**

ZENTRUM:

**EURAMOS 1/COSS Checkliste Dokumentation:**  
**Teil 1 (präoperativ inkl. Randomisierungsunterlagen)**

**Bitte im Prüfarztordner aufbewahren!!!**

**Patient:** \_\_\_\_\_ **COSS-Nr.:** /

**Einverständnis des Patienten dokumentiert** \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

**Meldung an COSS - Studienzentrale** \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

**erfolgte innerhalb von 30 Tage nach Biopsie**  Ja  Nein

**Dokumentationsbögen**

**Versand an COSS-Studienzentrale am**

Ersterhebung (Seite 1-3) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Thorax-CT's  
( nur falls Verdacht auf Lungenmetastasen) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Histologiebefund Lokal (Biopsie)  
(+Kopie des Originalbefundes) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Histologiebefund Referenz (Biopsie)  
(+Kopie des Originalbefundes) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Lebensqualität - Basisuntersuchung  
(Erhebung in Protokollwoche 5) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Präoperative Chemotherapie  
(inklusive Toxizitätsbögen) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Operationsbogen  
(+ Kopie OP-Bericht) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Histologiebefund Lokal (OP)  
(+Kopie des Originalbefundes) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Histologiebefund Referenz (OP)  
(+Kopie des Originalbefundes) \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Einwilligung zur Randomisierung eingeholt \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

Randomisierungsanforderung gefaxt \_\_\_\_\_.(TT.MM.JJJJ)

DIESE UNTERLAGEN BITTE BIS THERAPIEWOCHEN 13  
AN DIE STUDIENLEITUNG. DANKE!

# **EURAMOS 1/COSS Checkliste Dokumentation:**

## **Teil 2 (nach Randomisierung)**

**Bitte im Prüfarztordner aufbewahren!!!**

**Patient:** \_\_\_\_\_ **COSS-Nr.:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### **Dokumentationsbögen**

### **Versand an COSS-Studienzentrale am**

Lebensqualität Teil 2  
(3 Monate nach Operation) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Thorakotomie (falls erfolgt)  
(inklusive Histologie Bericht) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Bestrahlung (falls erfolgt)  
(inklusive Bericht) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Postoperative Chemotherapie  
(inklusive Toxizitätsbogen) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Therapieabschlussbögen \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Interferonbögen (falls Randomisierung zu MAPifn)  
(inklusive Toxizitätsbogen) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach 12 Monaten: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach 15 Monaten: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach 18 Monaten: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach 21 Monaten: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach 24 Monaten: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Lebensqualität Teil 3  
(18 Monate nach Therapiebeginn) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Lebensqualität Teil 4  
(3 Jahre nach Therapiebeginn) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Ggf. Ereignismeldung  
(bei Rezidiv/Progreß/Sekundärmalignom/Tod) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

**EURAMOS 1/COSS Checkliste Dokumentation:  
Teil 3 (Statuserhebung)**

**Bitte im Prüfarztordner aufbewahren!!!**

**Patient:** \_\_\_\_\_ **COSS-Nr.:** /

**Dokumentationsbögen**

**Versand an COSS-Studienzentrale am**

Statuserhebungsbögen

Nach Jahr 1: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach Jahr 2: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach Jahr 3: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach Jahr 4: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach Jahr 5: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

Nach Jahr 6: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

.....: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

.....: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

.....: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

.....: \_\_\_\_\_ (TT.MM.JJJJ)

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.04.01.03. - Nachsorge nach Chemotherapie**

	Tumor		<b>Organfunktion</b>
	<b>Systemisch</b>	<b>Lokal</b>	
<b>Basis</b> <i>(ca. 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie)</i>	CT - Thorax Rö – Thorax	Röntgen sowie CT oder MRT* (ggf. + Sonographie*)	Herz - Echo Audiogramm Labor **
<b>1. - 2. Jahr</b>	Rö–Thorax alle 6-12 Wochen	Röntgen alle 4 Mo., (ggf. + Sonographie*)	Herz - Echo, jährlich
<b>3. – 4. Jahr</b>	Rö–Thorax alle 2-4 Monate	Röntgen alle 4 Mo., (ggf. + Sonographie*)	Labor, jährlich Audiogramm***
<b>5. bis 10. Jahr</b>	Rö–Thorax alle 6 Monate	Nur bei Verdacht*	
<b>Danach</b>	Rö–Thorax alle 6-12 Monate	Nur bei Verdacht*	Herzecho ca.alle 2 Jahre

Bei jeder Vorstellung auch Anamnese und eingehende körperliche Untersuchung.

Weitere Erläuterungen zur Nachsorge im EURAMOS 1/COSS Protokoll unter Punkt 8.4.1. sowie bei der LESS-Zentrale.

\* je nach individuellen Erfordernissen

\*\* Labor: Differentialblutbild, Serum: Na, K, Ca, Mg, Phosphat, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, LDH, Kreatinin (+ECC), Harnstoff-N, Albumin, Urin: Phosphat; Kreatinin (Berechnung der Tmp/GFR)

\*\*\* bei Normalbefund zum Therapieende Verzicht auf weitere Audiogramme möglich

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.02.**

**CTCAE Version 3.0  
- deutsche Übersetzung -**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.04.02.01. – Toxizitäten nach CTCAE 3.0. (Extrakt, deutsche Übersetzung)**

Diese (inoffizielle) deutsche Übersetzung der CTCAE-Kodierungen ist als Hilfe bei der Dokumentation gedacht. Das gültige englische Original finden Sie im Appendix A.4. . Toxizitäten, die in dieser Liste nicht enthalten sind, entnehmen Sie bitte der Originalversion der CTCAE Version 3.0, im Internet unter:

<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

Bei Fragen zur Dokumentation wenden Sie sich bitte an die Dokumentation der COSS-Studienzentrale, Herrn M. Kevric, Tel.: 0251 – 83 52424.

Allgemeinsymptome					
Erschöpfungssyndrom (Fatigue)	Grad 1 Milde Einschränkung der ATL*	Grad 2 Mäßige Einschränkung der ATL*	Grad 3 Schwere Einschränkung der ATL*	Grad 4 Keine Aktivität mehr möglich	Grad 5 -
Grippe-ähnliche Symptome	Vorhanden, ohne Einschränkung der ATL*	Mäßig, leichte Einschränkung der ATL*	Schwer, Einschränkung der ATL*	Keine Aktivität mehr möglich	Tod
Allergische Reaktion/ Hypersensibilität (einschl. Medikamenten-induziertes Fieber)	Vorübergehender Ausschlag, Fieber <38°C	Ausschlag, Urtikaria, Fieber ≥ 38°C Dyspnoe	Bronchospasmus mit/ohne Urtikaria, parenterale Medikation, allergisches (Angio-)Ödem, Hypotension	Anaphylaxie	Tod
Rigor, Schüttelfrost	Mild	Mäßig, Narkotika indiziert	Schwer, prolongiert, nicht auf Narkotika ansprechend	-	-
Gewichtsverlust (vom Ausgangsgewicht)	5-10%, Keine Intervention	10-<20%, Nahrungsergänzung erforderlich	≥ 20%, Ernährungssonde oder totale parenterale Ernährung	-	-

\*ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens

Hämatopoese					
Neutrophile / Granulozyten	Grad 1 <Norm - 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	Grad 2 <1.5 - 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	Grad 3 <1 – 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	Grad 4 <0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	Grad 5 Tod
Thrombozyten	<Norm - 75 × 10 <sup>9</sup> /L	<75 - 50 × 10 <sup>9</sup> /L	<50 - 25 × 10 <sup>9</sup> /L	<25 × 10 <sup>9</sup> /L	Tod
Hämoglobin	<Norm – 10 g/dL	<10 – 8 g/dL	<8 – 6.5 g/dL	<6.5 g/dL	Tod
Leukozyten	<Norm – 3 × 10 <sup>9</sup> /L	<3 – 2 × 10 <sup>9</sup> /L	<2 – 1 × 10 <sup>9</sup> /L	<1 × 10 <sup>9</sup> /L	Tod

Infektion					
Febrile Neutropenie	Grad 1 -	Grad 2 -	Grad 3 Vorhanden	Grad 4 Lebensbedrohlich (z.B. septischer Schock, Hypotension, Azidose)	Grad 5 Tod
Dokumentierte Infektion mit Neutropenie ANC <1.0 × 10 <sup>9</sup> /L (Grad 3-4)	-	Lokalisiert, lokale Maßnahmen	i.v.-Antibiose, antifungale, antivirale Medikation, interventionelle radiol. oder chirurg. Maßnahmen erforderlich	Lebensbedrohlich (z.B. septischer Schock, Hypotension, Azidose)	Tod
Infektion ohne Neutropenie ANC >1.0 × 10 <sup>9</sup> /L (Grad 1-2)	-	Lokalisiert, lokale Maßnahmen	i.v.-Antibiose, antifungale, antivirale Medikation, interventionelle radiol. oder chirurg. Maßnahmen erforderlich	Lebensbedrohlich (z.B. septischer Schock, Hypotension, Azidose)	Tod

## Gastrointestinaltrakt

	Grad 1 Erythem der Mukosa	Grad 2 Fleckige Ulzerationen oder Pseudomembranen	Grad 3 Konfluierende Ulzera oder Pseudomembranen, Blutung bei geringem Trauma	Grad 4 Gewebsnekrose, erhebliche Spontanblutungen; Lebensbedrohlich	Grad 5 Tod
Mucositis - klinisch					
Mucositis - funktionell / symptomatisch	Oberer und unterer GIT: minimale Symptomatik	Symptomatisch, Essen und Trinken möglich	Symptomatisch, unfähig zur ausreichenden Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme; Stuhlinkontinenz	Lebensbedrohlich	Tod
Typhlitis	Asymptomatisch, nur histologischer oder radiologischer Befund	Bauchschmerzen, Schleim/Blut-Auflagerungen im Stuhl	Bauchschmerzen, Fieber, Subileus/Ileus, peritonitische Zeichen	Lebensbedrohlich operative Intervention indiziert	Tod
Diarrhoe	< 4 Stühle /Tag	4 – 6 Stühle / Tag, i.v.-Hydratation <24h	≥7 Stühle/Tag, i.v.-Hydratation ≥24h; Hospitalisierung	Lebensbedrohlich	Tod
Erbrechen	1 Episode in 24h	2-5 Episoden innerhalb 24h, i.v. - Hydratation notwendig (<24h Dauer)	≥6 Episoden innerhalb 24h, i.v. - Hydratation oder parenterale Ernährung notwendig (≥24h)	Lebensbedrohlich	Tod

## Herz

	Grad 1 Asymptomatisch, EF <60 - 50%, FS <30 – 24%	Grad 2 Asymptomatisch, EF <50 - 40%, FS <24 – 15%	Grad 3 Symptomatisch, spricht auf Therapie an EF<40 – 20%, FS <15%	Grad 4 Therapierefraktäres oder schwer kontrollierbares Herzversagen, EF <20%, Herzunterstützungssysteme oder Transplantation erforderlich	Grad 5 Tod
Kardiale Arrhythmie	Mild	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich	Tod

## Niere / Harnwege

	Grad 1 >Norm – 1.5 x Norm	Grad 2 >1.5 – 3 x Norm	Grad 3 >3 – 6 x Norm	Grad 4 >6 x Norm	Grad 5 Tod
Kreatinin					
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	<75 – 50% der Norm	<50 – 25% der Norm	<25% der Norm, ohne chronische Dialyse	Chronische Dialyse oder Nierentransplantation	Tod
Renaler Elektrolytverlust (z.B. Fanconi-Syndrom, renal-tubuläre Azidose)	Asymptomatisch, Intervention nicht erforderlich	Mild, reversibel unter Substitution	Irreversibel, Dauersubstitution erforderlich	-	-
Hypophosphatämie	<Norm – 2.5 mg/dL	<2.5 – 2.0 mg/dL	<2.0 – 1.0 mg/dL	<1 mg/dL	Tod
Cystitis (hämorrhagische)	Asymptomatisch	Dysurie, makroskopische Hämaturie	Transfusionspflicht, i.v.-Schmerzmittel, Blasenspülung	Erhebliche Blutungen, größere nicht elektive Intervention	Tod
Nierenversagen	-	-	Chronische Dialyse nicht indiziert	Chronische Dialyse oder Nierentransplantation indiziert	Tod

## Leber

	Grad 1 >Norm – 1.5 x Norm	Grad 2 >1.5 – 3 x Norm	Grad 3 >3 – 10 x Norm	Grad 4 >10 x Norm	Grad 5 -
Bilirubin					

## Gehör

Gehör (Patienten mit/ohne Baseline-Audiogramm und eingeschlossen in ein regelmäßiges Monitoring-Programm)	<b>Grad 1</b> Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von 15 – 25 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 2 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite; oder subjektive Hörverschlechterung	<b>Grad 2</b> Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von >25 – 90 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 2 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite	<b>Grad 3</b> Erwachsene: Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von >25 – 90 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 3 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite  Kinder: therapeutische Intervention indiziert, incl. Hörgeräte. Z. B. ≥20 dB bilateraler Hörverlust im Hauptsprachbereich, >30 dB unilateral, Sprachunterricht	<b>Grad 4</b> Erwachsene: Schwerer bilateraler Hörverlust (>90 dB)  Kinder: Audiologische Indikation für Cochlea – Implantat, Sprachunterricht	<b>Grad 5</b> -
--	--	--	--	---	--------------------

Für Kinder und Jugendliche (≤18 J) ohne Baseline-Audiogramm sollte ein Ausgangswert von <5 dB Hörverlust angenommen werden

## Neurologie

Verwirrtheit	<b>Grad 1</b> Vorübergehende Verwirrtheit, Desorientierung oder Aufmerksamkeitsdefizit	<b>Grad 2</b> Wie 1 mit Funktionsverlust ohne Einschränkung der ATL*	<b>Grad 3</b> Verwirrtheit oder Delirium mit Einschränkung der ATL*	<b>Grad 4</b> Fremd- oder Selbstgefährdung, Hospitalisierung erforderlich	<b>Grad 5</b> Tod
Somnolenz, Bewusstseinstrübung	-	Somnolenz oder Schlaftrigkeit mit Funktionsverlust ohne Einschränkung der ATL*	Stupor, schwer erweckbar (mit Einschränkung der ATL*)	Koma	Tod
Krampfanfälle	-	Ein kurzer generalisierter Anfall oder mehrere medikamentös gut kontrollierbare Anfälle. Auch fokal motorische Anfälle ohne Einschränkung der ATL*	Anfälle mit Bewusstseinsveränderungen, Schwer kontrollierbare, generalisierte Anfälle unter Medikation	Prolongierte, repetitive oder schwer zu beherrschende Anfälle, Status epilepticus	Tod
Neuropathie - motorisch	Asymptomatisch, Schwäche nur bei Untersuchung auffällig	Symptomatische Schwäche mit Funktionseinschränkung ohne Einschränkung der ATL*	Schwäche mit Einschränkung der ATL*, Gehhilfen notwendig	Lebensbedrohliche Paralyse	Tod
Neuropathie - sensorisch	Asymptomatisch, Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesien einschl. Kribbeln ohne Funktionseinschränkung	Sensibilitätsveränderungen oder Parästhesien mit Funktionsverlust ohne Einschränkung der ATL*	Sensibilitätsveränderungen oder Parästhesien mit Einschränkung der ATL*	Verlust der Sensibilität	Tod
Stimmungsschwankungen: Ruhelosigkeit, Angst, Depression, Euphorie	Mild, ohne Funktionseinschränkungen	Mäßig, mit Funktionsverlust ohne Einschränkung der ATL*	Schwer, mit Einschränkung der ATL*	Selbstmordgedanken, Selbst- oder Fremdgefährdung	Tod

\*ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens

## Schilddrüse

Hyperthyreose	<b>Grad 1</b> Asymptomatisch, Keine Maßnahmen erforderlich	<b>Grad 2</b> Symptomatisch, ohne Einschränkung der ATL*, Thyreostatische Therapie	<b>Grad 3</b> Symptome mit Einschränkungen der ATL*, Hospitalisierung	<b>Grad 4</b> Lebensbedrohlich, thyreotoxische Krise	<b>Grad 5</b> Tod
Hypothyreose	Asymptomatisch, Keine Maßnahmen erforderlich	Symptomatisch, ohne Einschränkung der ATL*, Schilddrüsenhormonsubstitution	Symptome mit Einschränkung der ATL*, Hospitalisierung	Lebensbedrohlich, Myxödem-Koma	Tod

\*ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens

## Sekundärmalignome

Sekundärmalignom; möglicherweise behandlungsassoziiert. <b>NICHT</b> Metastasen des Primärtumors	<b>Grad 1</b> -	<b>Grad 2</b> -	<b>Grad 3</b> Nicht lebensbedrohliches Basaliom oder Spinaliom	<b>Grad 4</b> Solider Tumor, Leukämie oder Lymphom	<b>Grad 5</b> Tod
---	--------------------	--------------------	---	---	----------------------

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.03.**

**Dokumentationsbögen**

# Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS/ EURAMOS 1

Studienleitung: PD Dr. S. Bielack

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel. 0251-83-52424

## MELDEFAX

Bitte faxen an die COSS-Studienzentrale:

**+49 (0) 251 83 56489**

**BITTE BEACHTEN SIE, DASS VOR DER WEITERLEITUNG DIESES BOGENS DAS SCHRIFTLICHE EINVERSTÄNDNIS ZUR WEITERGABE DER DATEN UND ZUR ZENTRALEN SPEICHERUNG VORLIEGEN MUSS!**

Name des Patienten \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

weiblich \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

männlich Geburtsdatum (TT.MM.JJJ)

Lokalisation des Primärtumors \_\_\_\_\_

Histologische Diagnose \_\_\_\_\_

Tumor hochmaligne (high-grade)  ja  nein

Primärmetastasen  nein  ja, \_\_\_\_\_

Maligne Vorerkrankung  nein  ja, \_\_\_\_\_

Biopsie (Datum der diagnostischen Biopsie) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Chemotherapie-Beginn (Datum) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

steht aus

	ja	nein*		ja	nein*
Knochensarkom außerhalb COSS-Studie unvorbehandelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alle Tumorherde voraussichtlich resektabil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kontraindikationen gegen geplante COSS-Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GFR $\geq$ 70 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (ECC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Serum Bilirubin $\leq$ 1,5 x oberer Normwert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzfunktion ausreichend für Anthracycline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Karnofsky- oder Lansky-Index $\geq$ 60 oder WHO $\leq$ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutrophile $\geq$ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L oder Leuko $\geq$ 3,0 x 10 <sup>9</sup> /L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Thrombozyten $\geq$ 100 x 10 <sup>9</sup> /L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*: falls nein, bitte auf getrenntem Blatt erläutern

Stempel der Klinik \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Meldebestätigung**

An

FAX-Nr.: \_\_\_\_\_

Seiten incl. Deckblatt: \_\_\_\_\_

**Betr.: Meldung an die COSS-Studienzentrale**

**Initialen (Name/Vorname): .....    Geburtsjahr: .....**

**Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,**

vielen Dank für die Meldung der/des o.g. Patientin / Patienten an die COSS-Studienzentrale.

Aufgrund Ihrer Angaben wurde der/die Patient/in am ..... . . . . .

- in die Studie EURAMOS 1/COSS aufgenommen
- als COSS-Beobachtungspatient registriert\*

und hat folgende Patienten-Identifikations-Nummer erhalten: COSS ..... / .....

\*Bemerkungen:

---

Datum, Name & Unterschrift des versendenden Mitarbeiters der COSS-Studienzentrale

**Malignome im Kindes- und Jugendalter - Zentrale Dokumentation**

Institut für Med. Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Langenbeckerstr. 1, 55101 Mainz, Tel.: 06131/17-3227

- in Zusammenarbeit mit der GPOH-

**Osteosarkom – Ersterhebung – EURAMOS 1/COSS****Studienleitung: PD Dr. S. Bielack****Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Albert-Schweizer-Str. 33, 48129 Münster, Tel. 0251-83-52424*****BITTE BEACHTEN SIE, DASS VOR DER WEITERLEITUNG DIESES BOGENS DAS SCHRIFTLICHE EINVERSTÄNDNIS  
ZUR WEITERGABE DER DATEN UND ZUR ZENTRALEN SPEICHERUNG VORLIEGEN MUSS!***

Name des Patienten \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_  weiblich \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 männlich, Geburtsdatum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_

Körpergröße: □ □ □ cm Körpergewicht: □ □ , □ kg Körperoberfläche: □ , □ m<sup>2</sup>

falls weiblich: Schwangerschaft oder Stillzeit z. Zt. der Diagnose:  ja  nein

**Anlass der Erfassung:**  Tumorsymptomatik,  U1-U9,  Zufallsbefund

**Allg. Anamnese:** **JA** **NEIN**

Syndrome /   welche:  fam. RBL  Rothm. Thomson  Li-Fraumeni  
 hereditäre Grunderkrankungen   andere: \_\_\_\_\_

Familiäre Krebsbelastung:   welche & bei wem: \_\_\_\_\_

Vorausgegangene Tumorerkrankung   wenn ja, wann: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (DatumTTMMJJJJ)

welche: \_\_\_\_\_  
 Therapie:  OP  Radiotherapie  Chemotherapie  
 (falls ja, bitte Berichte beifügen)

Andere Erkrankungen, die eine protokollgerechte Chemotherapie verbieten?   wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

**Tumor-Anamnese:** **JA** **NEIN** **wenn ja, (seit) wann (DatumTTMMJJJJ)**

Schmerzen   \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Schwellung   \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

pathologische Fraktur   \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Vorbehandlung des Knochensarkoms   \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

*Falls ja: Operation*   Art: \_\_\_\_\_

*Radiotherapie*

*Chemotherapie*   (Bitte Berichte beifügen!)

Anzahl der Biopsien □ □ diagnostische Biopsie: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Beginn der Chemotherapie \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Lokalbefund**

Lokalisation des Primärtumors: \_\_\_\_\_

- |                                   |   |   |                                       |  |
|-----------------------------------|---|---|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Femur    | <input type="checkbox"/> Tibia              | <input type="checkbox"/> Fibula             | <input type="checkbox"/> Humerus      | <input type="checkbox"/> restl. Extremitäten |
| <input type="checkbox"/> Becken   | <input type="checkbox"/> Wirbelsäule/Thorax | <input type="checkbox"/> Clavicula/ Scapula | <input type="checkbox"/> craniofacial | <input type="checkbox"/> extraossär          |
| <input type="checkbox"/> proximal |   | <input type="checkbox"/> diaphysär          | <input type="checkbox"/> links        | <input type="checkbox"/> Mitte               |
| <input type="checkbox"/> distal   |   | <input type="checkbox"/> gesamt             | <input type="checkbox"/> rechts       |  |

**Tumormaße**       MR       Röntgen       CTMaximale Ausdehnung:       Länge,  cm       Breite,  cm       Tiefe,  cmRelative Tumorlänge:       <1/3 des befallenen Knochens       ≥1/3 des befallenen Knochens**Histologie**

Name des lokalen Pathologen: \_\_\_\_\_ Journal-Nr.: \_\_\_\_\_

Frischmaterial asserviert?       ja       nein

Protokollgemäßer Materialversand an folgendes COSS-Referenzpathologie-Zentrum bereits veranlasst:

- |                                       |                           |   |  |
|---------------------------------------|---------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Basel        | Herrn Prof. Dr. Jundt     | <input type="checkbox"/> Münster                                      | Frau Prof. Dr. Köhler / Herrn PD. Dr. Bürger |
| <input type="checkbox"/> Gießen       | Herrn Prof. Dr. Schulz    | <input type="checkbox"/> Wien   | Frau Dr. Lang                                |
| <input type="checkbox"/> Hamburg      | Herrn Prof. Dr. Delling   | <input type="checkbox"/> Zürich                                       | Herrn Prof. Dr. v. Hochstetter               |
| <input type="checkbox"/> Homburg/Saar | Herrn Prof. Dr. Remberger | <input type="checkbox"/> Budapest                                     | Frau Prof. Dr. Arato                         |
| <input type="checkbox"/> Magdeburg    | Herrn Prof. Dr. Roessner  | <input type="checkbox"/> steht leider noch aus, erfolgt aber umgehend |  |

**Befund: Referenzpathologie!** **Osteosarkom** (nach WHO-Klassifikation IV, 2002) **konventionell** (bitte Subtyp klassifizieren)

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> <b>osteoblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> MFH-ähnlich                   | <input type="checkbox"/> epithelioidzellig                 |
| <input type="checkbox"/> <b>chondroblastisch</b> | <input type="checkbox"/> chondromyxoidfibrom – ähnlich | <input type="checkbox"/> klarzellig (clear cell)           |
| <input type="checkbox"/> <b>fibroblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> chondroblastom - ähnlich      | <input type="checkbox"/> sklerosierend osteoblastisch      |
|  | <input type="checkbox"/> osteoblastom – ähnlich        | <input type="checkbox"/> riesenzellreich (Giant cell rich) |

 **nicht konventionell**

- |  |                                      |                                   |   |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> teleangiektatisch | <input type="checkbox"/> kleinzellig | <input type="checkbox"/> sekundär | <input type="checkbox"/> high grade surface |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|

 **Sonderformen**

- |  |                                     |                                    |                                     |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> low grade central | <input type="checkbox"/> extraossär | <input type="checkbox"/> parosteal | <input type="checkbox"/> periosteal |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|

 **Anderes Knochensarkom**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ossäres MFH         | <input type="checkbox"/> ossäres Leiomyosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres <i>dedifferenziertes</i> Chondrosarkom |
| <input type="checkbox"/> ossäres Fibrosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres Angiosarkom   |   |

 **Sonstige:** \_\_\_\_\_**Malignitätsgrad** hochmaligne       nicht hochmaligne

**Laborwerte vor Therapiebeginn:**

	Wert	Normwerte Ihres Labors
AP	□□□□□U/L	□□□□ bis □□□□
LDH	□□□□□U/L	□□□□ bis □□□□

**Primärmetastasen bei Diagnosestellung** (Falls ja oder fraglich: CT's an die Studienleitung)

Metastasen primär?	0 = Befund nicht erhoben 3 = 2-5 Metastasen		1 = kein Nachweis von Metastasen 4 = mehr als 5 Metastasen		2 = solitäre Metastase 5 = multiples Osteosarkom			
	Ja	Nein	Fraglich	Röntgen	Szintigramm	PET	CT	NMR
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—	—	—	—	—
Skelett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—	—	—	—	—
Sonstige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—	—	—	—	—

**Operabilität des Tumors** (\*operabel = makroskopisch komplette Entfernung voraussichtlich möglich)Primärtumor voraussichtlich operabel\*  ja  neinMetastasen voraussichtlich operabel\*  ja  nein  keine Metastasen**Untersuchungen vor Beginn der Chemotherapie**Karnofsky Index oder Lansky Index ≥60  ja  nein

## Blutbild

Neutrophile  $\geq 1.5 \times 10^9/l$   ja  neinoder Leukozyten  $\geq 3.0 \times 10^9/l$   ja  neinThrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$   ja  neinglomeruläre Filtrationsrate  $\geq 70 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$  (ECC)  ja  neinBilirubin im Serum  $\leq 1.5 \times \text{Norm}$   ja  neinKardiale Funktion ausreichend für die Gabe von Anthrazyklinen  ja  nein**Lebensqualität**Teilnahme an der EURAMOS – Lebensqualitäts – Untersuchung  ja  nein**Bemerkung**weitere Therapie in anderer Klinik:  0=nein, 1=ja, wo: \_\_\_\_\_

Kopie des / der ...

... Arztbriefe(s)	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>
... OP-Berichte Biopsie	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>
Primärtumor-Resektion	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>
Metastasektomie	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>
... Histologie zu <u>jeder</u> OP      lokal	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>
Referenz	beigelegt <input type="checkbox"/>	folgt <input type="checkbox"/>

Teilnahme an einer anderen klinische Studie  ja  nein

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

OP-Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

### Pathologie

Name:

Journal-Nr.: \_\_\_\_\_

### TUMORLOKALISATION:

Wurde Frischmaterial asserviert?  ja  nein

Unten finden Sie eine Auflistung von Knochensarkomen, definiert gemäß WHO-Klassifikation IV, 2002.  
Bitte ordnen Sie den vorliegenden Tumor durch Ankreuzen einer der Entitäten zu:

**Osteosarkom**

**konventionell** (bitte Subtyp klassifizieren)

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> <b>osteoblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> MFH-ähnlich                   | <input type="checkbox"/> epithelioidzellig                 |
| <input type="checkbox"/> <b>chondroblastisch</b> | <input type="checkbox"/> chondromyxoidfibrom – ähnlich | <input type="checkbox"/> klarzellig (clear cell)           |
| <input type="checkbox"/> <b>fibroblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> chondroblastom - ähnlich      | <input type="checkbox"/> sklerosierend osteoblastisch      |
|  | <input type="checkbox"/> osteoblastom – ähnlich        | <input type="checkbox"/> riesenzellreich (Giant cell rich) |

**nicht konventionell**

- |  |                                      |                                   |   |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> teleangiektatisch | <input type="checkbox"/> kleinzellig | <input type="checkbox"/> sekundär | <input type="checkbox"/> high grade surface |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|

**Sonderformen**

- |  |                                     |                                    |                                     |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> low grade central | <input type="checkbox"/> extraossär | <input type="checkbox"/> parosteal | <input type="checkbox"/> periosteal |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|

**Anderes Knochensarkom**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ossäres MFH         | <input type="checkbox"/> ossäres Leiomyosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres <i>dedifferenziertes</i> Chondrosarkom |
| <input type="checkbox"/> ossäres Fibrosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres Angiosarkom   |   |

**Sonstige:** \_\_\_\_\_

### Malignitätsgrad

hochmaligne  nicht hochmaligne

**Angaben durch:**

Name \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie diesen Bogen mit einer Kopie des histologischen Berichtes an:**

COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack

Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -

48129 Münster

**Danke!**

Telefon +49 (0)251 83 52424

Fax +49 (0)251 83 56489

E-mail coss@uni-muenster.de

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

OP-Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

### Pathologie

Name:

Journal-Nr.: \_\_\_\_\_

### TUMORLOKALISATION:

Wurde Frischmaterial asserviert?  ja  nein

Unten finden Sie eine Auflistung von Knochensarkomen, definiert gemäß WHO-Klassifikation IV, 2002.  
Bitte ordnen Sie den vorliegenden Tumor durch Ankreuzen einer der Entitäten zu:

**Osteosarkom**

**konventionell** (bitte Subtyp klassifizieren)

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> <b>osteoblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> MFH-ähnlich                   | <input type="checkbox"/> epithelioidzellig                 |
| <input type="checkbox"/> <b>chondroblastisch</b> | <input type="checkbox"/> chondromyxoidfibrom – ähnlich | <input type="checkbox"/> klarzellig (clear cell)           |
| <input type="checkbox"/> <b>fibroblastisch</b>   | <input type="checkbox"/> chondroblastom - ähnlich      | <input type="checkbox"/> sklerosierend osteoblastisch      |
|  | <input type="checkbox"/> osteoblastom – ähnlich        | <input type="checkbox"/> riesenzellreich (Giant cell rich) |

**nicht konventionell**

- |  |                                      |                                   |   |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> teleangiektatisch | <input type="checkbox"/> kleinzellig | <input type="checkbox"/> sekundär | <input type="checkbox"/> high grade surface |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|

**Sonderformen**

- |  |                                     |                                    |                                     |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> low grade central | <input type="checkbox"/> extraossär | <input type="checkbox"/> parosteal | <input type="checkbox"/> periosteal |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|

**Anderes Knochensarkom**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ossäres MFH         | <input type="checkbox"/> ossäres Leiomyosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres <i>dedifferenziertes</i> Chondrosarkom |
| <input type="checkbox"/> ossäres Fibrosarkom | <input type="checkbox"/> ossäres Angiosarkom   |   |

**Sonstige:** \_\_\_\_\_

### Malignitätsgrad

hochmaligne  nicht hochmaligne

**Angaben durch:**

Name \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie diesen Bogen mit einer Kopie des histologischen Berichtes an:**

COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack

Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -

48129 Münster

**Danke!**

Telefon +49 (0)251 83 52424

Fax +49 (0)251 83 56489

E-mail coss@uni-muenster.de

EURAMOS 1/COSS: Dokumentation  
**Präoperative Chemotherapie**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_ Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Woche	Medikament	Datum (erster Tag der Gabe)	Körperoberfläche in m <sup>2</sup>	Erhaltene Gesamtdosis [mg] absolut
1	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
4	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
5	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
6	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
9	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
10	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____._____._____ TT MM JJJJ		
11	<b>Operation</b>	_____._____._____		

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

# EURAMOS 1/COSS Dokumentation

## Präoperative Toxizitäten 1

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Bitte dokumentieren Sie unten **die maximalen Grade** der während der präoperativen Chemotherapie beobachteten Toxizitäten nach CTCAE, Version 3.0 .

Einen Extrakt des CTCAE in der englischen Originalversion finden Sie im Appendix A.4., die deutsche Übersetzung im Appendix B.04.02..

Toxizitäten, die hier nicht enthalten sind, entnehmen Sie bitte dem Original der CTCAE 3.0., im Internet unter: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

Bei Fragen zur Dokumentation wenden Sie sich bitte an die Dokumentation der COSS-Studienzentrale, Herrn M. Kevric, Tel.: 0251 – 83 52424.

Hämatopoese									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
Neutrophile	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Thrombozyten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Infektion									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
Febrile Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Infektion mit Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Infektion ohne Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Gastrointestinaltrakt									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
Mucositis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Typhilitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Herz									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Präoperative Toxizitäten 2**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Niere / Harnwege								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?
Kreatinin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
GFR	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Elektrolytverlust im Urin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Leber								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?
Bilirubin	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Gehör								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?
Gehör	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Neurologie								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?
Verwirrtheit	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Somnolenz, Bewusstseins- trübung	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Krampfanfälle	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Präoperative Toxizitäten 3**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Neurologie Fortsetzung									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
Neuropathie - motorisch	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Neuropathie - sensorisch	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Stimmungs-schwankungen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Andere									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen dieser Toxizität?	Dosisreduktion wegen dieser Toxizität?	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_.

Geburtsdatum \_\_\_\_\_ · \_\_\_\_\_ · \_\_\_\_\_

OP-Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_ • \_\_\_\_\_ • \_\_\_\_\_

# Operationsklinik

Name \_\_\_\_\_

Ort

## Art der OP



2.  Umkehrplastik Typ:

- ### **3. Resektion / Rekonstruktion:**

- Endoprothese Typ: \_\_\_\_\_

zementiert     teilzementiert     zementfrei

biologisch

Autograft     Fibula     Clavicula     Beckenkamm     andere  
     gefäßgestielt     nicht gefäßgestielt

Allograft     osteochondral     interkalär     andere

Platzhalter (geplantes zweizeitiges Vorgehen)

Keine Rekonstruktion

- #### 4. andere OP

5.  **keine OP** Ursache:  Inoperabilität  Ablehnung durch Patienten  
stattdessen:  Radiatio (RX-Bogen!)  keine Lokaltherapie  
 andere

### **Resektionsgrenzen (Einschätzung des Operateurs)**

- radikal (extrakompartimental)
  - weit (Resektionsgrenzen im normalen Gewebe)
  - marginal (Resektionsgrenzen an der Pseudokapsel)
  - intraläsional Tumorrest:  mikroskopisch  makroskopisch

**Komplikationen**  nein  ja welche?

#### *Angaben durch:*

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: Datum:

*Bitte senden Sie diesen Bogen mit einer Kopie des OP-Berichts an die COSS-Studienzentrale.  
Danke!*

COSS-Studienzentrale  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -  
48129 Münster

Telefon +49 (0)251 83 52424  
**Fax +49 (0)251 83 56489**  
E-mail coss@uni-muenster.de

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_**Pathologie**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Name:

Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

OP-Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Journal-Nr.: \_\_\_\_\_

**TUMORLOKALISATION:** \_\_\_\_\_**Diagnose in Worten:** \_\_\_\_\_**Anzahl der untersuchten Schnitte:** \_\_\_\_\_**Tumorgröße:**       $\frac{\text{H}}{\text{B}} \times \frac{\text{x}}{\text{B}} \times \frac{\text{cm}}{\text{T}}$        Angabe nicht möglich**Malignitätsgrad:** hochmaligne       nicht hochmaligne**Regressionsgrad n. Saltzer-Kuntschik:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Grad 1 (keine vitalen Tumorzellen)  | <input type="checkbox"/> Grad 4 (10 bis 50 % vitales Tumorgewebe)                          |
| <input type="checkbox"/> Grad 2 (einzelne vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorinsel kleiner als 0,5 cm) | <input type="checkbox"/> Grad 5 (mehr als 50 % vitales Tumorgewebe)                        |
| <input type="checkbox"/> Grad 3 (weniger als 10 % vitales Tumorgewebe)                                       | <input type="checkbox"/> Grad 6 (kein Effekt der Chemotherapie, unverändertes Tumorgewebe) |

**Beschreibung der Resektionsgrenzen:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> radikal (extrakompartimental)               | <input type="checkbox"/> marginal (Resektionsgrenzen an der Pseudokapsel) |
| <input type="checkbox"/> weit (Resektionsgrenzen in normalem Gewebe) | <input type="checkbox"/> intraläsional (Resektionsgrenze ist infiltriert) |
|  | <input type="checkbox"/> mikroskopischer Rest                             |
|  | <input type="checkbox"/> makroskopischer Rest                             |

**Fläche der chondroblastischen Areale:**  $\leq 30\%$         $> 30\%$ **Gefäßeinbruch außerhalb der Haupttumormasse:**       Ja       Nein**Angaben durch:**

Name: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie diesen Bogen mit einer Kopie des histologischen Berichtes an:**

COSS-Studienzentrale  
 PD Dr. med. S. Bielack  
 Universitätsklinikum Münster  
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
 - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -  
 48129 Münster

**Danke!**

Telefon +49 (0)251 83 52424  
**Fax +49 (0)251 83 56489**  
 E-mail coss@uni-muenster.de

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_**Pathologie**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.

Name:

Geburtsdatum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Journal-Nr.: \_\_\_\_\_

OP-Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

**TUMORLOKALISATION:** \_\_\_\_\_**Diagnose in Worten:** \_\_\_\_\_**Anzahl der untersuchten Schnitte:** \_\_\_\_\_**Tumorgröße:** \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm  
H B T       Angabe nicht möglich**Malignitätsgrad:** hochmaligne       nicht hochmaligne**Regressionsgrad n. Saltzer-Kuntschik:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Grad 1 (keine vitalen Tumorzellen)  | <input type="checkbox"/> Grad 4 (10 bis 50 % vitales Tumorgewebe)                          |
| <input type="checkbox"/> Grad 2 (einzelne vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorinsel kleiner als 0,5 cm) | <input type="checkbox"/> Grad 5 (mehr als 50 % vitales Tumorgewebe)                        |
| <input type="checkbox"/> Grad 3 (weniger als 10 % vitales Tumorgewebe)                                       | <input type="checkbox"/> Grad 6 (kein Effekt der Chemotherapie, unverändertes Tumorgewebe) |

**Beschreibung der Resektionsgrenzen:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> radikal (extrakompartimental)               | <input type="checkbox"/> marginal (Resektionsgrenzen an der Pseudokapsel) |
| <input type="checkbox"/> weit (Resektionsgrenzen in normalem Gewebe) | <input type="checkbox"/> intraläsional (Resektionsgrenze ist infiltriert) |
|  | <input type="checkbox"/> mikroskopischer Rest                             |
|  | <input type="checkbox"/> makroskopischer Rest                             |

**Fläche der chondroblastischen Areale:** ≤ 30%       > 30%**Gefäßeinbruch außerhalb der Haupttumormasse:**       Ja       Nein**Angaben durch:**

Name \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie diesen Bogen mit einer Kopie des histologischen Berichtes an:**

COSS-Studienzentrale  
 PD Dr. med. S. Bielack  
 Universitätsklinikum Münster  
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
 - Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -  
 48129 Münster

**Danke!**

Telefon +49 (0)251 83 52424  
 Fax +49 (0)251 83 56489  
 E-mail coss@uni-muenster.de

# Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS/ EURAMOS 1

Studienleitung: PD Dr. S. Bielack

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel. 0251-83-52424

## RANDOMISIERUNGS-ANFORDERUNG

Bitte faxen an die COSS-Studienzentrale:

**++49 (0) 251 83 56489**

**BITTE BEACHTEN: VOR WEITERLEITUNG DIESES BOGENS MUSS DAS SCHRIFTLICHES EINVERSTÄNDNIS ZUR RANDOMISIERUNG VORLIEGEN! RANDOMISIERUNG MUSS INNERHALB VON 35 TAGEN AB OP ERFOLGEN!**

Betr.: Randomisierungsanforderung für COSS-Nr. ....../.....

Initialen (Name/Vorname): ..... Geburtsjahr: .....

Sehr geehrte Damen und Herren,

o.g. Patientin / Patient wird im Rahmen der EURAMOS-1/COSS Studie therapiert und steht nun zur Randomisierung an.  
Es sind Ihnen die zur Randomisierung erforderlichen Unterlagen zugegangen:

- Ersterhebungsbogen
- Histologie der Biopsie (Lokal + Referenz)
- Dokumentation der präoperativen Chemotherapie
- Operationsbogen (möglichst incl. OP-Bericht)
- Histologie der definitiven Operation (Lokal + Referenz ) incl. Tumoransprechen

Ein Tumorprogress liegt nicht vor  richtig  falsch

Ggf. vorhandene Primärmetastasen erscheinen weiterhin resektabel  richtig  falsch  keine Metastasen

Kontraindikationen gegen die geplante Therapie fehlen  richtig  falsch

Bemerkungen:

**Bitte führen Sie die Randomisierung durch und senden mir das Ergebnis an folgende FAX-Nummer:**

.....

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Randomisierungsbescheid**

Betr.: Randomisierungsanforderung für COSS-Nr. .... / .....

Initialen (Name/Vorname): ..... Geburtsjahr: .....

**Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,**

vielen Dank für die Informationen zu o.g. Patientin / Patienten, die / der im Rahmen der EURAMOS-1/COSS Studie therapiert wird.

Aufgrund Ihrer am ..... bei der COSS-Studienzentrale vorliegenden Angaben:

Primärtumoroperation am ..... . . . . .

- |  |                              |                                   |                                       |
|--|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Primärtumor makroskopisch komplett entfernt          | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Histologisches Tumoransprechen                       | <input type="checkbox"/> gut | <input type="checkbox"/> schlecht | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Ggf. vorhandene Primärmetastasen resektable          | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Präoperative Chemotherapie protokollgerecht          | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Postoperative Chemotherapie protokollgerecht möglich | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Progressionsfreie Tumorerkrankung                    | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |
| Einwilligung zur Randomisierung eingeholt            | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein     | <input type="checkbox"/> keine Angabe |

wurde am ..... die Randomisierung durchgeführt und ergab folgendes Ergebnis:

**good responder, MAP**       **poor responder, MAP**

**good responder, MAPifn**       **poor responder, MAPIE**

Bemerkungen:

Das Therapie-Übersichtsschema für den gültigen Therapiearm liegt diesem Schreiben in Kopie bei.

---

Münster,

Datum, Name & Unterschrift des versendenden Mitarbeiters der COSS-Studienzentrale

EURAMOS 1/COSS: Dokumentation  
**Postoperative Chemotherapie MAP**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_ Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik

Woche	Medikament	Datum (erster Tag der Gabe)	Körperoberfläche in m <sup>2</sup>	Erhaltene Gesamtdosis [mg] absolut
12	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
15	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
16	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
17	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
20	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
21	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
22	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
24	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
25	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
26	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
28	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
29	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation**  
**Postoperative Chemotherapie MAPIE (1)**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_ Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Woche	Medikament	Datum (erster Tag der Gabe)	Körperoberfläche in m <sup>2</sup>	Erhaltene Gesamtdosis [mg] absolut
12	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
15	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
16	<b>IFO</b> (14 g/m <sup>2</sup> ) <b>ETO</b> (500 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
19	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
20	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>ifo</b> (9 g/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
23	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
24	<b>IFO</b> (14 g/m <sup>2</sup> ) <b>ETO</b> (500 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
27	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
28	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>DDP</b> (120 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
31	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
32	<b>IFO</b> (14 g/m <sup>2</sup> ) <b>ETO</b> (500 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation**  
**Postoperative Chemotherapie MAPIE (2)**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_ Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Woche	Medikament	Datum (erster Tag der Gabe)	Körperoberfläche in m <sup>2</sup>	Erhaltene Gesamtdosis [mg] absolut
35	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
36	<b>DOX</b> (75 mg/m <sup>2</sup> ) <b>ifo</b> (9 g/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
39	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		
40	<b>MTX</b> (12.000 mg/m <sup>2</sup> )	_____. _____. _____. TT MM JJJJ		

---

Stempel der Klinik

---

Datum

---

Unterschrift

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Postoperative Toxizitäten 1**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Bitte dokumentieren Sie unten **die maximalen Grade** der während der postoperativen Chemotherapie beobachteten Toxizitäten nach CTCAE, Version 3.0 .

Einen Extrakt des CTCAE in der englischen Originalversion finden Sie im Appendix A.4, die deutsche Übersetzung im Appendix B.04.02..

Toxizitäten, die hier nicht enthalten sind, entnehmen Sie bitte dem Original der CTCAE 3.0, im Internet unter: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

Bei Fragen zur Dokumentation wenden Sie sich bitte an die Dokumentation der COSS-Studienzentrale, Herrn M. Kevric, Tel.: 0251 – 83 52424.

<b>Hämatopoiese</b>									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Neutrophile	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Thrombozyten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
<b>Infektion</b>									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Febrile Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Infektion mit Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Infektion ohne Neutropenie	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
<b>Gastrointestinaltrakt</b>									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Mucositis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
Typhilitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						
<b>Herz</b>									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein						

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Postoperative Toxizitäten 2**

COSS PAT.-NR. □□□/□□□□□

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Niere / Harnwege								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Kreatinin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
GFR	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Elektrolytverlust im Urin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hypophosphatämie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Cystitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Leber								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Bilirubin	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Gehör								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Gehör	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Neurologie								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Verwirrtheit	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Somnolenz, Bewusstseins- trübung	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
Krampfanfälle	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Postoperative Toxizitäten 3**

Initialen (Name, Vorname Pat.) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Neurologie Fortsetzung									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?		Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Neuropathie - motorisch	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Neuropathie - sensorisch	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Stimmungs-schwankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Andere									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?		Dosisreduktion wegen der Toxizität?
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_**Klinik**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_.

Name

Geburtsdatum . . .

Ort

**Wird von der COSS-Studienzentrale ausgefüllt**Chemotherapiebeginn (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_Erhebung  12 Monate,  15 Monate  18 Monate  21 Monate  24 Monate  
(ab Chemoth.-Beginn)**Erfasster Zeitraum** (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ **bis** \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

Erste Interferongabe (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**Therapie im erfassten Zeitraum (s.o.!!)**

Anzahl verabreichter Interferongaben \_\_\_\_\_

davon 0,5µg/kg (max 50 µg) \_\_\_\_\_

davon 1,0 µg/kg (max 100 µg) \_\_\_\_\_

Anzahl ausgelassener Gaben \_\_\_\_\_

**Status der Interferontherapie** (zum Ende des oben angegebenen Erfassungszeitraums) Interferontherapie wird protokollgerecht fortgesetzt Interferontherapie wurde beendet am (TT.MM.JJJJ): \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_falls beendet: Grund  protokollgerecht (2 Jahre nach Chemotherapiebeginn) vorzeitiger Abbruch, Progress des Osteosarkoms vorzeitiger Abbruch, exzessive Toxizität vorzeitiger Abbruch, sonstige Ursache(n):  
\_\_\_\_\_

Bemerkungen:

Stempel der Klinik

Datum

Unterschrift

# EURAMOS 1/COSS Dokumentation

## Interferon Toxizitäten 1

COSS PAT.-NR. □□□/□□□□□

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Bitte dokumentieren Sie unten **die maximalen Grade** der während der Interferon-Therapie beobachteten Toxizitäten nach CTCAE, Version 3.0 .

Einen Extrakt des CTCAE in der englischen Originalversion finden Sie im Appendix A.4., die deutsche Übersetzung im Appendix B.04.02..

Toxizitäten, die hier nicht enthalten sind, entnehmen Sie bitte dem Original der CTCAE 3.0, im Internet unter: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

Bei Fragen zur Dokumentation wenden Sie sich bitte an die Dokumentation der COSS-Studienzentrale, Herrn M. Kevric, Tel.: 0251 – 83 52424.

Allgemeinsymptome									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
Grippe-ähnliche Symptome	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Allerg. Reaktion / Fieber	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Hämatopoese									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Leukozyten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Thrombozyten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Hämoglobin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Gastrointestinaltrakt									
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?	
Mucositis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Typhilitis	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Erbrechen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Diarrhoe	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation**  
**Interferon Toxizitäten 2**

COSS PAT.-NR. □□□/□□□□□

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

<b>Herz</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Kardiale Arrhythmie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
<b>Niere / Harnwege</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Kreatinin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
<b>Leber</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Bilirubin	<input type="checkbox"/>	---	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
<b>Neurologie</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Stimmungs-schwankungen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
<b>Schilddrüse</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Hyperthyreose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Hypothyreose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
<b>Sekundärmalignome</b>								
Toxizität	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	Dosisreduktion wegen der Toxizität?
Sekundär-malignom	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

**EURAMOS 1/COSS Dokumentation  
Interferon Toxizitäten 3**

COSS PAT.-NR. □□□ / □□□□□

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_

Behandelnde Klinik \_\_\_\_\_

Toxizität	Andere							Dosisreduktion wegen der Toxizität?
	Keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Therapieverzögerung wegen der Toxizität?	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						

---

Stempel der Klinik

---

Datum

---

Unterschrift



**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.

Geburtsdatum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

**Klinik für Strahlentherapie**

Name

Ort

**Anlass der Bestrahlung**

- Inoperabilität       OP durch Patienten abgelehnt       andere

**Strahlenfeld** (bei mehreren Feldern ggf. je einen Bogen pro Feld verwenden!)

- Primärtumor       Metastase(n); wo: \_\_\_\_\_

**Durchführung der Strahlentherapie**

Beginn Datum (TT.MM.JJJJ)      █ █ . █ █ . █ █ █ █

Ende Datum (TT.MM.JJJJ)      █ █ . █ █ . █ █ █ █

**Art der Bestrahlung**

- Elektronen     Photonen     Protonen     andere \_\_\_\_\_

**Dosis und Fraktionierung**

Gesamtdosis      █ █ , █ Gy

Boost      wenn ja, Gesamtdosis inkl. Boost      █ █ , █ Gy

Dosis pro Fraktion      █ █ , █ Gy

Hyperfraktionierung       ja     nein

<b>Toxizität</b>	Art: _____	CTCAE-Grad: _____
	Art: _____	CTCAE-Grad: _____

**Angaben durch:**

Name: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden Sie diesen Bogen und eine Kopie des radiotherapeutischen Briefes an:**

COSS-Studienzentrale

PD Dr. med. Bielack, Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -48129 Münster

Telefon +49 (0)251 83 52424

Fax +49 (0)251 83 56489

E-mail coss@uni-muenster.de

**Danke!****Bitte Dokumentation eventueller radiogener Spätfolgen** im Rahmen des APRO-Projektes verschicken:"Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindesalter" (Protokoll und Dokumentationsunterlagen abrufbar unter <http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm>)

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.

Geburtsdatum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

### Klinik

Name

Ort

## Chemotherapie-Ende

Datum erster Tag des letzten Therapieblocks (MAP oder MAPIE) (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

- EURAMOS 1 Therapie regulär beendet
- EURAMOS 1 Therapie vorzeitig abgebrochen, Ursache:
  - Tumorprogress unter Therapie (incl. Tod durch Osteosarkom)
  - exzessive Toxizität
  - Ablehnung weiterer Chemotherapie durch den Patienten
  - Tod aus anderer Ursache als Osteosarkom: \_\_\_\_\_
  - andere Ursache für Therapie-Abbruch: \_\_\_\_\_

## Primärmetastasen

**Anzahl** der Primärmetastasen (**bestätigt** durch OP oder Verlauf)

- keine
- solitär
- 2-5
- >5

### nur falls Primärmetastasen: Lokalisation

- |                                    |              |                                     |                                    |                             |
|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> pulmonal: | Lateralität: | <input type="checkbox"/> unilateral | <input type="checkbox"/> bilateral |                             |
|                                    | Anzahl:      | <input type="checkbox"/> solitär    | <input type="checkbox"/> 2-5       | <input type="checkbox"/> >5 |
| <input type="checkbox"/> ossär,    | wo:          |                                     |                                    |                             |
|                                    | Anzahl:      | <input type="checkbox"/> solitär    | <input type="checkbox"/> 2-5       | <input type="checkbox"/> >5 |
| <input type="checkbox"/> andere ,  | wo:          |                                     |                                    |                             |
|                                    | Anzahl:      | <input type="checkbox"/> solitär    | <input type="checkbox"/> 2-5       | <input type="checkbox"/> >5 |

### nur falls Primärmetastasen: Operation der Primärmetastasen

- nein
- ja, (makroskopisch) komplett
- ja, aber Rest-Metastasen (makro., irgendwo)

## Beste chirurgische Remission (Primärtumor & eventuelle Primärmetastasen)

**Chirurgische Vollremission** aller Herde (makroskopisch)  ja  nein

**nur falls ja: Datum chirurgische Vollremission** (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

## Sonstige Therapie

Wurde der Patient radiotherapeutisch behandelt  ja  nein (falls ja, bitte Doku-Bogen B.04.03.19.)

Wurden dem Patienten Bisphosphonate verabreicht  ja  nein

**Patient(in)** COSS-Nr. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

### Klinik

Name

Ort

### Aktueller Status

**Letzte Information vom** (Datum) (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Status**  lebt  in *erster* chirurgischer Vollremission

in *erneuter* chirurgischer Vollremission (*nach Rezidiv*)

mit *stabiler* Erkrankung

mit *progredienter* Erkrankung

verstorben  am Osteosarkom

aus anderer Ursache: \_\_\_\_\_

Falls Rezidiv(e), Tumorprogression, Sekundärmalignom(e) aufgetreten sein sollten oder der Patient verstarb, bitte nicht vergessen, den Ereignisbogen (Appendix B.04.03.22) auszufüllen und auch diesbezügliche Arztbriefe zusenden. Danke!

### Bemerkungen / Sonstiges:

---

Stempel der Klinik

Datum

Angaben durch

Unterschrift

**Vielen Dank für die vollständige Dokumentation des Therapieverlaufs!**

<b>Patient(in)</b> COSS-Nr. _____ / _____	<b>Klinik</b>							
Initialen (Name, Vorname) _____. ____.	Name							
Geburtsdatum _____. _____. ____.	Ort							
Diesen Bogen erhalten Sie während der Laufzeit der Studie alle 6 Monate, danach jährlich. Bitte ausgefüllt zurück an die COSS-Studienzentrale. <b>Danke!</b>								
<b><u>Wird von der COSS-Studienzentrale ausgefüllt</u></b>								
Chemotherapie-Ende (TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____								
Gemeldete Rezidive: erstes (TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____	letztes (TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____							
Letzte COSS-Information (TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____	letzter Status _____							
<b>Letzte Ihnen vorliegende Information vom</b> (TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____								
<b>Neues Rezidiv*</b>	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, nur falls ja, wann</b>	(TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____					
nur falls ja, wo _____								
<b>Sekundärmalignom*</b>	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, nur falls ja, wann</b>	(TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____					
nur falls ja, Art (ICD 10) _____								
<b>Aktuell vorhandene Toxizität</b> (bitte nach CTCAE Version 3.0 codieren, siehe Rückseite & Appendix B.04.02.01.)								
Gehör	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, CTCAE Grad</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
Kreatinin	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, CTCAE Grad</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
Elektrolytverlust im Urin	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, CTCAE Grad</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
Nierenversagen	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, CTCAE Grad</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
Herz (Linksventrikuläre systolische Dysfunktion)	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, CTCAE Grad</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
Sonstige (Art & Grad)	<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja,</b> _____						
<b>Tumorbehandlung nach Abschluss der EURAMOS-Therapie</b>								
<input type="checkbox"/> <b>nein</b>	<input type="checkbox"/> <b>ja, nur falls ja</b>	<input type="checkbox"/> Chemotherapie, _____						
		<input type="checkbox"/> Operation	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/> Sonstige: _____				
<b>Aktueller Status</b>	<input type="checkbox"/> <b>lebt</b>	<input type="checkbox"/> in <i>erster</i> chirurgischer Vollremission						
		<input type="checkbox"/> in <i>erneuter</i> chirurgischer Vollremission ( <i>nach Rezidiv</i> )						
		<input type="checkbox"/> mit <i>stabiler</i> Erkrankung <input type="checkbox"/> mit <i>progredienter</i> Erkrankung						
<input type="checkbox"/> <b>verstorben*</b>		(TT.MM.JJJJ) _____. _____. _____						
		<input type="checkbox"/> Osteosarkom <input type="checkbox"/> andere Ursache:						

## Stempel der Klinik

## Datum

## Unterschrift

\*Falls Rezidiv(e), Tumorprogression, Sekundärmalignom(e) aufgetreten sein sollten oder der Patient verstarb, bitte nicht vergessen, den Ereignisbogen (Appendix B.04.03.22.) auszufüllen und auch diesbezügliche Arztbriefe zuzusenden. Danke!

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Toxizitäten nach CTCAE Version 3.0. (Extrakt, deutsche Übersetzung)**

Diese deutsche Übersetzung der CTCAE-Kodierungen ist als Hilfe bei der Dokumentation in der Nachsorge gedacht. Das englische Original finden Sie im Appendix .A.4.. Toxizitäten, die in dieser Liste nicht enthalten sind, entnehmen Sie bitte der Originalversion der CTCAE Version 3.0, im Internet unter:

<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

Bei Fragen zur Dokumentation wenden Sie sich bitte an die Dokumentation der COSS-Studienzentrale, Herrn M. Kevric, Tel.: 0251 – 83 52424.

<b>Herz</b>					
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	<b>Grad 1</b> Asymptomatisch, EF <60 - 50%, FS <30 – 24%	<b>Grad 2</b> Asymptomatisch, EF <50 - 40%, FS <24 – 15%	<b>Grad 3</b> Symptomatisch, spricht auf Therapie an EF<40 – 20%, FS <15%	<b>Grad 4</b> Therapierefraktäres oder schwer kontrollierbares Herzversagen. EF <20%, Herzunterstützungs-systeme oder Transplantation erforderlich	<b>Grad 5</b> Tod
<b>Niere / Harnwege</b>					
Kreatinin	<b>Grad 1</b> >Norm – 1.5 x Norm	<b>Grad 2</b> >1.5 – 3 x Norm	<b>Grad 3</b> >3 – 6 x Norm	<b>Grad 4</b> >6 x Norm	<b>Grad 5</b> Tod
Renaler Elektrolytverlust (z.B. Fanconi-Syndrom, renal-tubuläre Azidose)	Asymptomatisch, Intervention nicht erforderlich	Mild, reversibel unter Substitution	Irreversibel, Dauersubstitution erforderlich	-	-
Nierenversagen	-	-	Chronische Dialyse nicht indiziert	Chronische Dialyse oder Nierentransplantation indiziert	Tod
<b>Gehör</b>					
Gehör (Patienten mit/ohne Baseline-Audiogramm und eingeschlossen in ein regelmäßiges Monitoring-Programm)	<b>Grad 1</b> Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von 15 – 25 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 2 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite; oder subjektive Hörverschlechterung	<b>Grad 2</b> Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von >25 – 90 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 2 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite	<b>Grad 3</b> Erwachsene: Verschiebung der Hörschwelle oder Verlust von >25 – 90 dB relativ zum Ausgangswert, Mittelwerte von 3 oder mehr benachbarten Testfrequenzen auf mind. einer Seite	<b>Grad 4</b> Erwachsene: Schwerer bilateraler Hörverlust (>90 dB)	<b>Grad 5</b> -
			Kinder: therapeutische Intervention indiziert, incl. Hörgeräte. Z. B. ≥20 dB bilateraler Hörverlust im Hauptsprachbereich, >30 dB unilateral, Sprachunterricht	Kinder: Audiologische Indikation für Cochlea – Implantat, Sprachunterricht	
Für Kinder und Jugendliche (≤18 J) ohne Baseline-Audiogramm sollte ein Ausgangswert von <5 dB Hörverlust angenommen werden					

# Ereignismeldung

<b>Patient(in)</b> COSS-Nr.	<u>      </u> / <u>      </u>	<b>Klinik</b>
Initialen (Name, Vorname)	<u>      </u> . <u>      </u>	Name
Geburtsdatum	.  .  .	Ort

<b>Ereignis-Datum</b> (TT.MM.JJJJ) <hr/>	<b>Ereignis-Art</b>
	<input type="checkbox"/> <b>Rezidiv / Progress des Osteosarkoms</b> weiter unter A
	<input type="checkbox"/> <b>Sekundärmalignom</b> weiter unter B
	<input type="checkbox"/> <b>Patient verstorben</b> weiter unter C

<b>A - Rezidiv / Progress</b>	Rezidiv Nr. (1; 2; usw) _____					
Routineuntersuchungen <i>seit letzter Remission</i>	<input type="checkbox"/> Röntgen-Thorax		<input type="checkbox"/> CT-Thorax		<input type="checkbox"/> Knochen- Szinti	
Rezidiv-Verdacht zuerst durch	<input type="checkbox"/> Symptome		<input type="checkbox"/> Bildgebung		<input type="checkbox"/> Laborwert(e)	
Rezidivsicherung histologisch	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<b>Lokal-Rezidiv</b> (Primärtumor)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<b>Metastasen</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<b>Anzahl Metastasen insgesamt</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> >5
<b>Lungenmetastasen</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<i>falls ja:</i> Anzahl Lungenmetastasen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> >5
Lateralität	<input type="checkbox"/> unilateral		<input type="checkbox"/> bilateral			
Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<b>Knochenmetastasen</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<i>falls ja:</i> Anzahl Knochenmetastasen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> >5
<b>Andere Metastasen</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
<i>falls ja:</i> Anzahl sonstige Metastasen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> >5
<i>falls ja:</i> Ort(e) sonstige Metastasen						
Ist eine der jetzigen Metastasen das lokale Rezidiv einer früher entfernten Metastase?	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein			

# **B - Sekundärmalignom**

---

Stempel der Klinik

Datum

---

Unterschrift

Bitte nicht vergessen, auch die zum Ereignis gehörigen Arztdokumente zuzusenden. Danke!

**Rezidivtherapie 1**

Patient(in) COSS-Nr. \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Klinik**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Name

Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Ort

**Rezidiv Nr. (1,2, usw.)**

vom \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (Diagnosedatum dieses Rezidivs)

TT MM J J J J

**Operation(en) wegen dieses Rezidivs erfolgt?** ja     nein

falls ja:

**1) Operationen bis zur besten Remission (Anzahl)** **2) Operation(en) wegen Lungenmetastasen** ja     nein

falls ja:

**A) Exploration** unilateral bilateral**B) Zugangsweg**

a)

 Thorakotomie Thorakoskopie

(nicht empfohlen)

b)

 Sternotomie intercostal**3) Operation(en) extrapulmonaler Metastasen** ja     nein

falls ja:

**Details** \_\_\_\_\_**4) Operation(en) wegen Lokalrezidiv** ja     nein

falls ja:

**Art:** Amputation Umkehrplastik Resektion**Bestrahlung wegen dieses Rezidivs erfolgt?** ja     nein

falls ja:

**Feld :** \_\_\_\_\_**Einzeldosis (Gy)**  , **Gesamtdosis (Gy)**   ,

**Rezidivtherapie 2**

<b>Patient(in)</b> COSS-Nr. _____ / _____	<b>Klinik</b>
Initialen (Name, Vorname) _____.____.	
Geburtsdatum _____._____._____	

Name

Ort

**Chemotherapie wegen dieses Rezidivs erfolgt?**
 ja     nein

falls ja:

Erster Tag der Chemotherapie      Datum (TT.MM.JJJJ)      \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Letzter Tag der Chemotherapie      Datum (TT.MM.JJJJ)      \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Eingesetzte Medikamente:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>):      **Andere systemische Tumorthерапie**
 ja     nein
**(z.B. Immuntherapie) wegen dieses Rezidivs erfolgt?**

falls ja:

Eingesetzte Medikamente:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>):      kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>):      *Folgende Medikation soll erfasst werden:*

1. Bei Patienten, die eine erneute komplett chirurgische Remission erreicht haben: Tumorthерапie von Rezidivdiagnose bis a) Datum des letzten Follow-up (falls kein erneutes Rezidiv) oder b) Datum des nächsten Rezidivs (falls aufgetreten).
2. Bei Patienten, die keine erneute komplett chirurgische Remission erreichen haben: Tumorthерапie von Rezidivdiagnose bis zum letzten Follow-up bzw. Tod.

**Rezidivtherapie 3**

Patient(in) COSS-Nr. \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Klinik**

Initialen (Name, Vorname) \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Name

Geburtsdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Ort

**Bester Remissions-Status Nach Rezidiv-Therapie**

- makroskopisch & mikroskopisch komplett** chirurgische Remission **aller** Herde
- makroskopisch komplett, **mikroskopisch unvollständige** chirurgische Remission
- keine komplett Remission** (makroskopischer Tumorrest)

**Follow-up**

Letzter Kontakt am (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Folgerezidiv aufgetreten?\*

 ja     nein**Status**

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> lebt       | <input type="checkbox"/> in <i>chirurgischer</i> Vollremission des Sarkoms |
|                                     | <input type="checkbox"/> mit der Knochensarkomerkrankung                   |
| <input type="checkbox"/> verstorben | <input type="checkbox"/> am Knochensarkom                                  |
|                                     | <input type="checkbox"/> aus anderer Ursache: _____                        |

**Sekundärmalignom** ja     nein

falls ja,

Datum (TT.MM.JJJJ) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Art

 Leukämie/Lymphom solider Tumor

Details \_\_\_\_\_

**Bemerkungen:**

Stempel der Klinik

Datum

Angaben durch

Unterschrift

Bitte Kopien aller relevanten Arztbriefe, OP-Berichte und Histologien beifügen.

\* Bitte für jedes neue Rezidiv einen separaten Rezidivbogen (Appendix B 4) ausfüllen. DANKE!

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.04.**

**Berichtsbogen für schwerwiegende  
unerwünschte Ereignisse  
(SAE Meldung)**

# Appendix B.04.04.01.

## SERIOUS ADVERSE EVENT FORM

PLEASE TYPE OR PRINT LEGIBLY USING BLACK BALL-POINT PEN AND COMPLETE ALL INFORMATION					
<b>PATIENT INFORMATION</b>					
UNIQUE PATIENT No.	SEX	WEIGHT	BODY SURFACE AREA	BIRTH DATE (DY/MON/YEAR)	For Safety Desk Use only Event No.
	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kg	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>REPORT INFORMATION</b>					
<input type="checkbox"/> INITIAL REPORT <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP REPORT <input type="checkbox"/> FINAL REPORT	SOURCE OF REPORT: <input type="checkbox"/> COSS <input type="checkbox"/> EOI/MRC <input type="checkbox"/> SSG <input type="checkbox"/> COG				
	NAME OF INVESTIGATOR:				
	INSTITUTION:  E-MAIL:	TELEPHONE:  FAX:			
<b>TRIAL INFORMATION</b>					
Preoperative Chemotherapy <input type="checkbox"/> MAP Good Response Patient <input type="checkbox"/> Poor Response Patient <input type="checkbox"/> MAP <input type="checkbox"/> MAP <input type="checkbox"/> MAP Ifn <input type="checkbox"/> MAPIE Chemotherapy given as in protocol <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes if NO specify (dose modifications) _____  _____ _____ _____	Primary Site of Disease ..... Sites of Metastases ..... Start date of first cycle ..... (DY/MON/YEAR) Day 1 of last chemotherapy cycle prior to SAE ..... (DY/MON/YEAR) Specify chemotherapy given at time of SAE: <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> Ifn				
<b>SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE) DETAILS</b>					
<b>SAE:</b> Diagnosis (if possible) include / ATTACH details of signs, symptoms and abnormal laboratory findings.  _____ _____ _____ _____ _____					Onset Date (DY/MON/YEAR)  _____  Date of Resolution (DY/MON/YEAR)  _____  Date of DEATH (if applicable) (DY/MON/YEAR)  _____
<b>ASSESSMENT OF SERIOUSNESS</b>					
<b>SERIOUS OR REPORTABLE REASON:</b> <input type="checkbox"/> Results in death <input type="checkbox"/> Is life-threatening (at IMMEDIATE risk of death) <input type="checkbox"/> Requires inpatient hospitalization/ or prolongation <input type="checkbox"/> Results in persistent of significant disability/incapacity <input type="checkbox"/> Is a congenital anomaly/birth defect <input type="checkbox"/> Other medically important condition	<b>SEVERITY: CTCAE AE v 3.0:</b> <input type="checkbox"/> CTCAE grade 1 (Mild AE) <input type="checkbox"/> CTCAE grade 2 (Moderate AE) <input type="checkbox"/> CTCAE grade 3 (Severe AE) <input type="checkbox"/> CTCAE grade 4 (Life-threatening or disabling AE) <input type="checkbox"/> CTCAE grade 5 (death related to AE)				

# Appendix B.04.04.01.

## SERIOUS ADVERSE EVENT FORM

PLEASE TYPE OR PRINT LEGIBLY USING BLACK BALL-POINT PEN AND COMPLETE ALL INFORMATION

<b>PATIENT INFORMATION</b>		
PATIENT ID NO	BIRTH DATE. (DY/MON/YEAR)	E.I.S.D. No.
<b>ASSESSMENT of CAUSALITY</b>		
Is SAE related to EURAMOS chemotherapy ? <input type="checkbox"/> definitely <input type="checkbox"/> probably <input type="checkbox"/> possibly <input type="checkbox"/> unlikely <input type="checkbox"/> unrelated		
<input type="checkbox"/> SAE related to SUPPORTIVE/concomitant therapy <input type="checkbox"/> SAE related to radiotherapy		
<input type="checkbox"/> SAE related to surgery <input type="checkbox"/> SAE related to medical history or pre-existing condition		
<b>Specify medication that may have contributed to the event</b>		<b>Specify other contributing causes : relevant medical history or pre-existing/concurrent conditions</b>
<b>Treatment required</b>		<b>Action taken</b>
<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Symptomatic <input type="checkbox"/> Supportive <input type="checkbox"/> Intensive Care Specify: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>		<input type="checkbox"/> None/Dose not changed <input type="checkbox"/> Drug withdrawn <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Dose increased <input type="checkbox"/> Treatment delayed <input type="checkbox"/> Treatment reduced and delayed <input type="checkbox"/> Treatment temporarily discontinued <input type="checkbox"/> Treatment permanently discontinued
		<input type="checkbox"/> recovered/resolved <input type="checkbox"/> recovering/resolving <input type="checkbox"/> not recovered/not resolved <input type="checkbox"/> recovered/resolved with sequelae <input type="checkbox"/> fatal <input type="checkbox"/> unknown if fatal outcome: specify cause of death <hr/> <hr/>
		<input type="checkbox"/> Autopsy report available / attached
<b>SIGNATURES</b>		
<b>PREPARED BY (RESPONSIBLE PHYSICIAN, STUDY NURSE)</b>		
Signature      Name (Please Print)      Date (DY/MON/YEAR)		
<b>INVESTIGATOR'S SIGNATURE – (required if not the preparer)</b> <hr/>		
Signature      Name (Please Print)      Date (DY/MON/YEAR)		
<b>FAX WITHIN 24 HOURS TO THE EURAMOS INTERGROUP SAFETY DESK</b> <b>FAX NO. + 49 251 83 5 7112</b>		

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.04.05.**

**Fragebögen zur Erfassung  
der Lebensqualität**

Klinik:

Patient:

Erhebungszeitpunkt:  E

Pat.-Nr. wird von der Studienleitung vergeben

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern  
und Jugendlichen mit Osteosarkom**

**FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG DER  
LEBENSQUALITÄT  
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN  
VON 8-18 JAHREN  
PATIENTENFRAGEBOGEN**

**COSS/EURAMOS-1**

Projektzentrale Lebensqualität: Frau Dr. G. Calaminus  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
e-mail: [pedqol@uni-duesseldorf.de](mailto:pedqol@uni-duesseldorf.de)  
Tel.: 0211-811 6567/6596  
Fax: 0211-811 6206

**Der Fragebogen darf nur im Zusammenhang mit dem o.g. Projekt eingesetzt werden!**

Lieber Patient

wir würden gerne herausfinden, wie es Dir im Moment geht und wie Du Dich in der letzten Woche gefühlt hast.

Wir haben Dir vor einiger Zeit schon einmal diese Fragen gestellt. Im Vergleich zur letzten Befragung:

...ist Deine Gesundheit:

sehr viel schlechter geworden	viel schlechter geworden	etwas schlechter geworden	gleich geblieben	etwas besser geworden	viel besser geworden	sehr viel besser geworden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

...geht es Dir:

sehr viel schlechter	viel schlechter	etwas schlechter	gleich	etwas besser	viel besser	sehr viel besser
<input type="radio"/>						

Hallo, \_\_\_\_\_  
(trage hier Deinen Vor- und Nachnamen ein)

wir würden gerne herausfinden, wie es Dir im Moment geht und wie Du Dich in der letzten Woche gefühlt hast.

Danke, daß Du uns helfen willst, das herauszufinden und die folgenden Sätze beantwortest.

- ☺ Lies zunächst die Sätze in Ruhe und sorgfältig durch.
  - ☺ Überlege wie Du Dich fühlst und wie es Dir in der letzten Woche ging.
  - ☺ Kreuze bei jedem Satz die Antwort an, die am besten zu Dir paßt.
  - ☺ Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.
- 

Und nun ein paar allgemeine Fragen.....

Heute ist der \_\_\_\_\_ .

Ich bin \_\_\_\_\_ Jahre alt.

Ich bin ein Mädchen  Junge .

Hast Du Geschwister?    Nein     Ja     Wenn ja, wieviele? \_\_\_\_\_

In was für eine Schule gehst Du?

Grundschule     Gymnasium     Gesamtschule   
Realschule     Hauptschule     Sonderschule

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

...konnte ich mit meinen Freunden beim Sport mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich beim Spielen und beim Sport lieber zugesehen als mitgespielt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich stark gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich fit genug, um nach der Schule mit meinen Freunden zu spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... fühlte ich mich zu schwach um zu spielen oder zum Sport zu gehen, obwohl ich das gerne getan hätte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte ich ohne Schwierigkeiten Treppen - steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte ich Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...bin ich nachts aufgewacht, weil ich Schmerzen hatte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich schlapp und lustlos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich alleine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich ärgerlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich glücklich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hatte ich Angst krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...bin ich nachts aufgewacht, weil ich schlecht geträumt habe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

... war ich gut drauf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte ich mich in Gruppen von Gleich - altrigen ausgeschlossen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich lieber was alleine gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit meinen Freunden über das reden, was mir wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben meine Eltern viel Wirbel um mich gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich meinen Eltern Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich meiner Familie Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich mit meinen Eltern gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit meinen Eltern über das reden, was mir wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es mir leicht neue Dinge zu lernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es mir schwer, mich zu konzentrieren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich genauso schlau wie alle Anderen aus der Klasse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mir Sachen gut merken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...brauchte ich sehr lange, um meine Schul - arbeiten zu machen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© revised version February 2000 by G. CALAMINUS for the working group

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

...war ich stolz auf mich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich mit Gleichaltrigen mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich erreichen, was ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich Dinge selbst entscheiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte ich alles machen, was ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...durfte ich alleine weggehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...habe ich mich auf die Zukunft gefreut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben mich meine Eltern wie ein kleines Kind behandelt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich zufrieden mit meinem Leben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war ich zufrieden mit meiner Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© revised version February 2000 by G. CALAMINUS for the working group

Zum Schluß möchten wir Dich bitten, die folgenden allgemeinen Sätze zu beantworten:

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

Ich bin anders als meine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meiner Größe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Gewicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Gesicht und meinem Haar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin zufrieden mit meinem Aussehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere mögen mein Aussehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere finden, daß ich ungewöhnlich aussehe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich habe es leicht, Freunde zu finden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich bin beliebt bei meinen Freunden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Ich fühle, daß ich anders bin als meine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© revised version February 2000 by G. CALAMINUS for the working group

Vielen Dank für Deine Mitarbeit !

0



Klinik:

Patient:

Erhebungszeitpunkt:  E

Pat.-Nr. wird von der Studienleitung vergeben

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern  
und Jugendlichen mit Osteosarkom**

**FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG DER  
LEBENSQUALITÄT  
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN  
VON 8-18 JAHREN  
ELTERNFRAGEBOGEN**

**COSS/EURAMOS-1**

Projektzentrale Lebensqualität: Frau Dr. G. Calaminus  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
e-mail: [pedqol@uni-duesseldorf.de](mailto:pedqol@uni-duesseldorf.de)  
Tel.: 0211-811 6567/6596  
Fax: 0211-811 6206

**Der Fragebogen darf nur im Zusammenhang mit dem o.g. Projekt eingesetzt werden!**

Liebe Eltern

wir würden gerne herausfinden, wie es Ihrem Kind im Moment geht und wie es sich Ihrer Meinung nach in der letzten Woche gefühlt hat.

Wir haben Ihnen vor einiger Zeit schon einmal diese Fragen gestellt. Im Vergleich zur letzten Befragung:

...ist die Gesundheit meines Kindes:

sehr viel schlechter geworden	viel schlechter geworden	etwas schlechter geworden	gleich geblieben	etwas besser geworden	viel besser geworden	sehr viel besser geworden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

...geht es meinem Kind:

sehr viel schlechter	viel schlechter	etwas schlechter	gleich	etwas besser	viel besser	sehr viel besser
<input type="radio"/>						

Liebe Eltern

wir würden gerne herausfinden, wie es Ihrem Kind im Moment geht und wie es sich Ihrer Meinung nach in der letzten Woche gefühlt hat.

Herzlichen Dank, daß Sie uns helfen wollen, dieses herauszufinden und die folgenden Sätze beantworten.

- ☺ Lesen Sie zunächst die Sätze in Ruhe und sorgfältig durch.
  - ☺ Überlegen Sie, wie Ihr Kind sich gefühlt hat und wie es ihm in der letzten Woche ging.
  - ☺ Kreuzen Sie bei jedem Satz die Antwort an, die am besten zu ihm paßt.
  - ☺ Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.
- 

Und nun ein paar allgemeine Fragen.....

Heute ist der \_\_\_\_\_ .

Mein Kind ist \_\_\_ Jahre alt.

Es ist ein Mädchen  Junge .

Hat es Geschwister?      Nein     Ja     Wenn ja, wieviele? \_\_\_\_\_

In was für eine Schule geht Ihr Kind?

Grundschule <input type="checkbox"/>	Gymnasium <input type="checkbox"/>	Gesamtschule <input type="checkbox"/>
Realschule <input type="checkbox"/>	Hauptschule <input type="checkbox"/>	Sonderschule <input type="checkbox"/>

In der letzten Woche.....

	Nie	selten	häufig	immer
--	-----	--------	--------	-------

...konnte mein Kind mit seinen Freunden beim Sport mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat mein Kind beim Spielen und beim Sport lieber zugesehen als mitgespielt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat sich mein Kind stark gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte sich mein Kind fit genug, um nach der Schule mit seinen Freunden zu spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... fühlte mein Kind sich zu schwach um zu spielen oder zum Sport zu gehen, obwohl es das gerne getan hätte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte mein Kind ohne Schwierigkeiten Treppensteigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...ist mein Kind nachts aufgewacht, weil es Schmerzen hatte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte mein Kind sich schlapp und lustlos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte mein Kind sich alleine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war mein Kind ärgerlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte mein Kind sich glücklich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hatte mein Kind Angst krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...ist mein Kind nachts aufgewacht, weil es schlecht geträumt hatte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat mein Kind viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© version November 2000 by G. CALAMINUS for the working group

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

... war mein Kind gut drauf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fühlte mein Kind sich in Gruppen von Gleichaltrigen ausgeschlossen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat mein Kind lieber was alleine gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat sich mein Kind mit seinen Freunden gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind mit seinen Freunden über das reden, was ihm wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben wir viel Wirbel um unser Kind gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat unser Kind uns (Eltern) Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat unser Kind unserer Familie Kummer gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben wir uns mit unserem Kind gut verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte unser Kind mit uns (Eltern) über das reden, was ihm wirklich Sorgen machte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es meinem Kind leicht neue Dinge zu lernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...fiel es meinem Kind schwer, sich zu konzentrieren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war mein Kind genauso schlau wie alle Anderen aus der Klasse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind sich Sachen gut merken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...brauchte mein Kind sehr lange, um seine Schularbeiten zu machen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© version November 2000 by G. CALAMINUS for the working group

In der letzten Woche.....

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

...war mein Kind stolz auf sich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind mit Gleichaltrigen mithalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind erreichen, was es wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind Dinge selbst entscheiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...konnte mein Kind alles machen, was es wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...durfte mein Kind alleine weggehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...hat sich mein Kind auf die Zukunft gefreut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...haben wir (die Eltern) unser Kind wie ein kleines Kind behandelt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war mein Kind zufrieden mit seinem Leben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...war mein Kind zufrieden mit seiner Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© version November 2000 by G. CALAMINUS for the working group

Zum Schluß möchten wir Sie bitten, die folgenden allgemeine Sätze zu beantworten:

Nie	selten	häufig	immer
-----	--------	--------	-------

Mein Kind ist anders als seine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind ist zufrieden mit seiner Größe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind ist zufrieden mit seinem Gewicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind ist zufrieden mit seinem Gesicht und seinem Haar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind ist zufrieden mit seinem Aussehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere mögen das Aussehen meines Kindes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Andere finden, daß mein Kind ungewöhnlich aussieht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind hat es leicht, Freunde zu finden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind ist beliebt bei seinen Freunden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Mein Kind merkt, daß es anders ist als seine Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

PEDIATRIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PEDQOL) german

© version November 2000 by G. CALAMINUS for the working group

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !



# **Erhebungsbogen zur Lebenssituation bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

## **COSS/EURAMOS-1**

**Bitte durch die Eltern ausfüllen lassen!**

Projektlzentrale Lebensqualität: Frau Dr. G. Calaminus  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
e-mail: [pedqol@uni-duesseldorf.de](mailto:pedqol@uni-duesseldorf.de)  
Tel.: 0211-811 9108/6567  
Fax: 0211-811 6206

**Der Fragebogen darf nur im Zusammenhang mit dem o.g. Projekt eingesetzt werden!**

**Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffende Antwort an und machen Sie gegebenenfalls Anmerkungen direkt im Text. Zur Angabe nicht abgefragter Informationen oder Anregungen die Sie für wichtig erachten, steht Ihnen am Ende des Bogens zusätzlicher Platz zur Verfügung.**

**Hinweis:** Vor oder hinter den Kästchen, die Sie ankreuzen, um Ihre jeweils zutreffende Antwort zu markieren, finden Sie Ziffern von 1-9. Diese Ziffern haben für Sie *keinerlei Bedeutung*, sondern dienen uns als Hilfe bei der Auswertung.

Name des Patienten:	Geburtsdatum:	
	Tag Monat Jahr	
Geschlecht:	1 <input type="checkbox"/> männl.      2 <input type="checkbox"/> weibl.	aktueller Datum:
		Tag Monat Jahr
Beziehung der ausfüllenden Person zum Patienten?	1 <input type="checkbox"/> Mutter	2 <input type="checkbox"/> Vater
<input type="checkbox"/> Andere (welche?):		

## Allgemeine Informationen

Erhält Ihr Kind unterstützende Therapieformen?		
1 <input type="checkbox"/> Psychotherapie	2 <input type="checkbox"/> Physiotherapie/Krankengymnastik	
3 <input type="checkbox"/> Andere (welche?):		
Raucht Ihr Kind?	1 <input type="checkbox"/> ja	2 <input type="checkbox"/> nein
Wenn „ja“ wieviel raucht es pro Tag? ca. ....Zigaretten/Tag;    ca. ....Zigarren/Tag;    ca. ....Pfeifen/Tag		
Wieviel „Einheiten“ Alkohol trinkt Ihr Kind ca. (z.B.: 1 Einheit = 1 Glas Bier oder 1 „Pin“ Schnaps oder 1 Glas Wein): 1 <input type="checkbox"/> keinen Alkohol      _____ Einheiten/Woche		

## Familie

Lebt Ihr Kind bei Ihnen zu Hause?	1 <input type="checkbox"/> ja	2 <input type="checkbox"/> nein	
Wieviele Geschwisterkinder hat der Patient?			
Familienstand der Eltern:	1 <input type="checkbox"/> verheirated	2 <input type="checkbox"/> eheähnliche Gemeinschaft	3 <input type="checkbox"/> geschieden
	4 <input type="checkbox"/> alleinerziehende(r) Mutter/Vater		

## Psychosoziale Informationen

**Welche der folgenden Einrichtungen besucht Ihr Kind :**

- |   |  |  |
|---|--|--|
| 1 <input type="checkbox"/> Kindergarten                   | 2 <input type="checkbox"/> Grundschule   | 3 <input type="checkbox"/> Hauptschule |
| 4 <input type="checkbox"/> Realschule                     | 5 <input type="checkbox"/> Gesamtschule  | 6 <input type="checkbox"/> Gymnasium   |
| 7 <input type="checkbox"/> Sonderschule                   | 8 <input type="checkbox"/> andere: _____ |  |
| 9 <input type="checkbox"/> Keine (bitte erläutern): _____ |  |  |

**Mußte Ihr Kind aufgrund der Erkrankung:** - eine Klasse wiederholen? 1  Ja 2  Nein  
- die Schulform wechseln? 1  Ja 2  Nein  
(z.B. Wechsel vom Gymnasium auf die Realschule)

**Hat Ihr Kind gezielten Förderunterricht erhalten?** 1  ja 2  nein

Wenn "ja" welchen: \_\_\_\_\_

**Welchen Abschluß hat Ihr Kind ?** 1  Hauptschulabschluß 2  Realschulabschluß  
3  Fachabitur 4  Abitur 5  Keinen Schulabschluß

**Wenn Ihr Kind die Schule abgeschlossen hat:**

Hat es einen Job/bzw. Ausbildungsplatz? 1  ja 2  nein

wenn "nein" bitte Grund angeben: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Hat Ihr Kind Hobbys:**  ja  nein wenn "ja" welche?: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen:**

Hat Ihr Kind einen festen Freund/Freundin:  ja  nein

**Platz für zusätzliche Anmerkungen/ Informationen/ Kritik:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Hilfe !

**Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität  
bei Erwachsenen über 18 Jahren  
Patientenfragebogen**

**COSS/EURAMOS 1**

**Bitte durch die Patientin/ den Patienten  
ausfüllen lassen!**



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke ausser Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

**Während der letzten Woche:**

**Überhaupt**  
nicht    Wenig    Mässig    Sehr

16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht				ausgezeichnet		

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht				ausgezeichnet		

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.05.**  
**Interferon**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.05.01. Request for Delivery of Clinical Supplies to Study Site**

**To Company / Central Pharmacy:**

**Date:**

(DD/MM/YY)

**FAX No:**

**EURAMOS 1:** A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy.

**STUDY MEDICATION: Peginterferon alpha-2b (PegIntron)**

**LOT NUMBER:**

**Unique Patient No:**

**Randomization No:**

**Investigator Name:**

**Mailing Address:**

**Country:**

**Tel. No:**

**Fax:**

**E-Mail:**

**Request for Delivery of PegIntron (50 or 100 µg) to Study Site**

**Specify :**

**Signature of Investigator**

**Date**

**Reply of Company/Central Pharmacy to Site**

**To Site :**

**Date:**

**FAX No:**

**Please be informed that the study medication should arrive at the study site by**

**Date:**

**Authorization for Delivery**

**Date**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS-1)  
**Appendix B.05.02.**

# **Inventarverzeichnis (Drug Accountability Form)**

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.05.03.**

**Pegltron**  
**Zusammenfassung der Merkmale**

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Pegltron 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor  
 Pegltron 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor  
 Pegltron 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor  
 Pegltron 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor  
 Pegltron 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder vorgefüllte Injektor von Pegltron 50 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b (Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol) als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 50 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von Pegltron 80 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b (Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol) als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 80 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von Pegltron 100 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b (Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol) als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 100 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von Pegltron 120 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b (Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol) als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 120 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von Pegltron 150 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b (Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol) als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Pegltron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompenstation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe 4.4).

Die beste Art, Pegltron bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Diese Kombination ist sowohl bei naiven Patienten als auch bei Patienten indiziert, die zuvor auf eine Interferon alpha-Monotherapie angesprochen haben (mit einer Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), die aber später einen Rückfall erlitten haben.

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich Pegltron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Pegltron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

**Zu verabreichende Dosierung**

Pegltron ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Die verabreichte Dosis hängt davon ab, ob es in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie angewendet wird.

**Kombinationstherapie**

Pegltron 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg Pegltron, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, den entsprechenden Injektor-Stärke/Stärke der Durchstechflaschen, zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Siehe Tabelle 1

**Dauer der Behandlung**

**Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen:** Bei Patienten, die in Woche 12 kein virologisches Ansprechen

**Tabelle 1** Dosierungsschema für die Kombinationsbehandlung

Körpergewicht (kg)	Pegltron		Ribavirin Kapseln	
	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40–50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51–64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65–75	100	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
76–85	120	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
> 85	150	0,5	1.200	6 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: 2 morgens, 2 abends

<sup>b</sup>: 2 morgens, 3 abends

<sup>c</sup>: 3 morgens, 3 abends

**Tabelle 2** Dosierungsschema für die Monotherapie

Körpergewicht (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)
30–35	50*	0,15	50	0,3
36–45	50*	0,2	50	0,4
46–56	50*	0,25	50	0,5
57–72	50	0,3	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
> 106**	80	0,4	120	0,5

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

\*\* Für Patienten > 120 kg, 80 µg/0,5 ml Durchstechflaschen benutzen

# Pegltron vorgefüllter Injektor

## Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

**Tabelle 2a** Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie (mit Ribavirin)

Laborwerte	Nur die Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag* reduzieren, wenn:	Nur Pegltron auf die Hälfte reduzieren, wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:
Hämoglobin	<10 g/dl	—	<8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme des Hämoglobins ≥2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)	<12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis	
Leukozyten	—	<1,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<1,0 × 10 <sup>9</sup> /l
Neutrophile Granulozyten	—	<0,75 × 10 <sup>9</sup> /l	<0,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozyten	—	<50 × 10 <sup>9</sup> /l	<25 × 10 <sup>9</sup> /l
Direktes Bilirubin	—	—	2,5 × ONG**
Indirektes Bilirubin	>5 mg/dl	—	>4 mg/dl (über >4 Wochen)
Kreatinin	—	—	>2,0 mg/dl
GPT/GOT (ALT/AST)	—	—	2 × Ausgangswert und >10 × ONG**

\* Patienten, deren Dosis an Ribavirin auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Kapsel morgens und zwei 200 mg-Kapseln abends.

\*\* Obere Normgrenze

**Tabelle 2b** Reduzierte Pegltron Dosierung für die Kombinationstherapie

Körpergewicht (kg)	Angestrebte reduzierte Dosis (µg)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Abgegebene Menge (µg)
<40	25	50*	0,25	25
40–50	32	50	0,3	30
51–64	40	50	0,4	40
65–75	50	50	0,5	50
76–85	60	80	0,4	64
>85	75	100	0,4	80

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

**Tabelle 3** Dosierungsschemata und Anzahl der Patienten

Behandlung	Posierungsschemata	Anzahl der Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden
Pegltron + Ribavirin	Pegltron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (>10,6 mg/kg/Tag)	188
Interferon alfa-2b + Ribavirin	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)	505
Pegltron-Monotherapie	Pegltron (0,5 Mikrogramm/kg/Woche)	315
	Pegltron (1,0 Mikrogramm/kg/Woche)	297
	Pegltron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche)	304

zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, daß diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (negativer Vorhersagewert 100 % bei der Kombinationstherapie, 98 % bei der Monotherapie). Das virologische Ansprechen ist definiert als Abnahme von mindestens dem 2-fachen Logarithmus oder Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei der Kombinationstherapie erreichten alle Patienten mit Genotyp 2 oder 3 ein virologisches Ansprechen in Woche 12 (**siehe auch 5.1**).

• **Genotyp 1:** Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d. h. Gesamt-dauer 1 Jahr).

• **Genotype 2 oder 3:** Es wird empfohlen, daß die Patienten mindestens 6 Monate behandelt werden. Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z. B. Alter >40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke).

## Pegltron-Monotherapie

In der Monotherapie beträgt das Pegltron-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 Mikrogramm/kg/Woche.

Die niedrigste verfügbare Stärke der Durchstechflaschen bzw. des Injektors beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/Woche, eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken der Durchstechflaschen verwendet werden.  
siehe Tabelle 2

## Dauer der Behandlung:

Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d. h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z. B. Alter >40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke).

## Posierungssänderung für alle Patienten

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Pegltron-Monotherapie-Behandlung oder während der Behandlung mit Pegltron in Kombination mit Ribavirin auf, ist die Dosierung von jedem Produkt entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.  
Siehe Tabelle 2a

Eine Dosisreduktion von Pegltron kann entweder durch eine Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden.

## Richtlinien für die Dosisreduktion der Pegltron Monotherapie

Richtlinien zur Dosierungsänderung für Patienten, die eine Pegltron Monotherapie er-

halten, werden in *Tabelle 3a* wiedergegeben.

**Tabelle 3a** Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Pegltron-Monotherapie

Laborwerte	Pegltron auf die Hälfte reduzieren, wenn:	Pegltron absetzen, wenn:
Neutrophilenzahl	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$
Thrombozytenzahl	$<50 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$

Eine Dosisreduktion für Patienten, die eine Pegltron Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, muss durch eine Halbierung der verordneten Menge erreicht werden. Gegebenenfalls müssen die Durchstechflaschen mit einer Stärke von 50 µg/0,5 ml verwendet werden, da der Injektor nur ein Minimum-Volumen von 0,3 ml abgeben kann.

Für Patienten, die eine Pegltron Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in *Tabelle 3b* gezeigt wird.

#### Besondere Behandlungsgruppen

##### Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:

Die Clearance von Pegltron ist bei Patienten mit signifikanter Nierenfunktionsstörung vermindert. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/Minute dürfen nicht mit Pegltron behandelt werden (siehe 5.2). Es wird empfohlen, Patienten mit einer geringen Nierenfunktionsstörung eng zu überwachen und ihre wöchentliche Dosis an Pegltron zu reduzieren, wenn es medizinisch angemessen ist.

##### Anwendung bei Leberfunktionsstörungen:

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Pegltron-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf Pegltron bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

##### Anwendung in der Geriatrie

( $\geq 65$  Jahre):

Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Pegltron. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen an Pegltron behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, daß eine Anpassung der Pegltron-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe 5.2).

##### Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:

Die Anwendung von Pegltron wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da zu dieser Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil, irgendinem Interferon oder einem der Hilfsstoffe;
- Schwangerschaft;

**Tabelle 3b** Reduzierte Pegltron Dosierung für die 1,0 µg/kg Monotherapie

Körpergewicht (kg)	Angestrebte reduzierte Dosis (µg)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Abgegebene Menge (µg)
30–35	15	50*	0,15	15
36–45	20	50*	0,20	20
46–56	25	50*	0,25	25
57–72	32	50	0,3	30
73–89	40	50	0,4	40
90–106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

\* Durchstechflaschen müssen verwendet werden. Das Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

- Stillende Mütter;
- Vorbestehende, schwere psychiatrische Zustände, insbesondere schwere Depressionen, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen, einschließlich Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/Minute;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen läßt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen vor zu Pegltron in Kombination mit Ribavirin an Patienten, die nach einer Behandlung mit Interferon alpha + Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.

In den klinischen Studien zur Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d. h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein.

Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

#### Akute Überempfindlichkeitsreaktionen:

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit Pegltron auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### Kardiovaskuläres System:

Wie bei Interferon alfa-2b müssen Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine Pegltron-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, daß bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Pegltron-Therapie zwingen.

#### Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während einer Pegltron-Behandlung bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alpha-Interferon beobachtet worden. Bei Patienten, die psychiatrische oder zentralnervöse Störungen, einschließlich klinische Depression, entwickeln, wird empfohlen, den Patienten aufgrund der potentiellen Ernsthaftigkeit dieser Nebenwirkungen eng zu überwachen. Halten die Symptome an oder verschlimmern sie sich, ist die Pegltron-Therapie abzubrechen.

#### Leberfunktion:

Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit Pegltron bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompenstation hinweisen könnte.

#### Fieber:

Während Fieber, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

# Pegltron vorgefüllter Injektor

**Tabelle 4** In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$  der Patienten aus der Pegltron + Ribavirin-Gruppe)

	Pegltron + Ribavirin	Interferon alfa-2b + Ribavirin	Pegltron-Monotherapie
<b>Beschwerden an der Injektionsstelle</b>			
Entzündung an der Injektionsstelle	20 %	17 %	39–44 %
Veränderungen an der Injektionsstelle	54 %	36 %	7–9 %
<b>Körpersystem als Ganzes</b>			
Kopfschmerzen	58 %	57 %	57–63 %
Ermüdung	56 %	59 %	43 %
Schüttelfrost	42 %	40 %	33–43 %
Fieber	39 %	32 %	29–43 %
Grippeartige Symptome	21 %	23 %	18–25 %
Asthenie	28 %	17 %	12–14 %
Gewichtsabnahme	30 %	19 %	8–18 %
<b>Gastrointestinaltrakt</b>			
Übelkeit	43 %	31 %	20–23 %
Anorexie	35 %	26 %	10–25 %
Diarrhoe	20 %	13 %	14–17 %
Abdominalschmerzen	12 %	9 %	11 %
Erbrechen	16 %	10 %	4–7 %
<b>Muskel- und Skelettsystem</b>			
Myalgie	49 %	49 %	46–60 %
Arthralgie	31 %	26 %	23–28 %
Muskel-/Skelettschmerzen	15 %	11 %	11–13 %
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Depression	34 %	32 %	26 %
Reizbarkeit	32 %	34 %	19 %
Schlaflosigkeit	37 %	41 %	16–19 %
Angst	14 %	14 %	8 %
Konzentrationsschwäche	18 %	21 %	9–10 %
Gefühlsschwankungen	11 %	10 %	5 %
<b>Atemtrakt</b>			
Pharyngitis	10 %	7 %	3 %
Husten	14 %	11 %	4 %
Dyspnoe	26 %	22 %	5 %
<b>Haut und Anhangsgebilde</b>			
Alopezie	45 %	32 %	20–34 %
Pruritus	27 %	27 %	7–9 %
Hauttrockenheit	23 %	21 %	6–9 %
Ausschlag	21 %	21 %	5–7 %
<b>Andere</b>			
Schwindel	17 %	16 %	7–12 %
Virusinfektion	10 %	5 %	4–5 %
Mundtrockenheit	10 %	8 %	4–8 %

#### Hydratation:

Eine angemessene Hydratation muß bei Patienten sichergestellt sein, die eine Pegltron-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alpha-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitseratz kann notwendig sein.

#### Lungenveränderungen:

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alpha behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alpha abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alpha-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### Autoimmunerkrankung:

Während der Behandlung mit alpha-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch **4.4 Schildrüsenveränderungen** und **4.8**).

#### Veränderungen am Auge:

In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluß der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alpha-Interferonen beobachtet (siehe **4.8**). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderungen einherzugehen.

derung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Pegltron-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Pegltron-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernnde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### Schildrüsenveränderungen:

Gelegentlich kam es bei Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alpha behandelt wurden, zu Schildrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Pegltron unter der Bedingung fortgesetzt werden, daß man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht.

#### Metabolische Störungen:

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

#### HCV/HIV-Coinfektion

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Pegltron und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation).

Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittenener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alpha Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### Sonstige:

Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alpha berichtet wurde, wird die Anwendung von Pegltron bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

#### Labortests:

Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der Pegltron-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrophilenzahl  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH-Spiegel muß innerhalb des Normbereichs liegen

**Tabelle 5** Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien berichtet wurde (1% – < 10 % der Patienten, die mit Pegltron + Ribavirin, oder Pegltron-Monotherapie behandelt wurden)

Körpersystem	5–10 %	1–< 5 %
Körpersystem als Ganzes	Brustschmerzen, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Unwohlsein	Erythem, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hautrötung, Durst, Herpes simplex, Ödeme im Gesicht oder periphere Ödeme, Dehydratation
Herz-Kreislauf-System		Tachykardie, Palpitation, Hypotonie, Hypertonie, Synkope
Zentrales/peripheres Nervensystem	Parästhesie	Hypoästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, verminderte Libido, Verwirrtheit, Tremor, Schwindel, Migräne, Tinnitus, vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Ataxie, Neuralgie
Endokrinologisches System	Hypothyreoidismus	Hyperthyreoidismus, Amenorrhoe, Prostatitis, Hyperurikämie, Hypokalzämie
Gastrointestinales System	Dyspepsie	Verstopfung, Geschmacksanomalie, konsistenzverminderter Stuhl, Stomatitis, ulzerative Stomatitis, Zahnfleischbluten, Glossitis, Flatulenz, Hämorrhoiden, gastroösophagealer Reflux, Hepatomegalie, Bilirubinämie, Gingivitis
Hämatologisches System	Anämie, Leukopenie	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Muskel-Skelett System		Arthritis
Augen		verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Psyche	Agitiertheit, Nervosität	aggressives Verhalten, Somnolenz, Verhaltensstörungen, Apathie, gesteigerter Appetit, Schlafstörungen, atypische Träume
Fortpflanzungsorgane	Menstruationsstörungen, Menorrhagie	Ovarialstörungen, Vaginalstörungen, sexuelle Fehlfunktion (nicht spezifiziert), Impotenz, Schmerzen in der Brust
Atemtrakt		Reizhusten, Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis, Störungen beim Atmen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Dysphonie, Nasenbluten
Immunsystem		Otitis media, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen
Haut und Anhangsgebilde	vermehrtes Schwitzen	Erythemaartiger Hautausschlag, Ekzem, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, abnormale Haarstruktur, Akne, Dermatitis, Furunkulose, Nagelveränderungen, Psoriasis, Urtikaria
Harntrakt		Miktionshäufigkeit, abnormaler Harn

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wenn klinisch indiziert.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse einer Einmal-dosis-Studie mit Pegltron zeigten keine Auswirkung auf die Aktivität von Cytochrom (CY) P1A2, CYP2C8/9, CYP2D6 und das in der Leber vorkommende CYP3A4 sowie auf die N-Acetyltransferase. Zu Vorsicht ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu raten, da die Verwendung anderer Formen von Interferon-alpha zu einer 50%igen Reduzierung der Clearance führt und damit zu einer Verdopplung der Plasma-Konzentrationen von Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pegltron und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Interferon alfa-2b an schwangeren Frauen vor. Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. Pegltron wird diese Wirkung ebenfalls haben. Pegltron darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe 5.3).

Pegltron darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während des Behandlungszeitraumes anwenden.

#### Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch sezerniert werden. Aufgrund des Nebenwirkungspotentials für gestillte Säuglinge ist vor Beginn der Behandlung abzustellen.

Ribavirin ist teratogen und embryozid und darf daher bei Schwangeren nicht angewendet werden (siehe Ribavirin-Fachinformation, 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pegltron Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Pegltron wurde aus Daten von zwei klinischen Studien ermittelt: Eine mit Pegltron als Monotherapie, die andere mit Pegltron in Kombination mit Ribavirin. In beiden Fällen wurden die Patienten über ein Jahr behandelt.

**Tabelle 3** beschreibt die Dosierungsschemata und die Anzahl an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naïve Patienten) über ein Behandlungsjahr. Aufgrund einer signifikanten Übereinstimmung in der Art der Nebenwirkungen unter Pegltron-Monotherapie, wurden die Patientengruppen in **Tabelle 4** zusammengefaßt, um das Muster der berichteten Nebenwirkungen aus allen Monotherapie-Gruppen aufzuzeigen.

Die meisten Fälle an Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung an Pegltron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit Pegltron oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidabsichten und Suizidversuche ein.

Selten wurde nach der Markteinführung über Psychosen und Halluzinationen berichtet.

Selten wurde im Zusammenhang mit Interferon alfa-2b über Krampfanfälle, Pankreatitis, Arrhythmien, periphere Neuropathien und Diabetes berichtet.

# Peglntron vorgefüllter Injektor

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alpha Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluß der Netzhautarterien- oder -venen, Cotton Wool-Herde, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe 4.4).

Nach der Markteinführung von Peglntron wurde sehr selten über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische, epidermale Nekrose, kardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Sarkoidose oder über eine Verschlimmerung von Sarkoidose und über Nekrose an der Injektionsstelle berichtet.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alpha Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, idiopathischer und thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Vasculitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch 4.4 Autoimmunerkrankungen).

## 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde über Fälle von versehentlicher Überdosierung, die nie mehr als dem Doppelten der verschriebenen Dosis entsprach, berichtet. Es traten keine schwerwiegenden Reaktionen auf. Die Nebenwirkungen vergingen während der fortschreitenden Verabreichung von Peglntron.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Immunstimulanzien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Peginterferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B10.

Peglntron ist ein kovalentes Konjugat des rekombinanten Interferon alfa-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglycol. Das durchschnittliche Molekulargewicht des Moleküls ist annähernd 31.300 Dalton.

#### Interferon alfa-2b

Rekombinantes Interferon alfa-2b wird aus einem Klon von *E. coli* gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

*In vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, daß die biologische Wirkung von Peglntron auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z. B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Tabelle 6 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	Peglntron-Monotherapie				Peglntron + Ribavirin		
Behandlungsregimen Anzahl der Patienten	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 Peglntron 1,5 Mikrogramm/kg  
P 1,0 Peglntron 1,0 Mikrogramm/kg  
P 0,5 Peglntron 0,5 Mikrogramm/kg  
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.  
P 1,5/R Peglntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)  
P 0,5/R Peglntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)  
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

\* p < 0,001 P 1,5 vs. I

\*\* p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 7 Langzeitansprechen bei Peglntron + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Rebetol-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	Alle ≤ 10,6 > 10,6	54 % 50 % 61 %	47 % 41 % 48 %	47 % 27 % 47 %
Genotyp 1	Alle ≤ 10,6 > 10,6	42 % 38 % 48 %	34 % 25 % 34 %	33 % 20 % 34 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	Alle ≤ 10,6 > 10,6	73 % 74 % 71 %	51 % 25 % 52 %	45 % 33 % 45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	Alle ≤ 10,6 > 10,6	30 % 27 % 37 %	27 % 25 % 27 %	29 % 17 % 29 %
Genotyp 2/3	Alle ≤ 10,6 > 10,6	82 % 79 % 88 %	80 % 73 % 80 %	79 % 50 % 80 %

P 1,5/R Peglntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)

P 0,5/R Peglntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, daß dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, daß es in die Stoffwechselvorgänge

der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, daß die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

#### Peglntron

Die Pharmakodynamik von Peglntron wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z. B. Serumneopterin und 2'5'-Oligoadenylylat-synthetase (2'5'-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit Peglntron behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von Peglntron zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozy-

**Tabelle 8** Vorhersagbarkeit von anhaltendem Ansprechen auf Basis des viralen Ansprechens in Woche 12 und Genotyp

Behandlung	Genotyp	Virales Ansprechen in Woche 12	Anhaltendes Ansprechen	negativer Vorhersagewert
Pegltron 1,5 + Ribavirin	Genotyp 1	Ja 75 % (82/110)	71 % (58/82)	—
		Nein 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
	Genotyp 2 und 3	Ja 100 % (56/56)	91 % (51/56)	—
		Nein 0 % (0/56)	0 % (0/0)	100 %

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der Pegltron-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

tenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierten mit der Pegltron-Dosis.

#### Klinische Studien mit Pegltron

Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der Pegltron-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit Pegltron in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 100 Kopien/ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

In der Pegltron-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Pegltron (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und einer 6monatigen Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, daß Pegltron gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (*Tabelle 6*).

In der Pegltron-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- Pegltron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n=511).
- Pegltron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n=514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n=505).

In dieser Studie war die Kombination von Pegltron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (*Tabelle 6*), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (*Tabelle 7*). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechraten 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflußfaktoren für die Ansprechraten sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, daß die Ansprechraten auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit Pegltron oder Interferon

alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die unabhängig vom Genotyp oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (*Tabelle 7*), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

In der Pegltron-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an Pegltron als durch 1,0 Mikrogramm/kg Pegltron einmal wöchentlich oder 3 Mio. I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

#### Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen

Das virologische Ansprechen in Woche 12, definiert als 2-fache, logarithmische Abnahme der Viruslast oder nicht detektierbarer HCV-RNA-Spiegel, hat sich als prognostisches Merkmal für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (siehe *Tabelle 8*)

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pegltron ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von Pegltron ist im Vergleich zu nicht pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. Pegltron hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depolymerisieren. Die biologische Aktivität der pegyierte Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48–72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

Pegltron  $C_{max}$  und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere Pegltron Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/Std·kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimi-

nation scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von Pegltron zu haben.

#### Nierenfunktion:

Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von Pegltron zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen  $C_{max}$ , AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Auf Grundlage dieser Daten wird keine Dosis-Modifikation basierend auf der Kreatinin-Clearance empfohlen. Aufgrund festgestellter intra-individueller Unterschiede bezüglich der Interferon-Pharmakokinetik, wird jedoch empfohlen, daß die Patienten während der Behandlung mit Pegltron eng überwacht werden (siehe 4.2). Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit Pegltron behandelt werden.

#### Leberfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von Pegltron bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

#### Ältere Patienten ≥ 65 Jahre:

Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von Pegltron in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflußt. Die Daten zeigen, daß eine Anpassung der Pegltron-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

#### Patienten unter 18 Jahren:

Spezielle pharmakokinetische Auswertungen wurden bei dieser Patientengruppe nicht durchgeführt. Pegltron ist nur indiziert für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten ab 18 Jahren.

#### Interferon neutralisierende Faktoren:

Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Pegltron in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die Pegltron in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### Pegltron:

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit Pegltron wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. Pegltron wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Pegltron zeigte kein genotoxisches Potential. (Siehe 4.6 zu den für den Menschen relevanten Daten. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch ausgeschie-

# Pegltron vorgefüllter Injektor

den werden. Daher muß vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.)

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus Pegltron durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

#### *Pegltron plus Ribavirin:*

Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte Pegltron keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein auftreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Hilfsstoffe

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat,  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,  
Saccharose,  
Polysorbat 80.

Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia:

Wasser für Injektionszwecke.

Entnehmbares Volumen aus dem Injektor = 0,5 ml. Um eine ausreichende Entnehmbarkeit aus dem Dosierungssystem des Injektors zu gewährleisten, ist auch eine Überfüllung enthalten.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe auch 6.6).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach Zubereitung:

- Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C–8°C gezeigt.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C–8°C sein.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei 2°C–8°C lagern (im Kühlschrank).

Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einem Zwei-Kammer-Zylinder aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Zylinderampulle ist an der einen Seite mit einer, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenkappe versiegelt,

an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

Pegltron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm wird wie folgt angeboten:

- 1 Injektor mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer;
- 4 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer;
- 6 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer;
- 12 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Der vorgefüllte Pegltron-Injektor enthält ein Pulver mit Peginterferon alfa-2b in einer Stärke von 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm zur Einmalanwendung und ein Lösungsmittel zur Auflösung. Jeder Injektor wird mit dem in dem Zwei-Kammer-Zylinder enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von Pegltron zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Injektor einen Überschuß an Lösungsmittel und Pegltron-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an Pegltron-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm/0,5 ml.

Pegltron wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Injektionsnadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Entnehmen Sie den vorgefüllten Pegltron-Injektor vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank, so daß das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell geprüft werden. Bei Verfärbungen ist die Lösung nicht anzuwenden.

Nach der Anwendung sind der vorgefüllte Pegltron-Injektor sowie etwaige nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/131/031–050

### 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Februar 2002

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2003

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.06.**

**Therapiedurchführung**

# **EURAMOS 1**

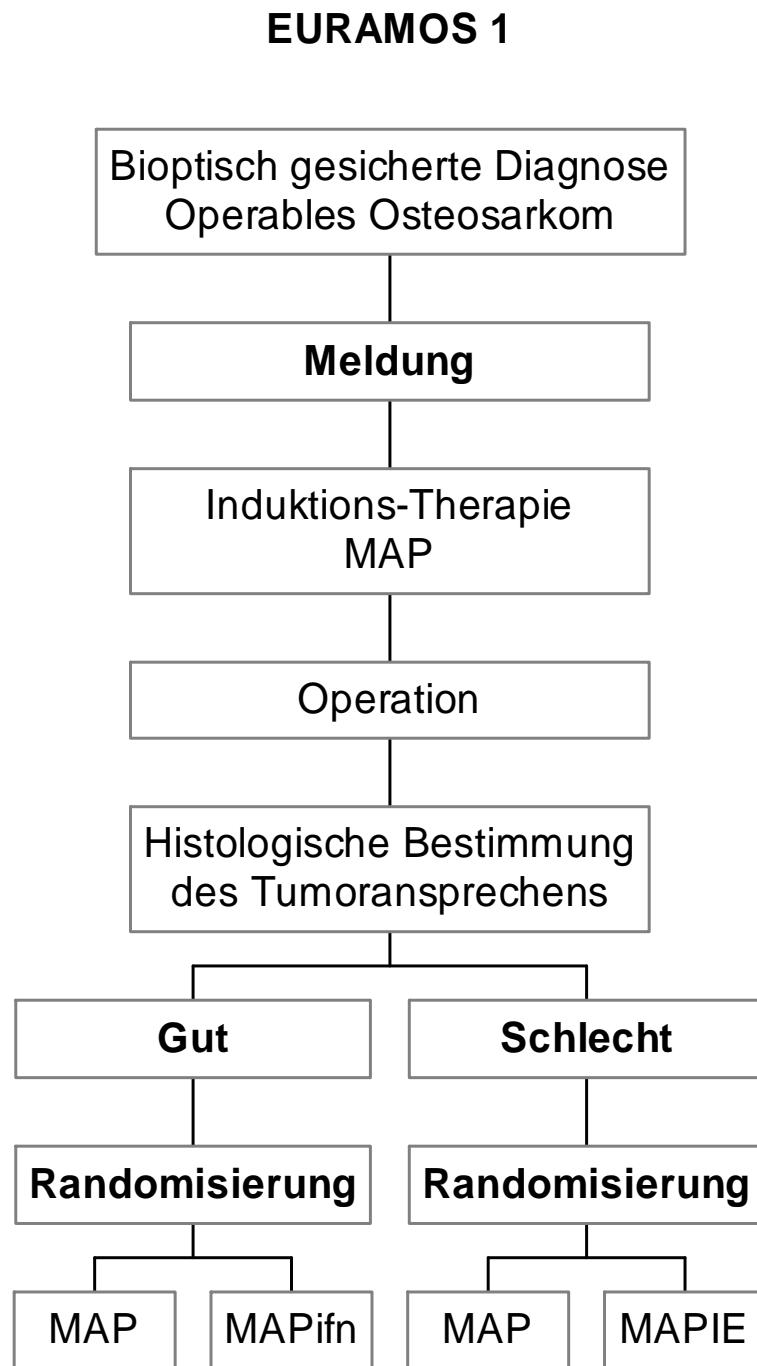
## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

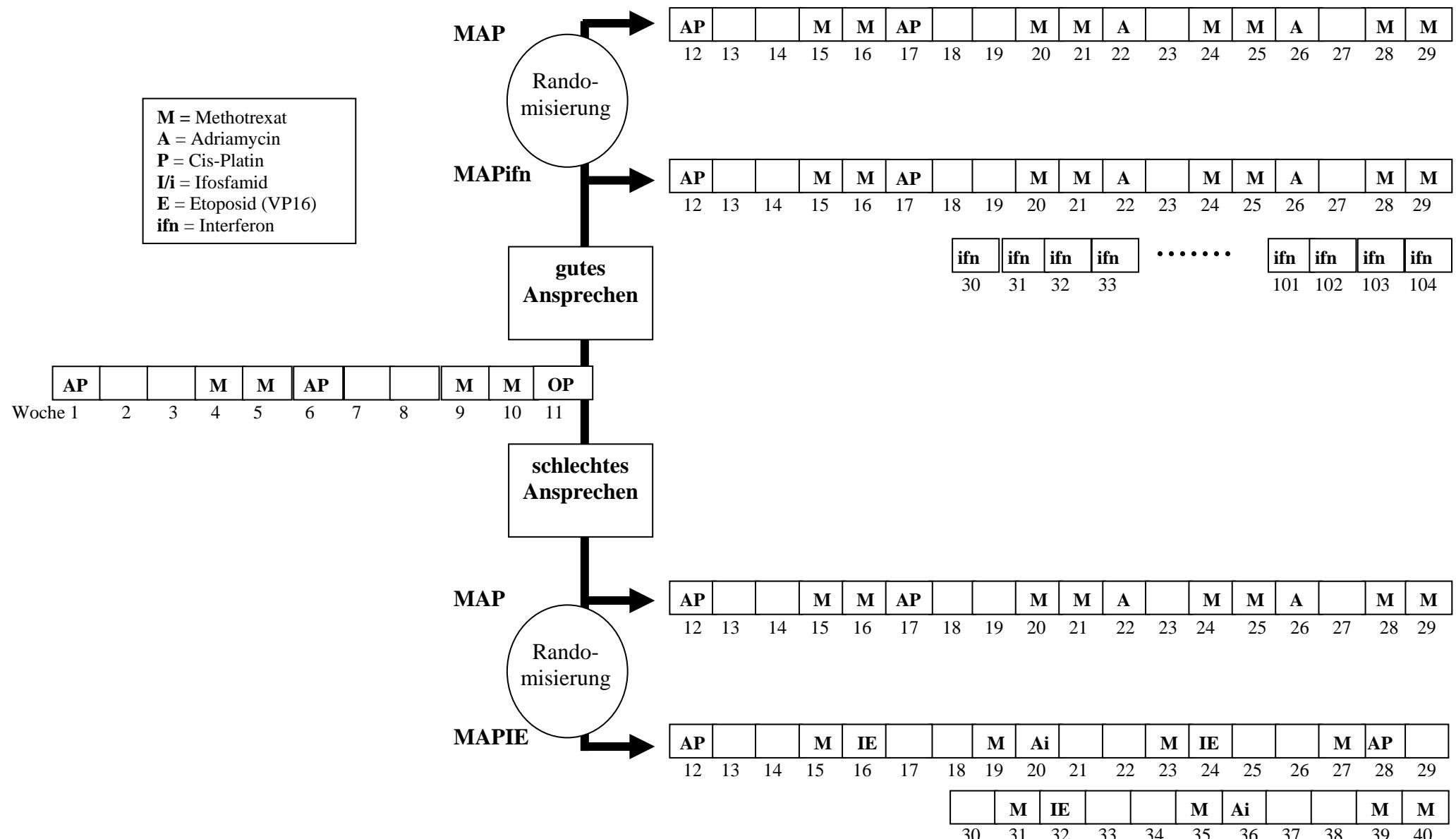
**B.06.01.**

**Ablaufschema**

# **EURAMOS 1/COSS - Therapieablauf**



**EURAMOS-1/COSS - Therapie - Übersicht**



# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.06.02.**

**Chemotherapie Applikation**

# EURAMOS 1/COSS - DOXORUBICIN (ADRIAMYCIN) / CISPLATIN (AP)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ cm Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MEDIKAMENT	DOSIS PRO TAG	DAUER DER INFUSION	TAGE PRO BLOCK	GESAMTDOSIS PRO BLOCK
<b>Doxorubicin</b>	37,5 mg/m <sup>2</sup>	2 x je 24h = 48h	Tag 1, 2	75 mg/m <sup>2</sup>
<b>Cisplatin</b>	40 mg/m <sup>2</sup>	3 x je 24h = 72h	Tag 1, 2, 3	120 mg/m <sup>2</sup>

**Steuerungs- / Dosismodifikationsregeln beachten, siehe Rückseite und Protokoll (9.1.8.1.)!**

**TAG 1:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ml **Hydratation** **3.000 ml/m<sup>2</sup> i.v. über 24h**, Zusammensetzung  
siehe Rückseite, Beginn mindestens 4h vor Cisplatin

*PARALLEL:*

\_\_\_\_\_ ml **Mannit** **8g/m<sup>2</sup>**, z.B. als 40ml/m<sup>2</sup> Mannit 20% oder 53 ml/m<sup>2</sup>  
Mannit 15% als **KI über 15 min** direkt vor Cisplatin

\_\_\_\_\_ mg **CISPLATIN** **40 mg/m<sup>2</sup> Tagesdosis** als Dauerinfusion **über 24h**,  
in NaCl-Lösung 0,9%-3%. Lichtschutz! Bei unzureichender Diurese: 4 x 8g/m<sup>2</sup>/d Mannit als Kurzinfusion

*PARALLEL zu Cisplatin über patientennahen 3-Wegehahn oder Doppel-lumenkatheter:*

\_\_\_\_\_ mg **DOXORUBICIN** **37,5 mg/m<sup>2</sup> Tagesdosis** als Dauerinfusion **über 24h**  
ad 50 ml NaCl-Lösung 0,9% im Bypass

**TAG 2:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**DOXORUBICIN / CISPLATIN** wie Tag 1

**Hydratation** wie Tag 1

**TAG 3:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**CISPLATIN** wie Tag 1

**Hydratation** wie Tag 1

kein DOXORUBICIN!

**TAG 3:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**Hydratation** wie Tag 1

keine Chemotherapie!

**TAG 1 – ≥4:** **Antiemese** \_\_\_\_\_

*z.B. mit 5-HT3 Antagonisten, nach institutioneller Massgabe*

**empfohlen ab ~TAG 6:**

\_\_\_\_\_ µg **G-CSF s.c.** (Dosis nach Angaben des Herstellers, tgl. bis Nadir überschritten)

\_\_\_\_\_ DATUM

\_\_\_\_\_ ANORDNENDER ARZT

\_\_\_\_\_ KONTROLLE

# Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für DOXORUBICIN/ CISPLATIN (AP)

## Voraussetzung für den Beginn des Therapieblocks

Einverständnis des Patienten, keine Schwangerschaft, guter Allgemeinzustand, keine Mukositis, keine Infektzeichen bzw. mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt. Mindestens 2 Tage seit letzter G-CSF-Gabe.

<b>Blutbild</b>	Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 750/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	
<b>Herz</b>	Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie	FS $\geq 28\%$ oder LVEF $\geq 50\%$
<b>Niere</b>	Kreatinin-Clearance	$\geq 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (ECC)
<b>Leber</b>	Bilirubin	$\leq 1,25 \times \text{Norm}$
<b>Gehör</b>	Hörverlust $< 30 \text{ dB}$ bei 2 kHz	
Sonstige Organfunktionen intakt. Weitere Details siehe EURAMOS-Protokoll, Punkt 9.1.8.1.		

Doxorubicin strengst intravenös verabreichen. Zentraler Venenkatheter empfohlen. Falls die Doxorubicin-Dauerinfusion dennoch über einen peripheren Zugang erfolgen muß, sollte die Konzentration 1mg/40ml nicht überschreiten. Ggf. muß der Zugang mehrfach gewechselt werden. Die Beimischung von Heparin zur Doxorubicin-Lösung ist aufgrund von Interaktionen auf jeden Fall zu vermeiden!

## Dosisanpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.1.7.)

Indikation	Schweregrad	Massnahme
<b>Febrile Neutropenie</b>	CTACE $\circ 4$ (lebensbedrohlich, z.B. septischer Schock), ggf. auch $\circ 3$	G-CSF geben. Falls Wiederholung trotz G-CSF: Cisplatin um 25% reduzieren
<b>Mucositis</b> (auch: schwere abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Typhlitis)	CTACE $\circ 4$ (Gewebsnekrosen, erhebliche Spontanblutung oder lebensbedrohlich), ggf. auch falls wiederholt $\circ 3$	Ggf. verzögern und nachfolgendes Doxorubicin auf $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{Zyklus}$ reduzieren
<b>Herzfunktion</b>	Falls FS $\leq 28\%$ (ECHO) oder falls LVEF $< 50\%$ (RVN)	Herzecho oder RVN nach einer Woche kontrollieren. Falls dann nicht normalisiert, kein weiteres Doxorubicin!
<b>Niere: glomeruläre Funktion</b>	Krea $> 1,5 \times \text{Basiswert}$ oder Krea-Clearance $< 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$	Um 1 Woche verzögern. Falls keine Besserung: Verzicht auf Cisplatin. Falls später GFR $\geq 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ , kann in Folgeblöcken Cisplatin appliziert werden
<b>Gehör</b>	$> 30 \text{ dB}$ bei $\leq 2\text{kHz}$	Kein weiteres Cisplatin
<b>Periphere Neurotoxizität</b>	CTCAE $\circ 1$	Cisplatin in allen weiteren Blöcken um 25% reduzieren
	CTCAE $\geq \circ 2$	Kein weiteres Cisplatin
<b>Leber</b>	Bilirubin - Konzentration $22-35 \mu\text{mol/l}$ ( $1.25-2.09 \text{ mg/dl}$ ) $36-52 \mu\text{mol/l}$ ( $2.1 - 3.05 \text{ mg/dl}$ ) $53-86 \mu\text{mol/l}$ ( $3.06-5.0 \text{ mg/dl}$ ) $> 87 \mu\text{mol/l}$ ( $> 5.0 \text{ mg/dl}$ )	% Dosis DOX 75% 50% 25% 0%

## KONTOLLEN UNTER THERAPIE

- Engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (ggf. Monitor), Flüssigkeitsbilanz
- Regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leber- & Nierenwerten, Serum-Elektrolyten

### VORSCHLAG ZUR ZUSAMMENSETZUNG VON JE 1000 ML HYDRATATIONSLÖSUNG

Glucose 5%	480 ml
Natriumchlorid 0,9%	480 ml
Kaliumchlorid 7,45%	30 ml
Ca-Gluconat 10%	10 ml
<b>SUMME</b>	<b>1000 ml</b>

*Magnesium 3 mmol/l zusetzen (z.B. als Mg-L-aspartat-hydrochlorid)*

Andere Hydratationslösungen mit ähnlicher Zusammensetzung gestattet. Die Glucosekonzentration kann je nach Lage des i.v. – Zuganges variieren.

## Bei sich anbahnenden Problemen bitte sofort (telefonisches) Konsil:

### COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS –Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS –Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# EURAMOS 1/COSS – HOCHDOSIS-METHOTREXAT (M)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ cm Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MEDIKAMENT	DOSIS PRO TAG	DAUER DER INFUSION	TAGE PRO BLOCK	GESAMTDOSIS PRO BLOCK
<b>Methotrexat</b>	12.000 mg/m <sup>2</sup>	4h	Tag 1	12.000 mg/m <sup>2</sup>
<b>Leukovorin</b>	4 x 15 mg/m <sup>2</sup> = 60 mg/m <sup>2</sup>	p.o. oder i.v. Bolus	Tag 2, 3, 4	12 x 15 mg/m <sup>2</sup> = 180 mg /m <sup>2</sup>
<b>ACHTUNG: MTX-Spiegel gesteuerter Leukovorin-Rescue absolut lebensnotwendig! Steuerungsregeln siehe Rückseite, Protokoll 9.1.8.2.7.-8 und Appendix B.06.03.!</b>				

**TAG 1:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

## **VORLAUF (KI)**

\_\_\_\_\_ mmol **Natriumbicarbonat** als Kurzinfusion **über 15-30 min**  
*anschließend:* - Dosis: 60 mmol /m<sup>2</sup> (bzw. bis Urin – pH über 7,4)  
*- gelöst zu 0,5 mmol /ml in Aqua a.i..*

## **DURCHLAUF (4h)**

\_\_\_\_\_ mg **METHOTREXAT** **12.000 mg/m<sup>2</sup>** als Infusion **über 4h**  
*anschließend:* - gelöst zu 10.000 mg MTX ad 500 ml Glucose 5% unter Zusatz von **Natriumbicarbonat 1 M (40ml/500ml)**

\_\_\_\_\_ ml **Hydratation** **3000 ml/m<sup>2</sup> über 24h:**  
 NaCl 0,9%: Glucose 5% (1:1) = \_\_\_\_\_ ml (910 ml / Liter)  
 Kaliumchlorid 7,45% = \_\_\_\_\_ ml ( 30 ml / Liter)  
 Natriumbicarbonat 1 molar = \_\_\_\_\_ ml ( 60 ml / Liter)

**TAG 2** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

## **2. NACHLAUF (24h)**

\_\_\_\_\_ ml **Hydratation** **3000 ml/m<sup>2</sup> über 24h,**  
*wie 1. Nachlauf am Tag 1*

**TAG 2, 3, 4:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. ; \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. & \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

## **LEUKOVORIN-RESCUE**

12 x \_\_\_\_\_ mg **Leukovorin p.o.** (4 x 15 mg/m<sup>2</sup> / d) = 12 x \_\_\_\_\_ Tbl. á 15 mg  
 - Beginn: genau **24h nach Ende des MTX – Durchlaufs**  
 - Dann: jeweils 6, 12, 18 und 24 Stunden später  
 - Fortsetzung: über insgesamt 3 Tage ( 12 Dosen ).  
 - Bei Erbrechen: gleiche Dosis 6 - stündlich i.v.

**ab TAG 1:** **Antiemese** \_\_\_\_\_  
*z.B. mit 5-HT3 Antagonisten, nach institutioneller Massgabe*

# Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für HOCHDOSIS-METHOTREXAT (M)

## Voraussetzung für den Beginn des Therapieblocks

Einverständnis des Patienten, keine Schwangerschaft, guter Allgemeinzustand, keine Mukositis, keine Infektzeichen bzw. mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt. Mindestens 2 Tage seit letzter G-CSF-Gabe.

<b>Blutbild</b>	Leukozyten $\geq 1.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 250/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$
<b>Niere</b>	Keine Harnabflussbehinderung Kreatinin, Harnstoff – N, Urinstatus altersbezogen normal. Kreatinin-Clearance $\geq 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Nomogramm, ECC) Urin pH $> 7.0$ unmittelbar vor MTX-Gabe
<b>Leber</b>	Bilirubin $\leq 1,25 \times$ Norm
Sonstige Organfunktionen intakt. <b>Kein „dritter Raum“</b> wie z.B. Pleuraerguss. Weitere Steuerungsregeln siehe 9.1.8.2.	

## Anpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.2.8.) ACHTUNG: KEINE DOSISREDUKTION!

Indikation	Schweregrad	Massnahme
<b>Mucositis</b> (auch: schwere abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Typhlitis)	CTACE °3-°4	Leukovorin-Rescue anpassen.
<b>Niere</b>	GFR $< 70 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$	MTX-Gabe bis zur Normalisierung verschieben. Falls innerhalb 1 Woche keine Normalisierung, MTX auslassen & nächsten applizierbaren Block geben. Nach späterer Erholung der Nierenfunktion kann MTX wieder gegeben werden.
<b>Leber</b>	Bilirubin $> 1.5 \times$ oberer Normwert Transaminasen	Falls persistierende Hyperbilirubinämie für mehr als 3 Wochen: Kein weiteres Methotrexat. Steigen nach MTX regelhaft erheblich an, dies ist nicht als Zeichen außergewöhnlicher Toxizität zu werten!

## KONTROLLEN UNTER THERAPIE:

- Details siehe Protokollvorgaben unter 9.1.8.2.
- pH-Kontrolle bei jeder Miktion. Strikte Urin-Alkalisierung. **Bei einem Urin-pH von  $<7,5$  sofort zusätzlich Natriumbicarbonat** 30 mval/m<sup>2</sup> gelöst zu 0.5mval/ml in Aqua bidest. als KI über 5–10 min.
- Strikte Flüssigkeitsbilanz mit Gewichtskontrolle, Furosemid (15 mg/m<sup>2</sup> i.v.) nur nach Bedarf.
- Nach MTX-Gabe: regelmäßige Kontrollen von Urin pH, Blutbild, Serum- MTX-Spiegel (s.u.), Bilirubin, Nierenwerten, Serum-Elektrolyten

## LEUKOVORIN - RESCUE: KORREkte DURCHFÜHRUNG IST LEBENSWICHTIG !!!

<b>Regelfall</b>	Leukovorin 4x 15 mg/m <sup>2</sup> KO pro Tag p.o. Beginn: Genau 24h nach Ende des MTX Durchlaufs. Dann: Jeweils 6, 12, 18, und 24 Stunden später. Fortsetzung über insgesamt 3 Tage (12 Dosen). Bei Erbrechen: gleiche Dosis 6 stdl. i.v.
------------------	--

**MTX- Spiegel:** Entnahmzeiten: Spitzenspiegel am Ende des Durchlaufs (empfohlen); 24h, 48h, ggf. 72h und weiter **bis Spiegel  $<0,2 \mu\text{mol/l}$** . Sollwerte: 24h  $\leq 8,5 \mu\text{mol/l}$ ; 48h  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ . Die 24- & 48- Stundenwerte sind lebensnotwendig unverzichtbar !

Bei verzögterer MTX-Ausscheidung muss ein verlängerter und ggf. erhöhter Rescue durchgeführt werden (s. Appendix B.06.03.). Bei klinischen Toxizitätszeichen muss der im Anhang angegebene Rescue auf das 2- 4-fache erhöht werden. Dies gilt auch bei klinischer Toxizität unter regelrechtem Spiegelverlauf, wie sie bei Infektionen und anderen schweren Entzündungen auftreten kann. Weiter Steuerungsregeln: siehe Protokoll Punkt 9.1.8.2

## VORSCHLAG ZUR ZUSAMMENSETZUNG VON JE 1000 ML HYDRATATIONSLÖSUNG

siehe Vorderseite dieses Bogens

## BEI SICH ANBAHNENDEN PROBLEMEN BITTE SOFORT (TELEFONISCHES) KONSIL:

### COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS –Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS –Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# EURAMOS 1/COSS - HOCHDOSIS IFOSFAMID/ETOPOSID (IE)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ cm Körperoberfläche \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MEDIKAMENT	DOSIS PRO TAG	DAUER DER INFUSION	TAGE PRO BLOCK	GESAMTDOSIS PRO BLOCK
Ifosfamid	2.800 mg/m <sup>2</sup>	4h	Tag 1, 2, 3, 4, 5	14.000 mg/m <sup>2</sup>
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1h	Tag 1, 2, 3, 4, 5	500 mg/m <sup>2</sup>

**Steuerungs- / Dosismodifikationsregeln beachten, siehe Rückseite und Protokoll (9.1.8.3.)!**

**TAG 1:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ mg **MESNA** **1.000 mg/m<sup>2</sup>** i.v. als **KI oder Bolus**  
ANSCHLIESSEND:

\_\_\_\_\_ mg **MESNA** **2.800 mg/m<sup>2</sup>** i.v. als **DI über 24h** in:

\_\_\_\_\_ ml **Hydratation** **3.000 ml/m<sup>2</sup>** i.v. als **DI über 24h**,  
Zusammensetzung siehe Rückseite  
*PARALLEL:*

\_\_\_\_\_ mg **IFOSFAMID** **2.800 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis i.v. als Infusion über 4h

*DIREKT DANACH:*  
\_\_\_\_\_ mg **ETOPOSID** **100 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis i.v. als Infusion über 1h  
(Etoposid-Phosphat erlaubt)

**TAG 2:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ **IFOSFAMID / ETOPOSID / MESNA** Bolus & DI/ **Hydratation** wie Tag 1

**TAG 3:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ **IFOSFAMID / ETOPOSID / MESNA** Bolus & DI/ **Hydratation** wie Tag 1

**TAG 4:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ **IFOSFAMID / ETOPOSID / MESNA** Bolus & DI/ **Hydratation** wie Tag 1

**TAG 5:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ **IFOSFAMID / ETOPOSID / MESNA** Bolus & DI/ **Hydratation** wie Tag 1

**TAG 6:** Datum \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ **MESNA DI/ Hydratation** wie Tag 1  
*KEIN IFOSFAMID / KEIN ETOPOSID*

**TAG 1 –≥6:** **Antiemese** \_\_\_\_\_  
*z.B. mit 5-HT3 Antagonisten, nach institutioneller Massgabe*

**empfohlen ab ~TAG 6:**

\_\_\_\_\_ µg **G-CSF s.c.** (Dosis nach Angaben des Herstellers, tgl. bis Nadir überschritten)

---

DATUM

ANORDNENDER ARZT

KONTROLLE

# Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für HOCHDOSIS- IFOSFAMID/ETOPOSID (IE)

## Voraussetzungen für den Beginn des Therapieblocks

Randomisierung in den MAPIE-Zweig. Einverständnis des Patienten. Keine Schwangerschaft, guter Allgemeinzustand, keine Mukositis, keine Infektzeichen bzw. mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt. Mindestens 2 Tage seit letzter G-CSF-Gabe.

<b>Blutbild</b>	Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 750/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	
<b>Niere / Harnwege</b>	Kreatinin-Clearance	$\geq 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (ECC)
	Tubuläre Funktion	ausreichend (z.B. TmP/GFR)
	Harnwege / Urothel	keine Hämaturie, keine Harnabflussbehinderung
<b>Leber</b>	Bilirubin	$\leq 1,25 \times$ oberer Normwert
<b>ZNS</b>	Keine zentralnervöse Pathologie	
Sonstige Organfunktionen intakt. BGA ausgeglichen. Weitere Details siehe EURAMOS-Protokoll, Punkt 9.1.8.3.		

## Dosisanpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.3.7.)

Indikation	Schweregrad	Massnahme
<b>Febrile Neutropenie oder Infektion nach vorherigem IE-Block</b>	CTACE $\geq 4$ (lebensbedrohlich, z.B. septischer Schock), ggf. auch $\geq 3$	IFO & ETO Dosisreduktion um je 20%, d.h. nur 4 statt 5 Tage.
<b>Mucositis</b> (auch: schwere abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Typhlitis) <i>nach vorherigem IE-Block</i>	CTACE $\geq 4$ (Gewebekrosen, erhebliche Spontanblutung oder lebensbedrohlich), ggf. auch falls wiederholt $\geq 3$	ETO Dosisreduktion um 50%
<b>Niere: glomeruläre Funktion</b>	Krea $> 1,5 \times$ Basiswert oder Krea-Clearance $< 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$	IE-Block um 1 Woche verzögern. Falls keine Besserung: Verzicht auf IFO, ggf. Ersatz durch Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> x 5 d
<b>Niere: tubuläre Funktion</b>	CTACE $\geq 2$ (mild, reversibel)	ggf. IFO Dosisreduktion um 20%, d.h. nur 4 statt 5 Tage
	CTCAE Grad 3 / 4 (irreversibel, Dauer-substitution)	Kein weiteres IFO, ggf. Ersatz durch Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> x 5 Tage
<b>Hämaturie</b>	Stix positiv vor IFO $\geq 2 \times$ Mikrohämaturie unter IFO	MESNA verdoppeln.  MESNA Bolus 600 mg/m <sup>2</sup> , dann MESNA-DI in doppelter Dosierung. Wenn persistierend: IFO-STOP.
	CTCAE $\geq 2$ (Makrohämaturie, Intervention)	IFO-STOP, MESNA-DI verdoppeln
	CTCAE $\geq 3$ / 4	zusätzlich Studienzentrale anrufen
<b>Neurotoxizität</b> (Bewusstseinsveränderungen, Krampfanfälle, etc.)	CTCAE $\geq 2$	Ausführliche Info im Protokoll unter 9.1.8.3.7. & Appendix A.5. Ggf. Studienzentrale kontaktieren!
	CTCAE $\geq 4$	KEIN WEITERES IFO! Ggf. statt dessen Cyclophosphamid s.o.

## KONTOLLEN UNTER THERAPIE

- Engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (ggf. Monitor), Flüssigkeitsbilanz
- Unter Ifosfamid: mindestens tgl. Urinstix auf Blut; BGA (Serum Bicarbonat)
- Regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leber- & Nierenwerten, Serum-Elektrolyten
- G-CSF nach allen IE-Zyklen. Beginn 24h nach Beendigung der Chemotherapie bis Nadir überschritten

VORSCHLAG ZUR ZUSAMMENSETZUNG VON JE 1000 ML HYDRATATIONSLÖSUNG	
Glucose 5%	480 ml
Natriumchlorid 0,9%	480 ml
Kaliumchlorid 7,45%	30 ml
Ca-Gluconat 10%	10 ml
<b>SUMME</b>	<b>1000 ml</b>
<i>Magnesium 3 mmol/l zusetzen (z.B. als Mg-L-aspartat-hydrochlorid)</i>	
Andere Hydratationslösungen mit ähnlicher Zusammensetzung gestattet. Die Glucosekonzentration kann je nach Lage des i.v. – Zuganges variieren.	

Bei sich anbahnenden Problemen bitte sofort (telefonisches) Konsil:

### COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS –Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS –Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# EURAMOS 1/COSS - DOXORUBICIN (ADRIAMYCIN) / IFOSFAMID (Ai)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ cm Körperoberfläche \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MEDIKAMENT	DOSIS PRO TAG	DAUER DER INFUSION	TAGE PRO BLOCK	GESAMTDOSIS PRO BLOCK
<b>Ifosfamid</b>	3.000 mg/ m <sup>2</sup>	4h	Tag 1, 2, 3	9.000 mg/ m <sup>2</sup>
<b>Doxorubicin</b>	37,5 mg/ m <sup>2</sup>	2 x 24h = 48h	Tag 1 & 2	75 mg/ m <sup>2</sup>

**Steuerungs- / Dosismodifikationsregeln beachten, siehe Rückseite und Protokoll (9.1.8.4.)!**

**TAG 1:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ mg **MESNA** **1.000 mg/m<sup>2</sup>** i.v. als **KI oder Bolus**  
ANSCHLIESSEND:

\_\_\_\_\_ mg **MESNA** **3.000 mg/m<sup>2</sup>** i.v. als **DI über 24h** in:

\_\_\_\_\_ ml **Hydratation** **3.000 ml/m<sup>2</sup>** i.v. als **DI über 24h**,  
Zusammensetzung siehe Rückseite  
*PARALLEL:*

\_\_\_\_\_ mg **IFOSFAMID** **3.000 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis i.v. als Infusion über 4h

*PARALLEL über patientennahen 3-Wegehahn oder Doppel-lumenkatheter :*

\_\_\_\_\_ mg **DOXORUBICIN** **37,5 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis i.v. als Infusion über 24h

**TAG 2:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**IFOSFAMID / DOXORUBICIN** wie Tag 1

**MESNA DI/ Hydratation** wie Tag 1

**TAG 3:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**IFOSFAMID** wie Tag 1

**MESNA DI/ Hydratation** wie Tag 1

kein Doxorubicin

**TAG 4:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**MESNA DI/ Hydratation** wie Tag 1

keine Chemotherapie

**TAG 1 – 4:** **Antiemese** \_\_\_\_\_

*z.B. mit 5-HT3 Antagonisten, nach institutioneller Massgabe*

**empfohlen ab ca. TAG 6:**

\_\_\_\_\_ µg **G-CSF s.c.** (Dosis nach Angaben des Herstellers, tgl. bis Nadir überschritten)

DATUM	ANORDNENDER ARZT	KONTROLLE
-------	------------------	-----------

# Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für DOXORUBICIN/ IFOSFAMID (Ai)

## Voraussetzung für den Beginn des Therapieblocks

Randomisierung in den MAPIE-Zweig. Einverständnis des Patienten, keine Schwangerschaft, guter Allgemeinzustand, keine Mukositis, keine Infektzeichen bzw. mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt. Mindestens 2 Tage seit letzter G-CSF-Gabe.

<b>Blutbild</b>	Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 750/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	
<b>Herz</b>	Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie	FS $\geq 28\%$ oder LVEF $\geq 50\%$
<b>Niere / Harnwege</b>	Kreatinin-Clearance	$\geq 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (ECC)
	Tubuläre Funktion	ausreichend (z.B. TmP/GFR)
	Harnwege / Urothel	keine Hämaturie, keine Harnabflussbehinderung
<b>Leber</b>	Bilirubin	$\leq 1,25 \times \text{Norm}$

Sonstige Organfunktionen intakt. BGA ausgeglichen. Weitere Details siehe EURAMOS-Protokoll, Punkt 9.1.8.4.

Doxorubicin strengst intravenös verabreichen. Zentraler Venenkatheter empfohlen. Falls die Doxorubicin-Dauerinfusion dennoch über einen peripheren Zugang erfolgen muß, sollte die Konzentration 1mg/40ml nicht überschreiten. Ggf. muß der Zugang mehrfach gewechselt werden. Die Beimischung von **Heparin** zur Doxorubicin-Lösung ist aufgrund von Interaktionen auf jeden Fall zu **vermeiden**!

## Dosisanpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.4.7.)

Indikation	Schweregrad	Massnahme
<b>Febrile Neutropenie oder Infektion nach vorherigem Ai-Block</b>	CTACE °4 (lebensbedrohlich, z.B. septischer Schock), ggf. auch °3	Ifosfamid auf $6\text{g}/\text{m}^2$ reduzieren, d.h. nur 2 statt 3 Tage
<b>Mucositis nach vorherigem Ai oder AP.</b> (auch: schwere abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Typhlitis)	CTACE °4 (Gewebekrosen, erhebliche Spontanblutung oder lebensbedrohlich), ggf. auch falls wiederholt °3	Ggf. verzögern und nachfolgendes Doxorubicin auf $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{Zyklus}$ reduzieren
<b>Herzfunktion</b>	Falls FS $\leq 28\%$ (ECHO) oder falls LVEF $< 50\%$ (RVN)	Herzecho oder RVN nach einer Woche kontrollieren. Falls dann nicht normalisiert, kein weiteres Doxorubicin!
<b>Niere: glomeruläre Funktion</b>	Krea $> 1,5 \times \text{Basiswert}$ oder Krea-Clearance $< 70 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$	Ai-Block um 1 Woche verzögern. Falls nicht gebessert: Verzicht auf IFO, ggf. statt dessen Cyclophosphamid $500\text{mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ d}$
<b>Niere: tubuläre Funktion</b>	CTACE °2 (mild, reversibel) CTCAE Grad 3 / 4 (irreversibel, Dauer-substitution)	ggf. Ifosfamidreduktion auf $6\text{g}/\text{m}^2$ , s.o. Verzicht auf IFO, ggf. statt dessen Cyclophosphamid $500 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ d}$
<b>Hämaturie</b>	- Stix positiv vor IFO	MESNA verdoppeln
	$\geq 2 \times$ Mikrohämaturie unter IFO	MESNA Bolus $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ dann MESNA-DI verdoppeln. Falls weiter: IFO-STOP
	CTCAE $\geq 2$ (Makrohämaturie, Intervention)	IFO-STOP, MESNA-DI verdoppeln
	CTCAE °3 / 4	zusätzlich Studienzentrale anrufen
<b>Neurotoxizität</b> (Bewusstseinsveränderungen, Krampfanfälle, etc.)	CTCAE $\geq 2$	Ausführliche Info. im Protokoll unter 9.1.8.4. & Appendix A.5. Ggf. Studienzentrale kontaktieren!
	CTCAE °4	KEIN WEITERES IFO! Ggf. statt dessen Cyclophosphamid s.o.
<b>Leber</b>	Bilirubin - Konzentration $22-35 \mu\text{mol/l}$ ( $1.25-2.09 \text{ mg/dl}$ ) $36-52 \mu\text{mol/l}$ ( $2.1 - 3.05 \text{ mg/dl}$ ) $53-86 \mu\text{mol/l}$ ( $3.06-5.0 \text{ mg/dl}$ ) $> 87 \mu\text{mol/l}$ ( $> 5.0 \text{ mg/dl}$ )	% Dosis DOX 75% 50% 25% 0%

## KONTOLLEN UNTER THERAPIE

- Engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (ggf. Monitor), Flüssigkeitsbilanz
- Unter Ifosfamid: mindestens tgl. Urinstix auf Blut; ggf. BGA (Serum Bicarbonat)
- Regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leber- & Nierenwerten, Serum-Elektrolyten

### VORSCHLAG ZUR ZUSAMMENSETZUNG VON JE 1000 ML HYDRATATIONSLÖSUNG

Glucose 5%	480 ml
Natriumchlorid 0,9%	480 ml
Kaliumchlorid 7,45%	30 ml
Ca-Gluconat 10%	10 ml
<b>SUMME</b>	<b>1000 ml</b>

*Magnesium 3 mmol / l zusetzen (z.B. als Mg-L-aspartat-hydrochlorid)*

Andere Hydratationslösungen mit ähnlicher Zusammensetzung gestattet. Die Glucosekonzentration kann je nach Lage des i.v. – Zuganges variieren.

**Bei sich anbahnenden Problemen bitte sofort (telefonisches) Konsil:**

**COSS-Studienzentrale**

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS –Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS –Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# EURAMOS 1/COSS - DOXORUBICIN (ADRIAMYCIN) (A)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Größe: \_\_\_\_\_ cm Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MEDIKAMENT	DOSIS PRO TAG	DAUER DER INFUSION	TAGE PRO BLOCK	GESAMTDOSIS PRO BLOCK
Doxorubicin	37,5 mg/m <sup>2</sup>	2 x je 24h = 48h	Tag 1, 2	75 mg/m <sup>2</sup>

***Steuerungs- / Dosismodifikationsregeln beachten, siehe Rückseite und Protokoll (9.1.8.5.)!***

**TAG 1:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ mg **DOXORUBICIN** **37,5 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis als Dauerinfusion über 24h  
ad 50 ml NaCl-Lösung 0,9%  
(Falls kein ZVK: Bitte Empfehlungen auf der Rückseite dieses  
Bogens beachten!)

**TAG 2:** Datum \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**DOXORUBICIN** **37,5 mg/m<sup>2</sup>** Tagesdosis wie Tag 1

**ab TAG 1:** **Antiemese** \_\_\_\_\_  
*z.B. mit 5-HT3 Antagonisten, nach institutioneller Massgabe*

\_\_\_\_\_ DATUM

\_\_\_\_\_ ANORDNENDER ARZT

\_\_\_\_\_ KONTROLLE

## Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für DOXORUBICIN (ADRIAMYCIN) (A)

### Voraussetzungen für den Beginn des Therapieblocks

Postoperative Randomisierung zu MAP oder MAPifn. Einverständnis des Patienten. Keine Schwangerschaft, guter Allgemeinzustand, keine Mukositis, keine Infektzeichen bzw. mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt. Mindestens 2 Tage seit letzter G-CSF-Gabe.

<b>Blutbild</b>	Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 750/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	
<b>Herz</b>	Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie	FS $\geq 28\%$ oder LVEF $\geq 50\%$
<b>Leber</b>	Bilirubin	$\leq 1.25 \times \text{Norm}$
Sonstige Organfunktionen intakt. Weitere Details siehe EURAMOS-Protokoll, Punkt 9.1.8.5.		

Doxorubicin strengst intravenös verabreichen. Zentraler Venenkatheter empfohlen. Falls die Doxorubicin-Dauerinfusion dennoch über einen peripheren Zugang erfolgen muß, sollte die Konzentration 1mg/40ml nicht überschreiten. Ggf. muß der Zugang mehrfach gewechselt werden. Die Beimischung von **Heparin** zur Doxorubicin-Lösung ist aufgrund von Interaktionen auf jeden Fall zu **vermeiden!**

### Dosisanpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.1.5.7.)

Indikation	Schweregrad	Massnahme
<b>Febrile Neutropenie</b>	CTACE $\circ 4$ (lebensbedrohlich, z.B. septischer Schock), ggf. auch $\circ 3$	G-CSF zusetzen. Falls Wiederholung trotz G-CSF: Doxorubicin auf 60 mg/m <sup>2</sup> /Block reduzieren ( 30 mg/m <sup>2</sup> /d x 2d)
<b>Mucositis</b> (auch: schwere abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Typhlitis)	CTACE $\circ 4$ (Gewebekrosen, erhebliche Spontanblutung oder lebensbedrohlich), ggf. auch falls wiederholt $\circ 3$	Ggf. verzögern und nachfolgendes Doxorubicin auf 60mg/m <sup>2</sup> /Block reduzieren
<b>Herzfunktion</b>	Falls FS $\leq 28\%$ (ECHO) oder falls LVEF $< 50\%$ (RNV)	Herzecho oder RNV nach einer Woche kontrollieren. Falls dann nicht normalisiert, kein weiteres Doxorubicin!
<b>Leber (Bilirubin)</b>	Bilirubin - Konzentration 22–35 $\mu\text{mol/l}$ (1.25-2.09 mg/dl) 36–52 $\mu\text{mol/l}$ (2.1 -3.05 mg/dl) 53–86 $\mu\text{mol/l}$ (3.06-5.0 mg/dl) $> 87 \mu\text{mol/l}$ ( > 5.0 mg/dl)	% Dosis DOX 75% 50% 25% 0%

### KONTOLLEN UNTER THERAPIE

- Engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (ggf. Monitor)
- Regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leber- & Nierenwerten, Serum-Elektrolyten

**Bei sich anbahnenden Problemen bitte sofort (telefonisches) Konsil:**

#### COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS -Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS -Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# EURAMOS 1/COSS - PEGYLIERTES INTERFERON $\alpha$ -2b/ PegIntron® (ifn)

Patient: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

MEDIKAMENT	DOSIS PRO WOCHE	INJEKTION
PegIntron® Pegyliertes Interferon- $\alpha$ 2b	1 $\mu$ g/kg* (max. 100 $\mu$ g)	subcutan (s.c.)

\*ACHTUNG:  
*Die ersten 4 der wöchentlichen PegIntron Gaben erfolgen mit 0,5  $\mu$ g/kg, max. 50  $\mu$ g,  
danach Dosissteigerung auf 1,0  $\mu$ g/kg, max. 100  $\mu$ g/kg*

**Steuerungs- / Dosismodifikationsregeln beachten, siehe Rückseite und Protokoll (9.1.8.6.)!**

Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

**30-60 Minuten vor IFN**      Gabe von Paracetamol in alters-/gewichtsadaptierter  
Dosis empfohlen  
*dann:*

\_\_\_\_\_  $\mu$ g      **PegIntron® subcutan (s.c.), (\_\_\_\_\_  $\mu$ g/kg )**

---

---

---

DATUM

ANORDNENDER ARZT

KONTROLLE

Die subcutane Injektion kann nach Anleitung in der Regel ambulant durch den Patienten selbst oder eine betreuende Person erfolgen. Zweckmäßigerweise erfolgt die Injektion vor dem Schlafengehen, damit grippeale Nebenwirkungen möglichst verschlafen werden. Ärztliche Untersuchung in den ersten 8 IFN-Wochen mindestens alle 2 Wochen, danach mindestens alle 1-2 Monate (s. Rückseite & Protokoll Punkt 9.1.8.6.)

# Wichtige Voraussetzungen und Steuerungsregeln für PEGYLIERTES INTERFERON α-2b/ PegIntron® (ifn)

## Voraussetzungen für die Gabe von PegIntron

**Randomisierung in den MAPifn-Zweig. Einverständnis des Patienten. Keine Schwangerschaft. Ausreichender Allgemeinzustand, Karnofsky oder Lansky-Score ≥60. Keine neuropsychiatrischen oder anderen Kontraindikationen.**

<b>Blutbild</b>	Hämoglobin $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $\geq 750/\mu\text{l}$ Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$
<b>Niere / Harnwege</b>	Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{oberer Normwert}$
<b>Leber</b>	Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{oberer Normwert}$
<b>ZNS</b>	Keine zentralnervöse Pathologie
Sonstige Organfunktionen intakt. Weitere Details siehe EURAMOS-Protokoll, Punkt 9.1.8.6. Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind insbes. in den ersten Therapiewochen nichts Ungewöhnliches!	

## Dosisanpassung wegen vorangegangener Toxizität (siehe 9.1.8.6.8.)

Indikation	Schweregrad nach CTCAE Version 3.0	Maßnahme
<b>Fieber, Schüttelfrost, Fatigue-Syndrom, Kopfschmerzen</b>	Jeder	Symptome können sich unter fortgesetzter Therapie bessern. Symptomatische Behandlung mit Paracetamol oder, falls schwerwiegender, nichtsteroidalen Antiphlogistika (nur falls Thrombozyten adäquat). Dosisreduktion nur bei anhaltender und nicht durch o.a. Maßnahmen gemilderter Symptomatik
<b>Hämoglobin</b>	Grad 3-4	Falls persistierend und symptomatisch: Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
<b>Leukopenie /Neutropenie</b>	Grad 3-4	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
<b>Thrombozytopenie</b>	Grad 2-4	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
<b>Niere/Kreatinin</b>	Grad 2	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
	Grad 3-4	IFN absetzen
<b>Neurotoxizität incl. Stimmungsschwankungen</b>	Grad 2 oder höher	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
	Jegliche Stimmungsschwankung	Psychiatrische Anamnese erheben. Ggf. IFN absetzen.
<b>Herz, z.B. Arrhythmie</b>	Grad 2	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
	Grad 3-4	IFN absetzen
<b>Leber / Bilirubin</b>	Grad 3	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
	Grad 4	IFN absetzen
<b>Gastrointestinal (Übelkeit/Erbrechen)</b>	Grad 2 für >2 Wochen oder $\geq$ Grad 3	Dosisreduktion auf vorheriges Dosislevel. Falls keine Besserung innerhalb von 4 Wochen: IFN absetzen
<b>Schilddrüsendysfunktion</b>	Jede	Schilddrüsendiagnostik durchführen. Therapie je nach Befunden. IFN-Gabe fortsetzen, solange Schilddrüsenfunktion dabei unter Kontrolle.

## KONTOLLEN UNTER THERAPIE

- Monitoring in den ersten 8 Wochen mindestens alle 2 Wochen, danach  $\leq$  alle 1-2 Monate:  
Anamnese & klinische Untersuchung mit bes. Aufmerksamkeit auf neuropsych. Auffälligkeiten; Gewicht, Blutbild/Diff., Leber- & Nierenwerte, Serum-Elektrolyte, Schilddrüsenwerte, BGA
- Beobachtung der Injektionsstelle

**Bei sich anbahnenden Problemen bitte sofort (telefonisches) Konsil:**

### COSS-Studienzentrale

PD Dr. S. Bielack; UK Münster

- Telefon: ++49 - (0)251 - 83 - 52424 (COSS –Zentrale) oder - 47742 (Abteilungssekretariat) oder - 47787 (Station)
- Fax: ++49 - (0)251 - 83 - 56489 (COSS –Zentrale); e-mail: [coss@uni-muenster.de](mailto:coss@uni-muenster.de)

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.06.03.**

**Leukovorin-Rescue bei verzögter  
MTX - Ausscheidung**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.06.07.**  
**Leucovorin-Rescue bei verzögerter MTX-Ausscheidung**

Der Leucovorin-Rescue bei verzögerter MTX-Ausscheidung ist der beiliegenden graphischen Darstellung zu entnehmen. Auf der Ordinate links ist die Methotrexatkonzentration im Serum in  $\mu\text{mol/Liter}$  angegeben. Auf der Abszisse sind die Stunden nach Ende der Infusion aufgetragen, so daß der MTX-Spiegel im Serum in Beziehung zum geplanten Leucovorinschutz gesetzt werden kann. Stehen die Werte der Spiegelbestimmung aktuell zur Verfügung, so kann direkt der Bezugspunkt im Programm für den Leucovorin-Rescue verwendet werden. Benötigt der Test eine Zeitdauer von ca. 1 Tag, so kann nur im Verlaufe der Ausscheidungskurve um 24 Stunden extrapoliert werden. Das heißt, daß die Ausscheidungskurve um 24 Stunden extrapoliert wird und entsprechend dem dann gefundenen Wert für den aktuellen Zeitpunkt der Leucovorin-Rescue vorgenommen wird.

**Liegen die MTX-Spiegel im kritischen Zeitraum, d.h. 40-48h nach Beendigung der Infusion oberhalb des Normalbereiches, werden die Rescue-Dosen erhöht** und im weiteren Spiegelverlauf jeweils an die für diesen Bereich angegebenen Dosen angepasst. Bei Erreichen des 15 mg Bereichs wird der Rescue dann in dieser Dosierung **über weitere 7 Tage** fortgesetzt.

Überschreiten die MTX-Spiegel die oberen Normgrenzen erst jenseits des kritischen Zeitraums, aber nicht bis in den im Bild schraffierten Bereich für eine Erhöhung der Rescue-Dosis, dann wird lediglich die **Dauer des Rescue verlängert auf 5 bzw. 7 Tage**.

Die Werte für die beiden im Diagramm eingezeichneten Ausscheidungsbereiche von 24 bis 72 Stunden entsprechen im unteren Bereich den nicht toxischen und im oberen Bereich den in der Behandlung toxisch verlaufenen Patienten des Memorial Hospitals (MEHTA 1976). Diese Bereiche decken sich auch mit den Ausscheidungskurven 50 eigener Behandlungen (KRISCH, KOTZ und MEHTA 1977). Durch eine Erhöhung und Verlängerung des Leucovorin-Rescue im angegebenen Ausmaß konnte eine schwere Toxizität verhindert werden. Ähnliche Beobachtungen wurden am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York gemacht (FLOMBAUM 1999).

**Bei klinischen Toxizitätszeichen muß der hier angegebene Rescue auf das 2- bis 4-fache erhöht werden.** Dies gilt auch bei klinischer Toxizität unter regelrechtem Spiegelverlauf, wie sie bei Infektionen und anderen Entzündungen auftreten kann.

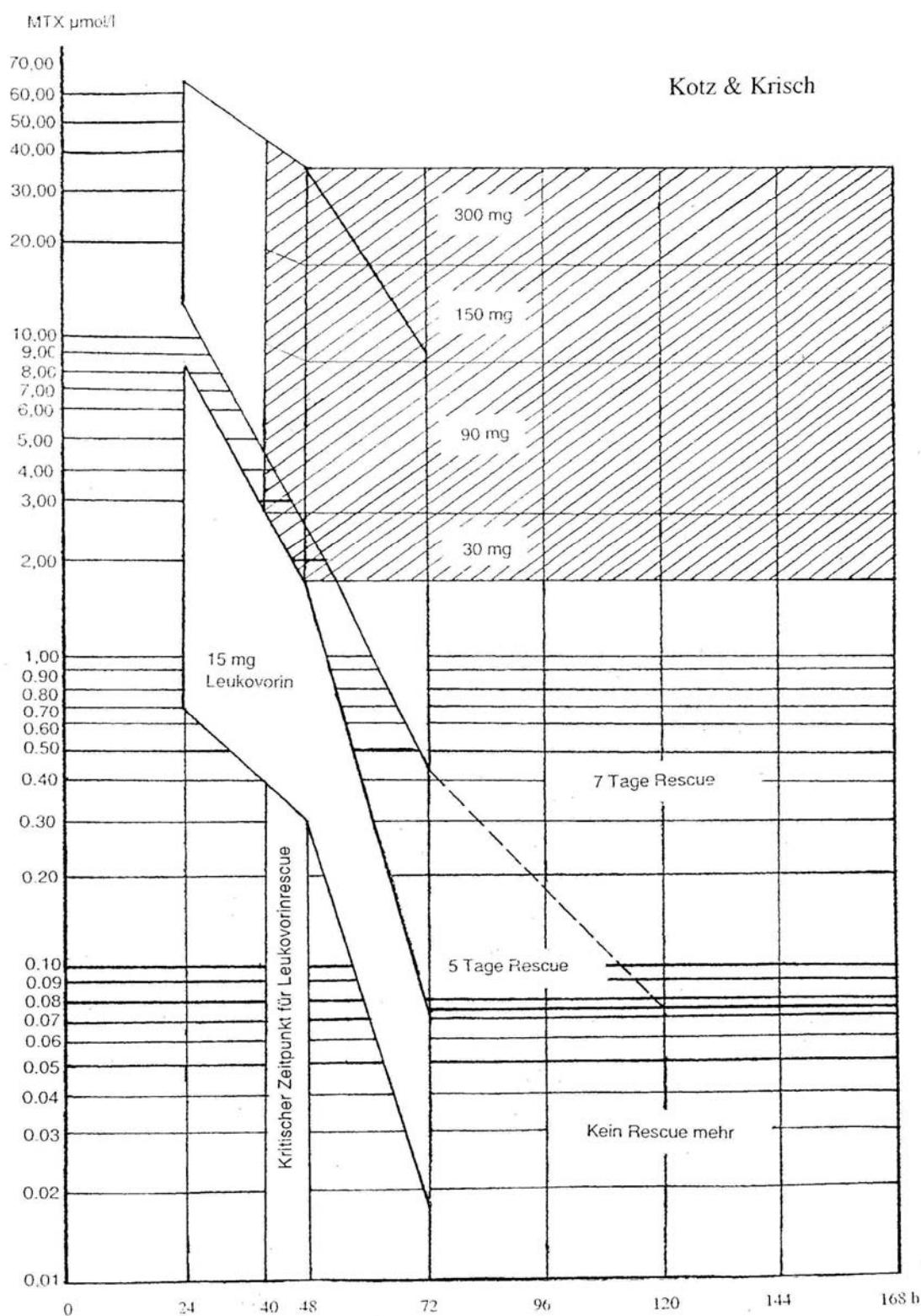
Bei Patienten mit hohem Risiko für lebensbedrohliche MTX-Toxizität (wegen akuten Nierenversagens oder akzidenteller intrathekaler Gabe hoher MTX-Dosen) ist das bakterielle Enzym Carboxypeptidase-G2 (Voraxaze<sup>TM</sup>, Glucarpeptidase) mit Erfolg eingesetzt worden. Informationen zu Indikation, Dosierung und Bezug finden sich im Appendix A.5 und bei der COSS-Studienzentrale.

Literatur:

- Flombaum CD, Meyers PA: High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. J Clin Oncol. 17:1589-94, 1999
- Krisch K, Kotz R, Mehta BM: Zur Methotrexatspiegelbestimmung im Serum mit einem mikrobiologischen Test nach hochdosierter Methotrexatbehandlung Wiener Klin Wchschr 89:479-481, 1977
- Mehta BM, Hutchinson DJ: Microbiological assays of cancer chemotherapeutic agents. Cancer Treat Rep 21:1546, 1976

# MTX SPIEGEL ABHÄNGIGER LEUKOVORIN-RESCUE

(pro m<sup>2</sup> KO)



# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

### **B.07.**

**Operation**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.07. Operatives Vorgehen**

## **1 Einleitung**

**Ziel der Operation muss vorrangig immer die Entfernung sämtlicher erkennbarer Tumorherde im sicher gesunden Gewebe sein (weite Resektion nach Enneking).** Ziel der COSS-Gruppe ist es, extremitätenerhaltende Operationen durchzuführen, wo dies möglich und vertretbar ist. Durch die präoperative Chemotherapie kommt es bei gutem Ansprechen zu einer Verkleinerung des Weichteiltumors und zu einer klaren Abgrenzung, die das Risiko bei extremitätenerhaltenden Operationen vermindern. **Die Konsiliaroperateure der Studie bieten ihre Hilfe bei der Indikationsstellung wie auch bei der Operationsdurchführung an** (Anschriften siehe Appendix A.1, Surgical panel). Auf die sorgfältige Kontrolle des Tumorverlaufs unter der präoperativen Chemotherapie und auf die Verantwortlichkeit des behandelnden Arztes - im (seltenen) Einzelfall - eine vorzeitige Operation zu indizieren, sei hingewiesen. **Vor der Operation unbedingt Vorbereitungen treffen, die eine protokollgerechte Untersuchung des Operationsmaterials ermöglichen** (siehe Appendix B.08.).

## **2 Probeexcision**

Erst nach Abschluss der Voruntersuchungen (Nativröntgen, Kernspintomographie, Szintigraphie) soll die Biopsiestelle ausgewählt werden.

- a) Die Biopsie soll aus einem vitalen repräsentativen Tumoranteil entnommen werden. Vitale Anteile liegen eher in der Peripherie, zentral ist der Tumor oft nekrotisch. Zum Nachweis der Osteoidbildung kann es sinnvoll sein, eine zweite Fraktion aus dem Knochen zu entnehmen. Vitale Anteile stellen sich in der Sequenzszintigraphie und im Kernspintomogramm mit Gadolinium am besten dar.
- b) Der Hautschnitt soll so gelegt werden, dass nur Kompartimente kontaminiert werden, die bei der endgültigen Operation wegfallen können. Verschiebeschichten, Gefäß-Nervenbündel und Gelenke sind zu meiden. Der Biopsiekanal soll klar definiert und leicht in den endgültigen Operationsschnitt einzubeziehen sein. Redondrainagen dürfen nur durch die Wunde ausgeleitet werden. Hämatome sind zu vermeiden, eine Intracutannaht wird bevorzugt.
- c) Im zu wählenden Areal soll die Biopsie weit distal liegen, um den Hautverschluss im Falle einer Amputation nicht zu erschweren und nicht quer zur Extremitätenachse liegen, um später in den längsgerichteten größeren Zugang zur Resektion einbezogen werden zu können.

Zweckmäßigerweise wird die Biopsiestelle anhand der Vorbefunde zwischen Operateur und Pathologen abgestimmt, die möglichen Hautschnitte endgültiger Operationen sind hierbei zu berücksichtigen. Das entnommene Gewebe muss repräsentativ sein, darf nicht nur die Pseudokapsel des Tumors oder Nekrosen enthalten. Die Biopsie aus dem Weichteiltumor erlaubt regelhaft eine Schnellschnittuntersuchung. Bei der Diagnose "maligner Knochentumor" oder "Osteosarkom" kann direkt mit der Chemotherapie begonnen werden.

Die Biopsie aus dem Knochen mit Eröffnung der Markhöhle birgt die Gefahr pathologischer Frakturen, deshalb ist postoperativ ggf. eine Gipsversorgung erforderlich. Die Biopsie sollte, wenn möglich, mit Knochenzement plombiert werden. Bei Biopsien aus sklerotischen Tumoranteilen muss die endgültige Aufarbeitung im Paraffinschnitt nach Entkalkung bzw. nach Kunststoffeinbettung abgewartet werden. Der Beginn der Chemotherapie verzögert sich entsprechend.

Es ist unbedingt erforderlich, Material zur Bestätigung der Diagnose und weiteren Klassifikation sowie zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen an einen der COSS-Referenzpathologen (Anschriften siehe Appendix A.1) zu schicken.

Das molekularbiologische Labor bei der Studienleitung bittet zudem bei geeigneten Tumoren um die Zusendung von Frischmaterial (zu Materialaufbereitung und Versand siehe Appendix B.08.).

### **3 Definitive operative Versorgung**

#### **3.1 Grundsätze**

Ziel der operativen Bemühungen ist die Entfernung des Tumors im Gesunden. Beim Osteosarkom wird die "wide excision" nach Enneking (1983) als ausreichend erachtet. Sie kann im Einzelfall als sogenannte "transmedulläre" Amputation (durch den befallenen Knochen), bei günstigen Weichteilverhältnissen auch als extremitätenerhaltende Resektion durchgeführt werden. Die Oberfläche des Tumors muss während der gesamten Operation geschlossen bleiben, sie muss von einer durchgehenden Schicht gesunden Gewebes über der Pseudokapsel des Tumors bedeckt sein. Insbesondere die extremitätenerhaltende Resektionsbehandlung darf nur an Abteilungen durchgeführt werden, die ausreichende Erfahrung in der Detaildeutung der präoperativen bildgebenden Befunde (insbesondere Kernspintomographie) und der operativen Behandlung maligner Knochentumoren haben.

#### **3.2 Extremitätenerhaltende Resektionen**

##### **3.2.1 Indikation und Planung**

Die Indikation zur Resektion ist abhängig vom Lebensalter des Patienten, von Größe und Ansprechen des Primärtumors auf die präoperative Chemotherapie sowie von seiner Lokalisation und örtlichen Ausdehnung. Die Resektion stellt immer ein diffiziles Problem dar und sollte in allen Fällen Spezialabteilungen vorbehalten bleiben. Wird vom Primärbehandler an eine Resektion gedacht, soll der Fall dem Konsiliargremium zur Beurteilung vorgelegt werden, wobei zur ersten Kontaktaufnahme Röntgenbilder, Kernspintomogramme und Szintigraphien sowie evtl. ein Foto der Extremität und der Biopsiestelle übersandt werden sollen. Vor der Resektion sind Zusatzuntersuchungen notwendig: Röntgen-Maßaufnahmen, Bestimmung des Skeletalters (nach Greulich und Pyle) und Größenprognose. Endoprothesen können in der Regel aus vorhandenen Modularsystemen kurzfristig zusammengesetzt werden, zum Teil erfordern sie als Sonderanfertigungen eine Vorbereitungszeit von ca. 4 Wochen. In diesen Fällen ist frühzeitig auch der persönliche Kontakt des Operateurs mit Patient und Eltern notwendig.

##### **3.2.2 Typische Resektionsorte**

###### **3.2.2.1 Unterschenkeltumoren**

###### **a) proximale Tibia**

Die Resektion mit Einbau einer Endoprothese (modular) ist bei günstigen Weichteilverhältnissen und gutem Ansprechen des Tumors möglich. Allerdings zeigt die ablative Alternative, nämlich die Kniegelenksexartikulation, funktionell ein gutes Ergebnis, so dass die Indikation kritisch gestellt werden muss.

Ein besonderes Problem stellen die Wiederherstellung des Kniegelenkstreckapparates und die Weichteildeckung dar. Beim proximalen Tibiaersatz sollten deshalb Gastrocnemiuschwenklappen zum Einsatz kommen.

###### **b) proximale Fibula**

Die mechanische Funktion der Fibula ist gering, kleine Tumoren können lokal reseziert werden, die peroneale Muskelgruppe und der Nervus peroneus müssen allerdings meist geopfert werden, manchmal auch ein Teil der Fibula. Die Resektion größerer Fibulatumoren ist kritisch zu sehen, sie haben meist großflächigen Kontakt zu den verzweigten Unterschenkelgefäßen.

###### **3.2.2.2 Oberschenkeltumoren**

###### **a) distales Femur**

Bei kleinen Tumoren und günstigen Weichteilverhältnissen ist die Versorgung mit einer Spezialendoprothese (Modularsystem) möglich. Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit geringer Wachstumsverwaltung ist die Implantation einer zementfreien Femurendoprothese gut möglich, wenn der Tumor resektabel ist und keine eingriffenden Voroperationen stattgefunden haben (nach sorgfältiger Aufklärung aller Vor- und Nachteile durch den Arzt). Das Kniegelenk kann ggf. auch komplett mit Kapsel entfernt werden.

Bei "**mitwachsenden**" **Endoprothesen** zum Einsatz bei Kindern über 10 Jahren wird das Wachstum durch einen Verlängerungsmechanismus im Femur und durch einen temporären "gleitenden" Einsatz in der Tibia mit mehreren Eingriffen der Gegenseite angepasst. Probleme hat es hier mit dem Durchmesser der kindlichen Markhöhle (Stabilität des Prothesenschaftes), mit Prothesenlockerungen und insbesondere mit einer Tendenz der kindlichen Weichteile zur Ausbildung einer derben Bindegewebekapsel gegeben, die die Verlängerung blockiert und sekundär reseziert werden muss. Schwieriger gestaltet sich die Verlängerungsprothesenversorgung bei kleineren Kindern im Alter von 6-10 Jahren. Es liegen im Verlauf bisher nur kurzfristige Erfahrungen vor.

Bei größeren Tumoren und allgemein bei kleinen Kindern ist die **Umkehrplastik nach Borggreve** möglich. Hierfür muss lediglich der Nervus ischiadicus tumorfrei sein, der Tumor kann mit Haut, Weichteilen und Gefäßen reseziert werden, der Unterschenkel wird erhalten und nach 180°-Drehung am Oberschenkel verschraubt. Arterie und Vene müssen gefäßchirurgisch vereinigt werden. Die Patienten können mit einer Orthoprothese versorgt werden und erhalten ein aktiv geführtes "Kniegelenk" mit guter Tiefensensibilität. Die Funktion ist wesentlich besser als bei Oberschenkelamputierten. Die endbelastungsfähige Fußsohle und das Wachstum der Tibia sind weitere Vorteile.

Auch der **totale Femursatz** durch eine Endoprothese mit Hüft- und Kniegelenk ist möglich, wird wegen der Weichteilausdehnung langstreckiger Femurtumoren jedoch oft nicht ausreichend radikal sein.

Eine weitere Möglichkeit der Extremitätenerhaltung bei knienahen Tumoren ist die **Resektionsarthrodese**. Sie wird in letzter Zeit aufgrund der mäßigen funktionellen Ergebnisse seltener angewandt. Vorsicht: Bei dieser Operationstechnik besteht, wie bei allen anderen Operationen mit Knochenspanverpfanzungen, eine besondere Interferenz zur postoperativen Chemotherapie! Derartige Operationen sind vorab mit einem Referenzoperator zu besprechen.

#### b) proximales Femur

Bei günstiger Biopsie (klein, lateral, längs) erlauben die Weichteilverhältnisse meist den Einbau einer Endoprothese. Modulare Systeme sind verfügbar. Bei Kindern und Jugendlichen kann in Folgeoperationen die Beinlänge ausgeglichen werden, der Einbau der Prothesenpfanne kann durch Verwendung eines Duokopfes verschoben werden, um das Beckenwachstum nicht zu stören. Bei Erwachsenen kann durch einen Duokopf eine stabile Führung erreicht werden.

#### 3.2.2.3 Becken

Die lokale Resektion bis zur inneren Hemipelvektomie ist sinnvoll, wenn die Nerven- und Gefäßversorgung des Beines erhalten werden kann. Es kann primär ohne Prothese oder mit einem speziell angefertigtem Beckenteilersatz operiert werden, wenn das Hüftgelenk reseziert wird. In den letzten Jahren hat sich die Hüftverschiebeplastik bewährt, die im Vergleich zur Beckenendoprothese mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden ist.

#### 3.2.2.4 Proximaler Humerus

Der Plexus brachialis hat in dieser Lokalisation meist einen ausreichenden Abstand vom Tumor, so dass die lokale Resektion möglich ist. Der Nervus axillaris und die Rotatorenmanschettenmuskulatur muss meist geopfert werden. Neben (riskanteren) Knochentransplantationen, z.B. mit freier oder gefäßgestielter Fibula, wird heute meist eine Humerusendoprothese eingesetzt, die im Modularsystem verfügbar ist. Die Funktion des Schultergelenks ist nach Resektion der Muskulatur und des Nervus axillaris meist gering, Unterarm und Hand behalten ihre Funktion, subjektiv wird die Armfunktion positiv bewertet. Bei langstreckigen Humerustumoren ist nach der Resektion der Ersatz des ganzen Humerus mit Schulter und Ellbogengelenk (im Modularsystem) möglich. Auch hiernach ist die Funktion des Unterarmes gut.

#### 3.2.2.5 Andere Lokalisationen

Auch bei Osteosarkomen anderer Lokalisation müssen weite Resektionsgrenzen angestrebt werden. Es wird dringend dazu geraten, solche Tumoren nur an Zentren mit entsprechender Erfahrung operieren zu lassen.

### 3.3 Ablative Therapie

#### 3.3.1 Technik

Die "wide excision" nach Enneking kann als Amputation transmedullär im betroffenen Knochen mit einem Sicherheitsabstand durchgeführt werden, der sich aus der Fehlerbreite der präoperativen Untersuchungsverfahren und der intraoperativen Meßtechnik ergibt. An Tumorzentren mit interdisziplinärer Erfahrung wird der traditionell empfohlene Sicherheitsabstand von 5 cm heute unterschritten.

Über die Markhöhlenausdehnung des Tumors und über eventuelle Skipmetastasen geben Kernspintomographie und Szintigraphie so exakt Auskunft, dass auf eine routinemäßige Angiographie verzichtet werden kann. Wichtig ist, dass immer der gesamte befallene Knochen untersucht wird, um Skipmetastasen auszuschließen. Präoperative Längenmaße sind immer von einem intraoperativ sicher auffindbaren Referenzpunkt her anzugeben (z.B. Kniegelenkspalt). Zur Beurteilung des Tumoransprechens wie zur Beurteilung der aktuellen Tumogröße müssen die bildgebenden Verfahren mehrfach durchgeführt werden. Für die Operationsplanung ist neben der aktuellen Tumorausdehnung der Ausgangsbefund von Bedeutung. Zur radikalen Eliminierung des Tumors gehört auch die Entfernung jener Teile, die nach Chemotherapie das ursprüngliche Vorhandensein des Tumors nicht mehr erkennen lassen.

### **3.3.2 Typische Amputationshöhen**

#### **3.3.2.1 Unterschenkeltumoren**

Bei Befall der proximalen Tibia oder der proximalen Fibula ist die Kniegelenksexartikulation dann möglich, wenn das Kniegelenk nicht befallen ist und am proximalen Unterschenkel ausreichend große Hautlappen zur Deckung des Stumpfes erhalten werden können. Das funktionelle Ergebnis der Kniegelenksexartikulation mit Endbelastbarkeit des Stumpfes und unbehindertem Wachstum des Femurs in der distalen Epiphysenfuge ist sehr gut, auch im Vergleich zur Endoprothesenversorgung, die im Tibiakopfbereich wegen der schlechten Weichteildeckung problematisch ist und insbesondere bei Kindern noch sehr komplikationsträchtig erscheint. Bei tumorbefallenem Kniegelenk ist die distale Oberschenkelamputation nötig, sie kann direkt an der synovialen Umschlagsfalte der Kniegelenkkapsel erfolgen. Die technische Versorgung langer Oberschenkelstümpfe erlaubt die Endbelastung, die traditionelle Absetzungshöhe mindestens 12 cm oberhalb des Kniegelenks ist durch neue Prothesentechnik obsolet.

#### **3.3.2.2 Oberschenkeltumoren**

##### **a) distales Femur:**

Bei Befall des distalen Femurs durch das Osteosarkom ist meist noch eine "transmedulläre" Oberschenkelamputation möglich, wobei hier mit ausreichendem Sicherheitsabstand oberhalb der präoperativ bekannten Tumorobergrenze amputiert wird. Können mehr Weichteil- als Knochenanteile erhalten werden, so ist bei Kindern sekundär eine operative Femurverlängerung möglich. Auch primär kann der Femurstumpf durch einen sicher distal der Tumorgrenze entnommenen Tibiaanteil knöchern verlängert werden. Hierbei kann eine Tibiawachstumsfuge erhalten werden. Auch der Einbau alloplastischen Materials zum Knochenersatz ist bei günstigen Weichteilverhältnissen möglich.

##### **b) proximales Femur**

Bei ausgedehntem Weichteilbefall kommen Hüftexartikulation oder Hemipelvektomie in Frage, der Radikalität sind bei Befall des Iliopoaskompartments Grenzen gesetzt. Als Alternative zur Hüftexartikulation kann bei geeigneten Fällen eine Stumpfaufbauplastik mit einer Endoprothese bei medialem Lappenerhalt in Frage kommen.

#### **3.3.2.3 Proximaler Humerus**

Bei Befall des proximalen Humerus ist technisch fast immer eine Resektion möglich (s.u.). Nur wenn der Gefäßnervenstrang vom Tumor befallen ist, wird eine ablative Maßnahme (Schulterexartikulation oder interthoracoscapuläre Amputation) notwendig.

#### **3.3.2.4 Becken**

Bei Befall des Beckenknochens, der keine Resektion (innere Hemipelvektomie) mehr erlaubt, ist die Hemipelvektomie indiziert. Sie sollte Tumorzentren mit entsprechender operativer Erfahrung vorbehalten bleiben. Gegebenenfalls ist ein Abdominalchirurg, ein plastischer Chirurg, ein Urologe zuzuziehen.

#### **3.3.2.5 Andere Lokalisationen**

Auch bei Osteosarkomen anderer Lokalisation müssen weite Resektionsgrenzen angestrebt werden. Es wird dringend dazu geraten, solche Tumoren nur an Zentren mit entsprechender Erfahrung operieren zu lassen.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.08.**

**Pathologie**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.08. Pathologie**

Vor Aufnahme eines Patienten in die Studie ist es unbedingt erforderlich, dass der Kliniker den lokalen Pathologen mit dem Studienprotokoll vertraut macht und ihm die erforderlichen Unterlagen zur Verfügung stellt. Es ist die Aufgabe des Klinikers, der den Patienten in die Studie einbringt, dafür zu sorgen, dass der lokale Pathologe über jeden Patienten informiert wird, der in die Studie aufgenommen wird und den lokalen Pathologen zu bitten, das Material gemäss Protokoll dem Referenzpathologen zur Verfügung zu stellen. Es ist nicht die Aufgabe des Referenzpathologen, die Schnitte anzufordern.

EURAMOS 1 wird von einem Referenzpathologen-Panel begleitet, dessen Aufgabe es ist, dafür zu sorgen, dass identische diagnostische histopathologische Kriterien (WHO-Klassifikation, 2002) für die Aufnahme in die Studie, die Bestimmung des Ausmasses der chondroblastischen Tumorkomponente und für die Ermittlung der Ansprechrate auf die Chemotherapie (Regressionsgrad) angewendet werden.

Zentrale (intramedulläre) und Oberflächen-Osteosarkome werden in folgende Subtypen unterteilt: Konventionelles Osteosarkom, chondroblastisches Osteosarkom, fibroblastisches Osteosarkom, riesenzellreiches Osteosarkom, MFH-ähnliches (anaplastisches) Osteosarkom, kleinzelliges Osteosarkom, teleangiektatisches Osteosarkom und hoch malignes Oberflächen-Osteosarkom. Niedrig maligne zentrale Osteosarkome, periostale und parosteale Osteosarkome werden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Präparate der Biopsie, an der die initiale Diagnose vom lokalen Pathologen gestellt wurde, müssen deshalb von auch von einem Referenz-Pathologen beurteilt werden. Die einzelnen Referenz-Pathologen sind jeweils für die Fälle zuständig, die von ihrer Gruppe in die Studie eingebracht werden.

Für die Erstellung der klinisch maßgeblichen Diagnose bleibt der lokale Pathologe zuständig.

### **B.08. - 1. BIOPSIE**

Bevorzugt sollte eine offene Biopsie durchgeführt werden. Folgende Untersuchungen des Biopsie- bzw. Operationsmaterials sind notwendig:

Biopsie in einem Stück von mindestens 1 x 1 cm Größe. Dieses Material wird benötigt:

**a) für Schnellschnittuntersuchungen**

An diesem Material wird beurteilt, ob Tumorgewebe gewonnen wurde oder nicht und welche Dignität dieses hat. Sehr oft kann bereits im Schnellschnitt eine eindeutige Diagnose gestellt werden.

**b) für die Erstellung der endgültigen, klinisch relevanten Diagnose**

**c) für molekularbiologische Untersuchungen**

Falls mehr Material zur Verfügung steht, als für die Diagnostik benötigt wird, sollte dies schockgefroren und bei -70° oder in flüssigem Stickstoff für zukünftige Untersuchungen gelagert werden. Wenn derartiges Material zur Verfügung steht, sollte dies auf dem Dokumentationsbogen Appendix B.04.03.04./05. vermerkt werden

## **B.08.-2. AUFBEREITUNG DES BIOPSIEMATERIALS**

### **a) Fixation und Einbettung des Biopsats**

Das Biopsiematerial wird in gepuffertem Formalin 4% fixiert. Die Paraffineinbettung sollte möglichst ohne Entkalkung oder nach schonender EDTA-Entkalkung erfolgen, um immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen zu ermöglichen. Eine aggressive Säureentkalkung ist zu vermeiden. Bei entsprechenden technischen Voraussetzungen kann ein Teil des Materials in Kunststoff eingebettet werden, um bei ausgeprägt mineralisierten Tumoren einen guten morphologischen Erhalt zu gewährleisten.

### **b) Frischmaterial für molekularbiologische Analysen**

Im Rahmen wissenschaftlicher Begleituntersuchungen sind ergänzende molekularbiologische Analysen von hoher Priorität. Dazu sind Untersuchungen an frischem Biopsiematerial erforderlich. In geeigneten Fällen sollte daher ein Teil des Biopsiematerials schockgefroren und bei -70° oder in flüssigem Stickstoff für zukünftige Untersuchungen gelagert und dies auf dem Formblatt vermerkt werden. Das molekularbiologische Labor bei der COSS-Studienleitung an der Abt. für pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitäts-Kinderklinik in Hamburg wird sich dann mit dem lokalen Pathologen in Verbindung setzen und den Transport organisieren. Falls Tumormaterial zur molekularbiologischen Untersuchung eingefroren wurde, sollte **zusätzlich 20 ml EDTA-Vollblut** zur Untersuchung der Keimbahnkonfiguration asserviert werden

**Die Sicherung der Diagnose muß vor eventuellen Zusatzuntersuchungen Priorität haben. Es versteht sich daher von selbst, daß nur dann Biopsiematerial zur molekularbiologischen Untersuchung kommen soll, wenn ausreichend Material zur Verfügung steht und die Diagnosesicherung nicht gefährdet wird.**

## **B.08.-3. VERSAND AN DEN REFERENZPATHOLOGEN**

Der Referenzpathologe sollte, wenn immer möglich, alle Blöcke des Biopsiematerials erhalten, mindestens jedoch einen Block und je 5 ungefärbte, auf beschichtete Objektträger (geeignet für Immunhistochemie) aufgezogene Schnitte der anderen Blöcke des Biopsiematerials. Ein Block wird für Vergleichszwecke beim jeweiligen Referenzpathologen archiviert. Ausser dem Biopsiematerial sollte der Referenzpathologe die präoperativen Röntgenbilder (mindestens die konventionellen Aufnahmen in zwei Ebenen) in Kopie oder elektronisch (CD) zur Verfügung haben. Diagnostisch problematische Fälle werden nach Zirkulation unter den Referenzpathologen entschieden.

## **B.08.-4. BEARBEITUNG DES TUMORPRÄPARATES NACH EN BLOC RESEKTION ODER AMPUTATION**

Um das Ziel der Studie zu erreichen, ist die zeitgerechte morphologische Analyse des Resektionsmaterials von grösster Wichtigkeit. Dies betrifft sowohl die lokale Bearbeitung (Transport zum Pathologen, Zuschnitt, Entkalkung, Administration), als auch die Versendung des Materials zur referenzpathologischen Begutachtung.

Die Untersuchung des Resektionsmaterials hat drei Ziele:

- 1. Bestimmung der Resektionsgrenzen**
- 2. Bestimmung der Ansprechrate auf die Chemotherapie**
- 3. Bestimmung des Prozentsatzes der chondroblastischen Differenzierung**

Um die Weichteilresektionsränder zu dokumentieren, sollte die initiale Untersuchung am unfixierten Präparat gleich nach Eingang erfolgen. Der minimale Abstand des Tumors von einem Resektionsrand sollte in mm angegeben und genau topografisch lokalisiert werden. Ist der Abstand des Tumors von den Resektionsrändern nicht eindeutig festzulegen, müssen diese Areale histologisch untersucht werden.

**Die Beurteilung der Resektionsgrenzen mit Ermittlung des minimalen Abstandes des Tumors vom Resektionsrand erfolgt durch den lokalen Pathologen.**

## **B.08.-5. Bestimmung der Ansprechrate auf die Chemotherapie (Regressionsgradbestimmung)**

### **Anfertigung eines Sagittal- oder Parafrontalsägeschnittes**

Zur weiteren Bearbeitung sollte das Resektat prinzipiell in Längsrichtung in der Ebene des maximalen Tumordurchmessers möglichst nach Präparate-Radiografie zur Ermittlung der optimalen Schnittebene geteilt und umgehend in Formalin fixiert werden. Eine Hälfte wird dann an den zuständigen COSS-Referenzpathologen versendet, d.h. noch vor Erstellung der Diagnose durch den lokalen Pathologen. Der Makrobefund mit den Abständen in mm sollte der Resektathälfte jedoch beiliegen. Mikroskopie und Diagnose können per Fax nachgereicht werden.

**Ohne die rechtzeitige Beurteilung des Regressionsgrades durch einen der Referenzpathologen kann die Stratifikation der Therapie nicht termin- und protokollgerecht erfolgen.**

Die andere Hälfte wird dann nach Fotodokumentation und Auf trennen in ca. 1 cm dicke Scheiben für die histologische Untersuchung in entsprechende Blöcke unterteilt, die dann auf eine Dicke von 2-3mm zugesägt werden. Die Position dieser Blöcke sollte landkartenartig entweder per Foto oder per Zeichnung erfasst werden. Um den Chemotherapieeffekt zu bestimmen, sind nur die Blöcke auszuwerten, in denen Tumorgewebe vorhanden war. Für die quantitative Auswertung sind angrenzender normaler Knochen und angrenzende normale Weichteile nicht heranzuziehen.

**Wichtigstes Ziel der Auswertung ist festzulegen, ob die Menge vitalen Tumors nach erfolgter Chemotherapie unter 10% (gutes Ansprechen) liegt oder 10% und mehr (schlechtes Ansprechen) beträgt.**

In den meisten Fällen ist dies eindeutig festzustellen, so dass die Einordnung als "good response" (unter 10% vitaler Tumor) oder "poor response" (10% oder mehr vitaler Tumor) keine Schwierigkeiten bereitet. In problematischen Fällen lässt sich die Ausdehnung mittels Milimeterpapier erfassen, das auf Azetatfolien (overhead-Folien) kopiert wurde. Dieses „Milimeterpapier“ kann dann zugeschnitten und auf dem Deckglas mittels doppelseitigem Klebeband fixiert werden, so dass eine Einzeichnung und Berechnung der vitalen Tumorareale auf diese Art und Weise möglich ist. Alternativ können die Schnittpräparate eingescannt und zu einem „Grossflächenschnitt“ zusammengesetzt werden (z.B. Photoshop). Auf diesem Grossflächenschnitt können dann die Tumorgrenzen eingezeichnet und die Tumorfläche (in Pixeln) erfasst werden. Analog werden die vitalen Tumorreste bei identischer Vergrößerung markiert, ihre Pixelmenge berechnet und ihr prozentualer Anteil bezogen auf die Gesamtumorfläche ermittelt. Bei Schwierigkeiten in der Auswertung sollte der Referenzpathologe kontaktiert werden.

***Um die Vergleichbarkeit mit den früher durchgeführten COSS-Studien sicherzustellen, wird das 6-stufige Regressionsgrad-Grading nach Salzer-Kuntschik et al. beibehalten.***

Grad n.Salzer-Kuntschik et al.	
I	keine vitalen Tumorzellen
II	einzelne vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorinsel kleiner als 0,5 cm
III	weniger als 10 % vitales Tumorgewebe
IV	10-50 % vitales Tumorgewebe
V	mehr als 50 % vitales Tumorgewebe
VI	kein Effekt der Chemotherapie

#### B.08.-5. Ermittlung des chondroblastischen Tumoranteils

Dieselbe Methode kann zur Berechnung des Prozentsatzes des knorpelig-differenzierten Tumoranteils benutzt werden. **Die Diagnose chondroblastisches Osteosarkom wird dann gestellt, wenn mehr als 30% der Fläche eines Osteosarkoms aus chondroblastischen Arealen besteht, die mit nicht-chondroblastischen Anteilen durchmischt sein sollten (DD: dedifferenziertes Chondrosarkom).**

Vitale chondroblastische Bezirke bestehen charakteristischerweise aus knotigem bläulich-hyalinem Knorpel mit mässiger bis starker Kernpleomorphie, entsprechend einem Chondrosarkom Grad II bis III. Nekrotische Knorpelabschnitte sind histologisch als konfluierende, blass bis leicht eosinophil gefärbte Matrixanteile sichtbar, die grosse vesikuläre Lakunen aufweisen, in denen noch schattenhaft Zellen erkennbar sind. Makroskopisch ist eine eindeutige chondroide Differenzierung nur selten erkennbar. Die Diagnose wird deshalb in der Regel histologisch gestellt.

#### ZUSÄTZLICHE LITERATUR

Delling, G. (1998). Diagnostik von Knochentumoren. Verh Dtsch Ges Pathol **82**: 121-32.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.09.**

**Radiologie**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.09. Radiologie**

Appendix B.09.01. – Röntgendiagnostik

Appendix B.09.02. – Kernspintomographie

Appendix B.09.03. – Computertomographie (Thorax)

Appendix B.09.04. – Szintigraphie

Appendix B.09.05. – Positronen-Emissionstomographie (PET)

Die im Appendix B.09. aufgeführten Hinweise zur radiologischen Untersuchungstechnik haben Empfehlungscharakter.

## Appendix B.09.01. Röntgendiagnostik

### 1. PRIMÄRTUMORREGION (lokale Kontrolle)

#### a) Nativaufnahmen des Primärtumors in 2 Ebenen

**Technik:** Dargestellt werden soll die gesamte Knochenläsion. Diese Aufnahmen dienen zur Analyse der röntgenologischen Strukturveränderungen im Knochen- und Weichteilgewebe. Das Tumorvolumen wird aus den initial erstellten Aufnahmen nach der Ellipsoidformel ( $a \times b \times c \times 0,52$ ) berechnet.

##### Termine:

- initial Ausgangsuntersuchung. Übersichtsaufnahmen der gesamten befallenen Extremität in 2 Ebenen  
*(optional)*
- ca. Woche 5, Halbzeit der präop. Therapie präoperative Untersuchung
- Woche 10 alle 4 Monate
- während postoperativer Chemotherapie  
*(ggf. auch Schnittbildung)*
- nach letztem Chemotherapiiekurs alle 4 Monate
- im 1. - 4. Jahr der Nachsorge bei klinischem Verdacht
- danach  
*Ggf. Modifikationen nach Wunsch des Operateurs erforderlich*

#### b) Maßbandaufnahmen:

**Technik:** Nach Möglichkeit Kassetten im Format 30x90 verwenden, damit der gesamte befallene Knochen von Gelenk zu Gelenk auf einer einzigen Aufnahme dargestellt ist. Anlegen des Maßbandes im Knochenniveau. Diese Aufnahme dient der Darstellung der gesamten Topographie des Tumors in der befallenen Extremität und ist für die Vorbereitung der Operation (Bestimmung der Resektionshöhe, ggf. Planung einer Endoprothese) erforderlich. Die Darstellung des gesamten tumortragenden Knochens dient zudem der Suche nach Skip-Metastasen.

##### Termin:

- initial Ausgangsuntersuchung (empfohlen)

### 2. METASTASEN (Systemische Kontrolle)

#### a) Übersichtsaufnahmen des Thorax:

**Technik:** Übersichtsaufnahmen in 2 Ebenen

##### Termine:

- initial Ausgangsuntersuchung
- ca. Woche 5, Halbzeit der präop. Therapie  
*(optional)*
- ca. Woche 10, präoperative Untersuchung  
(alternativ: CT-Thorax)
- während postoperativer Chemotherapie alle 2 Monate
- nach letztem Chemotherapiiekurs  
(alternativ: CT-Thorax, empfohlen)
- im 1. & 2. Jahr der Nachsorge alle 6 Wochen - 3 Monate
- im 3. & 4. Jahr der Nachsorge alle 2 - 4 Monate
- im 5. - 10. Jahr der Nachsorge alle 6 Monate
- danach ca. alle 6 – 12 Monate nach lokaler Maßgabe

#### b) Röntgenaufnahmen verdächtiger Skelettanteile:

Röntgenaufnahmen der betroffenen Skelettanteile bei szintigraphisch oder MR-tomographisch nachgewiesenen oder vermuteten Befall.

## Appendix B.09.02. Computertomographie (CT) Thorax

**Vorbemerkung:** Da die Osteosarkom-Darstellung im Skelettbereich überwiegend mittels konventionellem Röntgen und Magnetresonanztomographie erfolgt, wird die Computertomographie des Thoraxes zum Nachweis bzw. zum Ausschluß von Lungenfiliae durchgeführt. Da diffuse Lungenparenchymveränderungen in diesem Zusammenhang nicht von Bedeutung sind, ist die Durchführung eines HR-CT auch nicht erforderlich. Eine Untersuchung des Thorax mit Spiral CT-Technik ist wünschenswert, eine Single-Slice-CT-Untersuchung ist aber auch akzeptabel bzw. besser als gar keine CT-Untersuchung.

### A: Einzelschicht-Technik:

**1. Vorbereitung des Patienten:** In der Regel schmerzfreie Rückenlage, wenn möglich Arme über dem Kopf verschränkt. Nahrungskarenz oder Nüchternsein ist nicht erforderlich. Ein intravenöser Zugang (eventuell Port) sollte vorhanden sein.

**2. Untersuchung:** Anfertigen eines Topogramms/Scannogramms als Übersicht bzw. zur späteren Identifikation der Lage der Einzelschichten.

Scanbereich: Obere Thoraxapertur bis hinterer Pleurarecessus.

Scanparameter: 10/10 oder 7/10 (Schichtdicke in Millimetern / Tischvorschub in mm).

Der Scan sollte in Inspinationslage erfolgen. Eine Nativserie ist sinnvoll, da hier unter Umständen die Dichtemessung von Verkalkungen im Bereich des Mediastinums oder im Bereich intrapulmonaler Rundherde zum Nachweis oder Ausschluß einer Ossifikation in Anbetracht der Grunderkrankung erfolgen kann.

Nach einer Nativ-Untersuchung des Thorax sollte eine identische Serie mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel erfolgen. Diese kann als Infusion aber auch in Form einer KM-Bolus-Gabe durchgeführt werden (2 ml/s). Der Start der Untersuchungsserie sollte nicht vor Applikation ca. der Hälfte des Kontrastmittels erfolgen.

Eine Dokumentation sowohl im Lungenfenster (ca. 1500 / -650) sowie im Weichteilfenster (ca. 400/40) ist erforderlich. Aus Kostengründen kann die Nativserie im Lungenfenster und die Serie nach Kontrastmittelgabe im Weichteilfenster dokumentiert werden.

### B: Untersuchung des Thorax im Spiral-CT Modus:

**1. Vorbereitung des Patienten:** In der Regel schmerzfreie Rückenlage, wenn möglich Arme über dem Kopf verschränkt. Nahrungskarenz oder Nüchternsein ist nicht erforderlich. Ein intravenöser Zugang (eventuell Port) sollte vorhanden sein.

**Scanparameter:** Scanbereich: Obere Thoraxapertur bis hinterer Pleurarecessus.

Schichtdicke 5 mm, Tischvorschub 8 mm, Rekonstruktionsinkrement 4 mm oder dünner.

Die Untersuchung sollte nach einer kurzen Hyperventilationsphase starten, weil hierdurch die Atemanhaltephase von ca. 30 Sekunden für den Patienten leichter durchzuführen ist. Der Spiralscan sollte in caudal-cranialer Scan-Richtung erfolgen, da Atembewegungen gegen Ende der Scanzeit im Bereich der Lungenspitze zu geringeren Bewegungsartefakten führen als im Bereich der Lungenbasis.

Nach einem nativen Durchgang wird in identischer Position ein zweiter Spiralscan durchgeführt. Hierbei erfolgt eine Kontrastmittelgabe (Konzentration 300 mg Jod/ml) mit einem Volumen von ca. 70 ml für Jugendliche und Erwachsene, bzw. reduziert gemäß der Dosisempfehlung des Herstellers je nach Gewicht und Körpergröße des Kindes. Flussrate des Kontrastmittels 2 ml/s, Start des Kontrastmittelscans nach einem Zeitdelay von ca. 20 Sekunden.

Dokumentation der Schichten nativ im Lungenfenster (1500 / -650). Nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel Dokumentation im Weichteilfenster (400/40) für Mediastinum / Hilusregion.

Im Rahmen der COSS-Studie sollten für spätere Auswertungen die digitalen Daten auf einem geeigneten Medium, z.B. CD-Rom, gespeichert, bzw. archiviert werden

### Termine:

- |   |   |
|---|---|
| • initial                                 | Ausgangsuntersuchung                    |
| • ca. Woche 10, präoperative Untersuchung | (alternativ: Röntgen-Thorax)            |
| • nach letztem Chemotherapiekurs          | (empfohlen, alternativ: Röntgen-Thorax) |
| • danach                                  | bei Verdacht im Röntgen-Thorax          |

## Appendix B.09.03. Kernspintomographie (MR)

### 1. Tumorausdehnung:

#### 1) KNIEREGION

Verwendung von Oberflächenspulen nicht erforderlich, da ein großes "field of view" (FOV) zur Darstellung auch eines benachbarten Gelenkes benötigt wird (FOV ca.350-450mm).

##### Vorgehen:

- a) transversale Suchschicht in Höhe des Tumors. Diese dient zur Planung einer:
- b) sagittalen Suchschicht durch den Markraum des betreffenden Knochens zur Bestimmung einer möglichen Rechts-Links-Angulation mit dem Ziel, die Extremität coronar planparallel zum Markraum des Röhrenknochens darzustellen.
- c) coronare, T1 gewichtete Multislice-Sequenz mit Einbeziehung eines benachbarten Gelenks. Möglichst Darstellung beider Beine zum Seitenvergleich und für spätere Vergleichsmessungen an der gesunden Extremität.
- d) axiale, T2 gewichtete Multislice-Sequenz zur übersichtlichen Erfassung weiter dorsal oder ventral liegender Tumoranteile sowie des Gefäß-Nerven-Bündels.
- e) Wenn keine spätere Dynamik vorgesehen ist, Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels (z.B. Magnevist ).
- f) Coronare und axiale T1-gewichtete Multislice-Sequenz.

#### 2) OBERARMREGION

##### Vorgehen:

- a) transversale und coronare Suchschicht zur Planung einer sagittalen Schichtenfolge durch den Tumor.
- b) sagittale, T1 gewichtete Multislice-Sequenz durch den jeweiligen Oberarm planparallel zum Markraum (Vorteil: keine Bewegungsartefakte durch Herzpulsation). Weiter wie unter 1.a)-d).

#### 3. STAMMREGION (Becken, Wirbelsäule, Rippen etc.)

**Spezielle Situation:** Suchschichten und Multislice-Sequenz nach eigenem Ermessen, angepaßt an die anatomische Lage.

### 2. Tumoransprechen:

**Dynamische Gadolinium-Sequenz** zur Abschätzung des Ansprechens auf die präoperative Chemotherapie. Die Durchführung der hier beschriebenen MRT-Dynamik oder/und der standardisierten 3-Phasen-Skelettszintigraphie im präoperativen Verlauf wird empfohlen!

##### Technik:

Es wird nach Punkt 1d) und somit statt der allgemeinen Kontrastmittelgabe eine dynamische KM-Gabe durchgeführt. Wenn möglich einen Gadolinium-Standard vorher so neben dem Patienten positionieren, daß ein sehr helles Signal neben dem dunklen Hintergrund existiert, so daß alle Scans gleichmäßig skaliert werden. Dann wird eine repräsentative Tumorschicht nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- Gute Erfassung der Markraum-Veränderungen,
- Möglichst gleichzeitig optimale Darstellung auch der Weichteilkomponente des Tumors,
- Vorhandensein von sog. Fixpunkten (z.B. Gelenk, Zentrum des Markraums etc.), die eine gute Reproduzierbarkeit der Schichtebenen bei späteren Verlaufsuntersuchungen ermöglichen.
- Erfassung korrespondierender gesunder Knochen- oder/und Weichteilbereiche der gesunden Extremität,
- In dieser einen zentralen Tumorschicht wird im Spin-Echo-Mode oder in einer Gradienten-Echo-Sequenz eine T1-gewichtete Serie repetitiv möglichst schnell hintereinander über ca.5 min. angefertigt (z.B. SE-Mode, Multislice anwählen, aber nur 1 Schicht scannen, TE: 15-12-msec., TR: 200 msec). Daraus resultiert eine Scan-Zeit von 25-40 Sekunden. Kürzere Scanzeiten machen nur mehr Bilder und Arbeit, verändern aber nichts am Kurvenverlauf.

- Bolusartige i.v. Gabe des paramagnetischen Kontrastmittels (Dosis: 1mmol/kg KG = 0,2ml/kg KG) in ca.5-10 Sekunden zwischen dem ersten und zweiten Scan. Man kann auch 3 oder 5 Nativscans vor dem Bolus anfertigen, um somit für die spätere Quotientenbildung einen besseren nativen Mittelwert zu bekommen.
- Auswertung der Weichteilkomponente und des Markraumes mittels einer "region of interest" (ROI) in Relation zur gesunden Muskulatur des anderen Beines.

Alle gängigen MR-Geräte haben in ihrem Software-Paket eine Auswertemöglichkeit für eine Kontrastmittel-Zeit-Dynamik. Dabei muß der vom MR-Gerät automatisch gelieferte Kurvenverlauf kritisch hinterfragt werden: eine Angabe von "arbitrary units" oder eine Zeitskala von 0-100% nützen im Vergleich der Verlaufsuntersuchung im Abstand von Monaten wenig! Exakte Quotientenbildung aus den Meßwerten der ROI mit Gadolinium durch die nativ-ROI sowohl im Tumor als auch z.B. in der gesunden Muskulatur und zur Sicherheit im Gadolinium-Standard sind notwendig.

Ein Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, wenn die Perfusion im Vergleich zum Ausgangsbefund um 50% oder mehr abgenommen hat.

### **3. Termine der MRT-Verlaufsuntersuchungen:**

Voraussetzung für eine gute Vergleichbarkeit der MR-Untersuchungen und der dynamischen Kurven ist eine exakt gleiche Positionierung des Patienten unter Verwendung desselben MR-Gerätes!

**Termine:**

- initial Vor Therapiebeginn, wenn möglich vor Biopsie.  
Darstellung der gesamten befallenen Extremität zum Ausschluß von Skip-Metastasen.
- *ca. Woche 5, Halbzeit der präop. Therapie* (optional)
- ca. Woche 10 präoperative Untersuchung,  
wichtig für die endgültige Operationsplanung
- postoperative Kontrolle(n) in Abstimmung mit dem Operateur  
je nach Fremdmaterial ggf. sinnvoll

## **Appendix B.09.04. Szintigraphie**

Durchführung der Skelettszintigraphie in 3-Phasen-Technik nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Nuklearmedizin 1999, 38: 251ff, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/l1/nukl-022.htm>); in Kürze:

### **1. Radiopharmakon**

Tc-99m-Phosphonat (z.B. MDP, DPD), Aktivität 500-1000 MBq, bei Kindern entsprechend weniger (Anpassung nach den Empfehlungen der EANM Pediatric task Group), Minimum 40 MBq

### **2. Untersuchungstechnik**

a) **Tumorregion**

3-Phasen-Technik

- Perfusionsphase: unmittelbar p.i., dynamisch
- Blutpoolphase (auch Frühphase oder Weichteilphase genannt) wenn möglich in 2 Ebenen: 2-5 min p.i.
- Spätphase, wenn möglich in 2 Ebenen: 2-5 h p.i., bei Verlaufsuntersuchungen einheitliches Intervall, da sich die Tumor/Nicht-Tumor-Quotienten mit der Zeit ändern können)
- Ggf. SPECT

### b) Ganzkörperszintigraphie

wie üblich in anteriorer und posteriorer Sicht, Kopfaufnahmen zusätzlich seitlich, 2-5 h p.i., bei Bedarf. weitere Einzelaufnahmen in 2. Ebene und/oder SPECT, ggf. Thorax-SPECT (pulmonale Filiae)

### 3. Quantifizierung

- Mittels ROI-Technik wird die Traceranreicherung in der Tumorregion verglichen mit einer Referenzregion (gesunde Gegenseite bei den Extremitäten, evtl. Wirbelsäule bei anderen Lokalisationen).
- Wahl rechteckiger ROI wegen der einfacheren Reproduzierbarkeit, wenn möglich ohne Epiphysenfugenaktivität, möglichst eng um die Tumorkontur gelegt, identische ROIs in der Blutpool- und der Spätphase
- Bestimmung der Tumor/Nicht-Tumor (T/NT) Quotienten in der Blutpool- und Spätphase
- Verzicht auf Untergrundkorrektur
- Bei Verlaufsuntersuchung Wahl identischer ROIs (in Größe und Lokalisation)

### 4. Termine der szintigraphischen Verlaufsuntersuchungen

#### Termine:

- |   |  |
|---|--|
| • initial                                   | <b>Obligat zur Metastasensuche</b><br>Vor Therapiebeginn, wenn möglich vor Biopsie.          |
| • ca. Woche 5, Halbzeit der präop. Therapie | (optional, Kontrolle des Ansprechens)  |
| • ca. Woche 10, präoperative Untersuchung   | (empfohlen, Kontrolle des Ansprechens,<br>alternativ oder zusätzl. z.B. dynamisches MR, PET) |
| • danach                                    | nicht routinemäßig vorgesehen  |

Zur Abschätzung des Tumoransprechens wird die wiederholte Durchführung der hier beschriebenen 3-Phasen-Skelettszintigraphie oder/und der oben beschriebenen MRT-Technik im präoperativen Verlauf empfohlen:

### 5. Bemerkungen

Skip-Läsion: bei szintigraphischem Verdacht unbedingt weitere Abklärung fordern (MRT).

### 6. Bewertung des Tumoransprechens:

Ein gutes Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie ist dann mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, wenn der Tumor/Non-Tumor-Quotient sowohl in der Frühphase, als auch in der Spätphase im Verlauf um mehr als 20% des Ausgangswertes zurückgeht.

[Wie in den vorangegangenen COSS Studien wird 20% als Schwellenwert gewählt, auch wenn es Publikationen gibt, die eine Abnahme der Tumor/Non-Tumor-Quotienten um mindestens 30% als Zeichen für ein gutes Ansprechen fordern.]

## Appendix B.09.05. Positronen-Emissionstomographie (PET)

(STANDARDISIERTE UNTERSUCHUNG DES TUMORANSPRECHENS MIT DER FDG-PET)

### 1. Vorbemerkung

F-18-FDG ist in Deutschland für die Diagnostik von Osteosarkomen mit der PET (noch) nicht zugelassen. Eine FDG-PET bei Osteosarkompatienten ist daher nur bei einer individuellen klinischen Fragestellung ("individueller Heilversuch") oder im Rahmen von klinischen Studien möglich (Voraussetzungen: positives Votum der zuständigen Ethikkommission, Genehmigung nach der gültigen Strahlenschutzverordnung).

Falls bei einem/r Patienten/in eine FDG-PET Untersuchung durchgeführt werden soll, wird folgendes standardisiertes Vorgehen empfohlen:

Durchführung der FDG-PET nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Nuklearmedizin 1999, 38: 267ff, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/nukl-028.htm> ), in Kürze:

## 2. Radiopharmakon

F-18-FDG (Fluorodeoxyglukose), Aktivität 350-750 MBq, bei Kindern entsprechend weniger (Anpassung nach den Empfehlungen der EANM Pediatric task Group oder 5-10 MBq/kg KG, Minimum 35 MBq).

## 3. Untersuchungstechnik

**Apparative Voraussetzung:** Vollring-PET-Scanner/dediziertes PET-System

c) **Ganzkörpertomographie**

Wenn möglich sollten Ganzkörperaufnahmen akquiriert werden.

d) **[Teilkörper]tomographie**

Nur falls Ganzkörperaufnahmen nicht möglich sind, können alternativ Teilkörperaufnahmen angefertigt werden: Körperstamm und Primärtumorregion, wobei der tumortragende Knochen ganz abgebildet sein sollte (zur Beurteilung von skip-Läsionen)]

e) **Transmissionsmessung und Schwächungskorrektur**

Wenn möglich sollten zusätzlich Transmissionsmessungen für eine Schwächungskorrektur durchgeführt werden (insbesondere Primärtumorregion und Thorax)

## 4. Quantifizierung

a) **Tumor/Non-Tumor-Quotienten (T/NT):** Vorgehen analog zur Skelettszintigraphie

- Mittels ROI-Technik wird die Traceranreicherung in der Tumorregion verglichen mit einer Referenzregion (gesunde Gegenseite bei den Extremitäten, evtl. Wirbelsäule bei anderen Lokalisationen).
- Auswahl des coronalen Schittbilds mit der maximalen Tumoraktivität.
- Wahl rechteckigen ROI wegen der einfacheren Reproduzierbarkeit, möglichst eng um die Tumoraktivität gelegt.
- Bestimmung T/NT-Quotienten aus den Durchschnittszählraten in den ROIs.
- Bei Verlaufsuntersuchung Wahl identischer ROIs (in Größe und Lokalisation).

Eventuell zusätzlich:

b) **Standardized Uptake Values (SUV),** falls Transmissionsmessung vorhanden

- Wahl der identischen Tumor-ROI wie für die T/NT-Bestimmung.
- Berechnung des SUV aus dem ROI-Durchschnittswert, in üblicher Weise.

## 5. Ganzkörperbeurteilung

Jede Mehranreicherung, die nicht durch physiologische oder andere Ursachen (z.B Kontamination, Parainjektion, adäquates Trauma,...) erklärt werden kann, wird als tumorsuspekt angesehen und sollte dokumentiert und weiter abgeklärt werden.

## 6. Termine der FDG-PET Verlaufsuntersuchungen

### Termine:

EURAMOS-1 beinhaltet keine obligaten PET-Untersuchungen. Wenn die FDG-PET zur Abschätzung des Tumoransprechens durchgeführt wird, sollten die Untersuchungen zeitnah zur Skelettszintigraphie erfolgen:

- *initial* *(optional, vor Therapiebeginn, wenn möglich vor Biopsie)*
- *ca. Woche 5, Halbzeit der präop. Therapie* *(optional, Kontrolle des Ansprechens)*
- *ca. Woche 10, präoperative Untersuchung* *(optional, Kontrolle des Ansprechens)*

## 6. Bemerkungen

### a) Responsekontrolle

Die FDG-PET scheint geeignet zu sein, das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie nicht-invasiv abschätzen zu können. Hierbei scheint die FDG-PET der Skelettszintigraphie überlegen zu sein. Diese Ergebnisse aus ersten Publikationen mit kleinen Patientenzahlen müssen noch an größeren Patientenkollektiven bestätigt werden (3, 5, 6). Weiterhin ist die optimale Trennschwelle zwischen einem guten und schlechten Tumoransprechen bisher nicht an einem größeren Kollektiv validiert. In den genannten Publikationen wird sie bei einer Abnahme der T/NT-Quotienten um mindestens 20 bis 40% angegeben. In keiner Arbeit wird eine Schwelle für SUVs genannt.

### b) Metastasendetektion

Die FDG-PET scheint in der Erkennung der pulmonalen Metastasen der Spiral-CT unterlegen zu sein. Daher schließt ein unauffälliger Thoraxbefund in der FDG-PET eine pulmonale Metastasierung nicht aus (1).

Über den Nutzen der FDG-PET in der Erkennung ossärer Metastasen und Skip-Läsionen liegen bisher keine ausreichend gesicherten Daten vor. Möglicherweise ist hier die Skelettszintigraphie überlegen (4).

### c) Rezidiverkennung

Für die Rezidiverkennung scheint die FDG-PET nach ersten Ergebnissen geeignet zu sein (2).

## 7. Literatur

1. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for Detection of Pulmonary Metastases from Malignant Primary Bone Tumors: Comparison with Spiral CT. Ann Oncol 2001; 12: 479-486.
2. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG PET for Detection of Recurrences from Malignant Primary Bone Tumors: Comparison with Conventional Imaging. Ann Oncol 2002;
3. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of Chemotherapy Response in Primary Bone Tumors with F-18-FDG-PET in Comparison with Histologically Assessed Tumor Necrosis. Clin Nucl Med 2000; 25: 874-881.
4. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for Detection of Osseous Metastases from Malignant Primary Bone Tumors: Comparison with Bone Scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1305-1311.
5. Nair N, Ali G, Green AA, et al. Response of Osteosarcoma to Chemotherapy. Evaluation with F-18 FDG-PET Scans. Clin Positron Imaging 2000; 3: 79-83.
6. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al. Evaluation of Neoadjuvant Therapy Response of Osteogenic Sarcoma Using FDG-PET. J Nucl Med 1999; 40: 1637-1643.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.10.**

**Strahlentherapie**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.10. Strahlentherapie**

**Appendix B.10.01.**  
**Durchführung der Strahlentherapie**

Surgical removal of all tumour tissue at any site should always be attempted and is the only proven way to achieve local control. In selected cases, however, radiotherapy plays an important role; i.e when the tumour is unresectable for technical and/or medical reasons, or when the resection margins following surgery are involved judged by histopathological examination. Inadequate resection is defined as intralesional or marginal resection or margins are contaminated. The patients treated with *post-operative irradiation* should receive an eq. total dose of 56-62 Gy in 2 Gy fractions where margins are microscopically involved, and 64-70 Gy where macroscopic tumour tissue is left behind. For *definitive radiotherapy* of an inoperable osteosarcoma a radiation dose of 70Gy or more should always be attempted.

Selected institutions may advocate the use of intraoperative electron boost irradiation or brachytherapy by high-dose rate after loading techniques in cases where macroscopic tumour tissues are left behind or where the surgical margins obviously are inadequate.

## **1. Practical guidelines for delivery of radiotherapy**

### **Treatment equipment**

High-energy photons generated by a linear accelerator should be used to treat deep-seated tumours; with a recommended radiation quality between 5 and 15 MV. If the target volume exceeds to the surface of the *patient*, adequate dose coverage should be obtained using bolus material rather than a mixed beam technique.

A three-dimensional computerised dose planning with inhomogeneity corrections shall be performed based on CT-scans performed on a flat table top. The CT-acquisition must cover all organs at risk as well as the entire target volume.

A multiple field technique, with optimal beam entry directions and beam weights, should be applied to obtain a homogenous dose to the PTV while at the same time minimise the dose to organs at risk. Normal tissue sparing should be attempted by field shaping using customised blocks (individually cut) or with a multileaf collimator.

Virtual or conventional simulation procedures are mandatory for all fields. The position of all shielding blocks should be indicated on the simulation films or on BEV-plots as overlays on DDR's.

### **Treatment verification**

- Simulator port films or Beams Eye View-plots (BEV-plots) as overlay on Digital Reconstructed Radiographs (DDR).
- Treatment verification (portfilm or Electronic Portal Imaging (EPI) at the beginning, in the middle, and at the end of the treatment.
- Measurement of entrance dose or other equivalent methods to ensure that the correct calculated dose is given to the patient.
- Radiation treatment charts as well as the dose plan and port films shall be saved.

### **Abbreviations (Source: ICRU Report 50)**

GTV (Gross Tumour Volume) is the gross tumour; either palpable or visible/demonstrable by imaging techniques. Its delineation should preferentially be done in collaboration with a radiologist.

CTV (Clinical Target Volume) contains a demonstrable GTV and/or sub-clinical microscopic malignant disease. Original tumour extension should guide the delineation of CTV. Ideally this should be done in collaboration with the treating surgeon. In axial tumours a safety margin of 2 cm added to GTV should be attempted. For an extremity osteosarcoma a margin of 4-5 cm may be advisable.

PTV (Planning Target Volume) is a geometrical concept defined to select appropriate beam sizes and beam arrangements, taking into considerations the net effect of all the possible geometrical variations. Margins, 0,5-1,0 cm should be added to the CTV to take into account the effects of organ and patient movements and inaccuracies in beam and patient set-up in order to ensure that the prescribed dose is actually absorbed within the CTV.

## **Fractionation**

1.8 - 2.0 Gy/fraction given as 1 fraction per day and 5 fractions per week.

In case of bank holidays or machine breakdowns, the overall treatment time might be extended where the indication is adjuvant, whereas in case of macroscopic tumour tissue compensation by adding an extra fraction (separated by a minimum of 6 hours on a treatment day) should be considered. This may not be appropriate where spinal cord, brachial or lumbar plexus is in the high dose volume

## **Dose homogeneity**

A maximum dose variation within the PTV between 95-105% according to the dose plan should be attempted. Hot spots outside the PTV with a maximum of 110% are acceptable only if total volume is less than 10 cm<sup>3</sup>. Moreover, single hot spots should not exceed 5 cm<sup>3</sup>.

## **Organs at risk & Tolerance doses for normal tissues**

All structures that may be associated with serious late toxicity should be delineated and dose-volume-histograms generated. The following maximum radiation doses should be respected:

Cervical cord (more than 5 cm length ) 45 Gy

Cervical cord (less 5 cm) 50 Gy

Brain tissue 60 Gy

Optic nerve/chiasm 50 Gy

Intestine 50 Gy, depending on volume

Liver:

Whole liver 20Gy: If less than ¼ volume is irradiated, 50 Gy

Kidney 20 Gy (> 1/3)

Heart 30 Gy

Lung 20 – 60 Gy depending on volume

Urinary bladder 60 Gy

## **Chemotherapy during radiotherapy**

Chemotherapy can be continued during radiotherapy, but enhancement of radiation toxicity is likely to occur with several agents and at the radiation doses recommended may result in severe acute and late side effects. This is of particular concern where spinal cord is in the field . High-dose methotrexate should to be avoided during radiotherapy. Adriamycin should be avoided in radiation treatment of axial tumours as intestinal toxicity will be enhanced and this agent will also increase skin toxicity. Concurrent Ifosfamide should be avoided where significant volume of bladder is in the radiation field

## **2 Follow up**

The standard guidelines pointed elsewhere in this protocol should be followed. Particular emphasis should be placed on establishing whether a local recurrence, represents an “in field” central relapse or develops outside field or as an “edge” recurrence.

CTCAE-score / RTOG-score vs. LENT- SOMA guidelines should be used to score normal tissue complication rates.

## **3 Quality assurance (QA)**

Co-operative group multicentre clinical trials require means to guarantee uniformity of treatment procedures and QA is a prerequisite to evaluate patients entered from various institutions. A major deviation from the protocol may jeopardise the ability to answer questions addressed in the trial.

## **Objectives**

The aim of this QA part of the protocol is to ensure uniformity of all radiotherapy data for each patient. Specifically, this means;

To establish a uniform description of the radiation therapy given in terms of volumes, doses and fractionation

To evaluate compliance with the radiotherapy instructions. To help enable a correct evaluation of the endpoints in the trial. To create a platform for evaluation of reactions in healthy tissue, to radiation alone or in combination with the chemotherapy administered.

## **Elements of the QA**

A final treatment evaluation of each single patient after completion of radiotherapy shall be performed. A responsible physicist will check the following parameters: Patient immobilisation, 3D dose planning, Dose prescription according to ICRU 50 and beam calibrations according to the IAEA Technical Report No. 277 or TRS 398.

Fractionation

Volumes of GTV, CTV and PTV

Field data for all fields

Dose distribution in a transversal plane in or close to the centre of GTV

Dose distribution in transversal, sagittal and frontal planes in or close to the centre of PTV

Dose-volume histogram for all defined volumes of interest

Copy of the treatment chart.

A questionnaire shall be filled in by the radiation oncologist at the completion of the treatment and sent to the Study Secretariat.

## **Appendix B.10.02. Nachsorge nach Strahlentherapie**

### **Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

#### **Hintergrund**

Die Radiotherapie ist eine wesentliche Therapiemodalität in der Behandlung von Tumoren im Kindes- und Jugendalter und wird auch in einigen Fällen beim Osteosarkom angewendet. Wie bei jedem therapeutischen Verfahren wird beim Einsatz der Strahlentherapie eine Abwägung zwischen zu erwartendem Nutzen und in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen getroffen. Insofern kommt neben der Erfassung der lokalen Kontrollraten der Erfassung der radiogen induzierten Nebenwirkungen, vor allem der Spätnebenwirkungen, eine wesentliche Rolle zu. In der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) wurde das nachfolgende Konzept zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter studienübergreifend erarbeitet. Die zentrale Erfassung der Dokumentation wird im „Register für radiogene Spätnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen“ (RISK) in Münster durchgeführt (Adresse s.u.).

#### **Konzept zur Erfassung radiogener Spätfolgen**

Bei der Durchführung der Radiotherapie wird vom Radioonkologen eine Dokumentation der Technik der Strahlentherapie sowie der Bestrahlungsdosen an Risikoorganen durchgeführt und an das zentrale Register eingesendet (siehe Tabelle).

2 Monate nach Abschluss der Radiotherapie sowie in der Folge in jährlichem Abstand erfolgt die Wiedervorstellung beim behandelnden Strahlentherapeuten zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen, die nach dem Strahlentherapie-spezifischen RTOG/EORTC-Score klassifiziert werden (siehe Tabelle). Die Dokumentation wird ebenfalls an das zentrale Register eingesendet.

Dieses Vorgehen erlaubt die Korrelation von Bestrahlungsdosen an Risikoorganen mit der Inzidenz von Strahlentherapie-induzierten Spätfolgen. Die tumorbezogene Nachsorge bleibt weiterhin ausschließlich in der Hand des betreuenden Pädiaters.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Dokumentationsbogen</b>	<b>Besonderheiten</b>
<b>Radiotherapie</b>	<b>Basisdaten</b> (Dokumentationsbögen s.u.):  Angaben zur Technik der Strahlentherapie	
	<b>Organdosen</b> (Dokumentationsbögen s.u.)  Angaben zu Dosisbelastungen an Risikoorganen	<b>1. Dosisvolumenhistogramm</b> für Lunge, Herz, Leber und Nieren falls im Bestrahlungsfeld. Somit wird eine <u>CT-Planung</u> bei Bestrahlung thorakal oder im Abdomen notwendig. <b>2. Dosimetrie Schilddrüse</b> bei Bestrahlung im Bereich Kopf /Hals oder Mediastinum (3 Meßpunkte) <b>3. Dosimetrie Hoden</b> bei Bestrahlung abdominell oder am Oberschenkel (3 Meßpunkte)
<b>2 Monate nach Abschluss</b> der Radiotherapie: Nachsorge	Dokumentation der während oder nach Radiatio maximal aufgetretenen <b>akuten Nebenwirkungen nach RTOG / EORTC</b> (Dokumentationsbögen s.u.)	ausschließliche klinische Untersuchung
<b>1.-10. Jahr nach Radiatio:</b> Nachsorge 1x/Jahr	<b>chronische Nebenwirkungen nach RTOG/EORTC</b> (Dokumentationsbögen s.u.)	ausschließliche klinische Untersuchung, notwendige Laborwerte bei Pädiatern erfragbar

### **Dokumentationsbögen unter:**

<http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm> oder im Register

### **Dokumentationsunterlagen bitte einsenden an das:**

„Register für radiogene Spätnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen“ (RISK)  
Klinik für Strahlentherapie -Radioonkologie- des Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48129 Münster  
Tel: 0251/8347384  
Fax: 0251/8347355  
E-Mail: radtox@uni-muenster.de

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.11.**

**Ethische Grundlagen**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.11.01. – Ethikkommission**

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung der für die Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS gültigen Version des Protokolls EURAMOS 1 werden der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission

**Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Von-Esmarch-Strasse 62  
48149 Münster**

zur Begutachtung vorgelegt. Die Studie wird erst nach Erhalt des zustimmenden Votums begonnen. Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Kommission über alle dem Studienleiter gemeldeten schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Die Prüfärzte sind verpflichtet, die für sie zuständigen Ethikkommission zu konsultieren, bevor Patienten in die Studie aufgenommen werden. Ggf. ist es erforderlich, das Votum der lokalen Ethikkommission abzuwarten und die Kommission wie oben über Protokolländerungen, unerwünschte Ereignisse und den Abschluss der Studie zu informieren.

# Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS

## European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)

### Appendix B.11.02. - Ethikvotum



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

D-48129 Münster, 20.04.2004

Herrn PD Dr. med. Stefan Bielack  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Pädiatrische Hämatologie/Oncologie - COSS  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Geschäftsstelle: scho/wei  
Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Hier

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0  
Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de  
<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

#### Reg.Nr.: 4IV Bie (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)

- Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Hier: Ihr Antrag vom 10. März 2004: „A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy.“ EURAMOS-1
- Folgende Unterlagen haben uns vorgelegt: Der Antrag vom 08.03.04, das Studienprotokoll vom 23.02.04, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular vom 23.02.04 für Patienten/Eltern, Kinder von 8-14 Jahren u. Kinder unter 8 Jahren, der Versicherungsnachweis (ist beantragt), die Dokumentationsbögen (CRF) und Fragebögen vom 23.02.04

Sehr geehrter Herr Kollege Bielack,

Sie haben als verantwortlicher Projektleiter den oben genannten Antrag bei der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster vorgelegt. Dafür danken wir Ihnen. Die Kommission hat Ihren Antrag vorgeprüft und auf ihrer Sitzung am 16.04.2004 ausführlich beraten. Das Vorhaben wurde von Ihnen persönlich erläutert.

- Die Kommission bittet um Überarbeitung der Patientenaufklärung und –einverständniserklärung.  
Informationsbroschüre für Patienten und Eltern: Seite 6 von 11, 4. Absatz „...Krebserkrankung wie des Osteosarkoms ...“. (w einfügen)  
Seite 6 von 11, vorletzter Absatz: Anschrift, Telefon- und Fax-Nummer des Versicherers sind zu ergänzen.  
Die aktuellen Versicherungsbedingungen der meisten Versicherer sehen vor, dass eine anderweitige medizinische Behandlung die Rücksprache, nicht jedoch das Einvernehmen mit dem Prüfarzt voraussetzt.  
Wir bitten um Überprüfung.  
Seite 7 von 11, 2. Absatz: Der drittletzte Satz sollte im Aktiv formuliert werden, „Wir werden Sie fragen ...“. Zur Vermeidung von Missverständnissen aufgrund der allgemeinen Erläuterungen zur Datenweitergabe (Seite 7 von 11, 2. Absatz) sollte im Folgenden klar gestellt werden, dass die Daten nicht an einen Arzneimittelhersteller weitergegeben werden.  
Informationsbroschüre für Kinder von 8-14 Jahren: Seite 3/5, 3. Absatz „... also bekommst man dann M, A, P, I und E.“ (bitte korrigieren)

**Sofern die oben genannten Einwände ausgeräumt bzw. die Empfehlungen umgesetzt werden, bestehen seitens der Kommission grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihrer Studie.**

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Stellv. Vorsitzender)  
B. Brinkmann, H. Kolhösser, E. Lessing, J. Ritter, W. Schmitz, N. Senninger, L. Siep, I. Wolf  
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

Wir bitten um Einreichung der geänderten Unterlagen in 1-facher Ausfertigung. Nach Einreichung der geänderten Unterlagen kann mit der Durchführung der Studie begonnen werden. Künftige Änderungen in Organisation und Ablauf der Studie sollten der Kommission umgehend mitgeteilt und die entsprechend geänderten Passagen deutlich kenntlich gemacht werden. Die Studienunterlagen sind gemäß § 40 Abs. 1 AMG beim BfArM vorzulegen, und die klinische Prüfung muss gemäß § 67 Abs. 1 AMG bei der zuständigen Landesoberbehörde angezeigt werden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung (LKP) und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt. Wir bitten Sie, die Kommission gemäß § 40 Abs. 1, S. 4 AMG zeitnah über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse zu unterrichten, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, verbunden mit einer Sicherheitseinschätzung des LKP.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und erwartet, über die Ergebnisse der Studie nach deren Abschluss von Ihnen unterrichtet zu werden.

**Anmerkung:** Die Ethikkommission hat auf Ihren Antrag hin einer Reduzierung der Gebühren zugestimmt. In diesem Fall werden 20 % der Regelgebühr von € 820 erhoben, d.h. € 164. Da die COSS-Anschlussfinanzierung durch den qualifizierten Drittmittelgeber noch nicht abschließend geklärt ist, erfolgt die Rechnungstellung durch die Ärztekammer Westfalen-Lippe erst zum 30.06.2004.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich  
Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Stellv. Vorsitzender)  
B. Brinkmann, H. Kollhöser, E. Lessing, J. Ritter, W. Schmitz, N. Senninger, L. Siep, I. Wolf  
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

D-48129 Münster, 25.11.2004

Herrn PD Dr. med. Stefan Bielack  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie - COSS  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Geschäftsstelle: scho/wei  
Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Hier

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.Nr.: 4IV Bie 2 (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 10. März 2004: „A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy.“ EURAMOS-1 (EudraCT-Nr.: 2004-000242-20)

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 08.03.04, das Studienprotokoll vom 23.02.04 und in der Vs. 1.0 vom 30.09.04 mit Appendix A und B, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular vom 23.02.04 für Patienten/Eltern, Kinder von 8-14 Jahren u. Kinder unter 8 Jahren und in der modifizierten Version vom 18.05.04 sowie in der Vs. 1.0 vom 30.09.04, der Versicherungsnachweis (ist beantragt), die Dokumentationsbögen (CRF) und Fragebögen vom 23.02.04

*Otmar Schober*  
Sehr geehrter Herr Kollege Bielack,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 18.11.04, mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgende Dokumente senden:

Den überarbeiteten Prüfplan, Version 1.0, vom 30.09.04 mit Appendix A und B, u. a. Patientenaufklärung und –einwilligung (Version 1.0).

Seitens der Ethikkommission bestehen weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Änderungen.

Wir bitten um Nachreichung der Versicherungsbestätigung gemäß Appendix B.11.03.

Mit freundlichen Grüßen

*Otmar Schober*  
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Otmar Schober  
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Stellv. Vorsitzender)  
B. Brinkmann, H. Kolhösser, E. Lessing, J. Ritter, W. Schmitz, N. Senninger, L. Siep, I. Wolf  
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

10 DEZ. 2004



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

D-48129 Münster, 01.12.2004

Herrn PD Dr. med. Stefan Bielack  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie - COSS  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Geschäftsstelle: hue/ek  
Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Hier

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.Nr.: 4IV Bie 3 (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 10. März 2004: „A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy.“ EURAMOS-1 (EudraCT-Nr.: 2004-000242-20)

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 08.03.04, das Studienprotokoll vom 23.02.04 und in der Vs. 1.0 vom 30.09.04 mit Appendix A und B, Appendix B.02.01 Teilnahmeerklärung der Klinik (Vs. 1.0 vom 30.09.04, Revision 26.11.04), die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular vom 23.02.04 für Patienten/Eltern, Kinder von 8-14 Jahren u. Kinder unter 8 Jahren und in der modifizierten Version vom 18.05.04 sowie in der Vs. 1.0 vom 30.09.04, ICH-GCP Leitlinien, der Versicherungsnachweis (ist beantragt), die Dokumentationsbögen (CRF) und Fragebögen vom 23.02.04

Sehr geehrter Herr Kollege Bielack,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 26. November 2004, mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgende Dokumente senden:

Appendix B.02.01 Teilnahmeerklärung der Klinik, Version 1.0, vom 30.09.04, Revision 26.11.04 und die Verpflichtung auf die Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP).

Wir haben die eingereichten Unterlagen zu Kenntnis und zu den Akten genommen. Unser Votum vom 20.04.04, 25.05.04, bleibt unbeeinflusst.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr.med. Dr. phil. P. Hucklenbroich  
(Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission)

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.11.03. - Versicherungsbestätigung**

**Gothaer**

**Gothaer Allgemeine Versicherung AG**

Gothaer Allgemeine Versicherung AG - 50598 Köln

Gothaer Allee 1, 50969 Köln

**Postanschrift:** 50598 Köln

Telefon 0221/308-1336

Telefax 0221/308-1695

Ihr Ansprechpartner für diesen Brief ist

Frau Kolhey

Unsere Zeichen - bitte stets angeben

KF-HKM 11 Ky

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Steinlestr. 6  
60596 Frankfurt / Main

15.12.2004

**Probandenversicherung gemäß § 40 Arzneimittelgesetz (AMG)**  
**Vertrags-Nr. 37.907.546060 - Deutsche Krebsgesellschaft e. V.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Vorlage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, bei der Ethik-kommission und den mit der klinischen Prüfung beauftragten Ärzten / Krankenanstalten bestätigen wir, dass im Rahmen des Vertrages Versicherungsschutz besteht für die Stu-die

*Studie EURAMOS 1 der COSS-Studiengruppe : A randomized trial of the European and American Osteosarcama Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcama based on histological response to pre-operative chemotherapy.*

und zwar vom Beginn – frühestens ab dem 12.07.2004 - bis zum Ablauf der Studie. Die Höchstleistung beträgt für alle Versicherungsfälle aus den klinischen Prüfungen:

5.113.000 EUR, wenn bis zu 1000 Personen  
10.226.000 EUR, wenn mehr als 1000 Personen bis zu 3000 Personen  
15.339.000 EUR, wenn mehr als 3000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen. Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen diesen Höchstbetrag überschreiten würde. Die Höchstversatzleistung je versicherte Person beträgt 512.000 EUR.

Die Höchstversatzleistung für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klini-schen Prüfungen von Arzneimitteln beträgt 25.565.000 EUR.

Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die bis spätestens 5 Jahre nach Abschluss der beim Versicherten durchgeführten klinischen Prüfung ein-getreten sind und nicht später als 10 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet werden . Für den Vertragsumfang gelten die

Allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz (Probandenversicherung / Arzneimittel)

Mit freundlichen Grüßen

*H. O. Weiß i. D. Kolley*

Gothaer Allgemeine Versicherung AG

Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Roland Schulz

Vorstand: Dr. Werner Görg (Vorsitzender), Jürgen Melsch, Manfred Rupprecht, Dr. Herbert Schmitz, Gerd Schulte, Helmut Söhler, Dr. Martin Wagener

Rechtsform: Aktiengesellschaft; Sitz: Köln; Registergericht: AG Köln HRB 35474; Steuernummer: 215/5887/0021

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.11.04. – Deklaration von Helsinki (deutsche Übersetzung)**

**W E L T Ä R Z T E B U N D**

Deklaration des Weltärztektes von Helsinki

**Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen**

verabschiedet von der

18. Generalversammlung des Weltärztektes Helsinki, Finnland, Juni 1964  
revidiert von der 29. Generalversammlung des Weltärztektes Tokio, Japan, Oktober 1975  
von der 35. Generalversammlung des Weltärztektes Venedig, Italien, Oktober 1983,  
von der 41. Generalversammlung des Weltärztektes Hong Kong, September 1989  
von der 48. Generalversammlung des Weltärztektes Somerset West, Republik Südafrika, Oktober  
1996  
und von der 52. Generalversammlung des Weltärztektes Edinburgh, Schottland, Oktober 2000

**A. Einleitung**

1. Mit der Deklaration von Helsinki hat der Weltärztektes eine Erklärung ethischer Grundsätze als Leitlinie für Ärzte und andere Personen entwickelt, die in der medizinischen Forschung am Menschen tätig sind. Medizinische Forschung am Menschen schließt die Forschung an identifizierbarem menschlichen Material oder identifizierbaren Daten ein.
2. Es ist die Pflicht des Arztes, die Gesundheit der Menschen zu fördern und zu erhalten. Der Erfüllung dieser Pflicht dient der Arzt mit seinem Wissen und Gewissen.
3. Die Genfer Deklaration des Weltärztektes verpflichtet den Arzt mit den Worten: "Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein", und der internationale Kodex für ärztliche Ethik legt fest: "Der Arzt soll bei der Ausübung seiner ärztlichen Tätigkeit ausschließlich im Interesse des Patienten handeln, wenn die Therapie eine Schwächung des physischen und psychischen Zustandes des Patienten zur Folge haben kann".
4. Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich zum Teil auch auf Versuche am Menschen stützen muß.
5. In der medizinischen Forschung am Menschen haben Überlegungen, die das Wohlergehen der Versuchsperson (die von der Forschung betroffene Person) betreffen, Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.
6. Oberstes Ziel der medizinischen Forschung am Menschen muß es sein, prophylaktische, diagnostische und therapeutische Verfahren sowie das Verständnis für die Aetiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern. Selbst die am besten erprobten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden müssen fortwährend durch Forschung auf ihre Effektivität, Effizienz, Verfügbarkeit und Qualität geprüft werden.
7. In der medizinischen Praxis und in der medizinischen Forschung sind die meisten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren mit Risiken und Belastungen verbunden.
8. Medizinische Forschung unterliegt ethischen Standards, die die Achtung vor den Menschen fördern und ihre Gesundheit und Rechte schützen. Einige Forschungspopulationen sind vulnerabel und benötigen besonderen Schutz. Die besonderen Schutzbedürfnisse der wirtschaftlich und gesundheitlich Benachteiligten müssen gewahrt werden. Besondere Aufmerksamkeit muß außerdem denjenigen entgegengebracht werden, die nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu erteilen oder zu verweigern, denjenigen, die ihre Zustimmung möglicherweise unter Ausübung von Zwang abgegeben haben, denjenigen, die keinen persönlichen Vorteil von dem Forschungsvorhaben haben und denjenigen, bei denen das Forschungsvorhaben mit einer Behandlung verbunden ist.

9. Forscher sollten sich der in ihren eigenen Ländern sowie der auf internationaler Ebene für die Forschung am Menschen geltenden ethischen, gesetzlichen und verwaltungstechnischen Vorschriften bewußt sein. Landesspezifische, ethische, gesetzliche oder verwaltungstechnische Vorschriften dürfen jedoch die in der vorliegenden Deklaration genannten Bestimmungen zum Schutz der Menschen in keiner Weise abschwächen oder aufheben.

## **B. Allgemeine Grundsätze für jede Art von medizinischer Forschung**

10. Bei der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben, die Gesundheit, die Privatsphäre und die Würde der Versuchsperson zu schützen.

11. Medizinische Forschung am Menschen muß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen, auf einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur, auf anderen relevanten Informationsquellen sowie auf ausreichenden Laborversuchen und gegebenenfalls Tierversuchen basieren.

12. Besondere Sorgfalt muß bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen können. Auf das Wohl der Versuchstiere muß Rücksicht genommen werden.

13. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen ist eindeutig in einem Versuchsprotokoll niederzulegen. Dieses Protokoll ist einer besonders berufenen Ethikkommission zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und gegebenenfalls zur Genehmigung vorzulegen, die unabhängig vom Forschungsteam, vom Sponsor oder von anderen unangemessenen Einflußfaktoren sein muß. Diese unabhängige Kommission muß mit den Gesetzen und Bestimmungen des Landes, in dem das Forschungsvorhaben durchgeführt wird, im Einklang sein. Die Kommission hat das Recht, laufende Versuche zu überwachen. Der Forscher hat die Pflicht, die Kommission über den Versuchsablauf zu informieren, insbesondere über alle während des Versuchs auftretenden ernsten Zwischenfälle. Der Forscher hat der Kommission außerdem zur Prüfung Informationen über Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, potentielle Interessenkonflikte und Anreize für die Versuchspersonen vorzulegen.

14. Das Forschungsprotokoll muß stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, daß die Einhaltung der in dieser Deklaration genannten Grundsätze gewährleistet ist.

15. Medizinische Forschung am Menschen darf nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht einer klinisch kompetenten, medizinisch ausgebildeten Person durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets eine medizinisch qualifizierte Person und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.

16. Jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen hat eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere vorauszugehen. Dies schließt nicht die Mitwirkung von gesunden Freiwilligen in der medizinischen Forschung aus. Die Pläne aller Studien sind der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

17. Ärzte dürfen nicht bei Versuchen am Menschen tätig werden, wenn sie nicht überzeugt sind, daß die mit dem Versuch verbundenen Risiken entsprechend eingeschätzt worden sind und in zufriedenstellender Weise beherrscht werden können. Ärzte müssen den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, daß das Risiko den möglichen Nutzen übersteigt oder wenn es einen schlüssigen Beweis für positive und günstige Ergebnisse gibt.

18. Medizinische Forschung am Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn die Bedeutung des Versuchsziels die Risiken und Belastungen für die Versuchsperson überwiegt. Dies ist besonders wichtig, wenn es sich bei den Versuchspersonen um gesunde Freiwillige handelt.

19. Medizinische Forschung ist nur gerechtfertigt, wenn es eine große Wahrscheinlichkeit gibt, daß die Populationen, an denen die Forschung durchgeführt wird, von den Ergebnissen der Forschung profitieren.

20. Die Versuchspersonen müssen Freiwillige sein und über das Forschungsvorhaben aufgeklärt sein.

21. Das Recht der Versuchspersonen auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muß stets geachtet werden. Es müssen alle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson und die Vertraulichkeit der Informationen über den Patienten zu wahren und die Auswirkungen des Versuchs auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson so gering wie möglich zu halten.

22. Bei jeder Forschung am Menschen muß jede Versuchsperson ausreichend über die Ziele, Methoden, Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen des Forschers, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuchs sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson ist darauf hinzuweisen, daß sie das Recht hat, die Teilnahme am Versuch zu verweigern oder eine einmal gegebene Einwilligung jederzeit zu widerrufen, ohne daß ihr irgendwelche Nachteile entstehen. Nachdem er sich vergewissert hat, daß die Versuchsperson diese Informationen verstanden hat, hat der Arzt die freiwillige Einwilligung nach Aufklärung ("informed consent") der Versuchsperson einzuholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden. Falls die Einwilligung nicht in schriftlicher Form eingeholt werden kann, muß die nicht-schriftliche Einwilligung formell dokumentiert und bezeugt werden.

23. Beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung für das Forschungsvorhaben muß der Arzt besonders zurückhaltend sein, wenn die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Arzt steht oder die Einwilligung möglicherweise unter Druck erfolgt. In einem solchen Fall muß die Einwilligung nach Aufklärung durch einen gutunterrichteten Arzt eingeholt werden, der mit diesem Forschungsvorhaben nicht befaßt ist und der keine Beziehung zu den Personen hat, die in diesem Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen.

24. Im Falle einer Versuchsperson, die nicht voll geschäftsfähig ist, infolge körperlicher oder geistiger Behinderung ihre Einwilligung nicht erteilen kann oder minderjährig ist, muß die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlich ermächtigten Vertreter entsprechend dem geltenden Recht eingeholt werden. Diese Personengruppen sollten nicht in die Forschung einbezogen werden, es sei denn, die Forschung ist für die Förderung der Gesundheit der Population, der sie angehören, erforderlich und kann nicht mit voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden.

25. Wenn die nicht voll geschäftsfähige Person, wie beispielsweise ein minderjähriges Kind, fähig ist, seine Zustimmung zur Mitwirkung an einem Forschungsvorhaben zu erteilen, so muß neben der Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.

26. Forschung an Menschen, bei denen die Einwilligung, einschließlich der Einwilligung des ermächtigten Vertreters oder der vorherigen Einwilligung, nicht eingeholt werden kann, darf nur dann erfolgen, wenn der physische/geistige Zustand, der die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. Die konkreten Gründe für die Einbeziehung von Versuchspersonen, deren Zustand die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung nicht erlaubt, ist in dem Forschungsprotokoll festzuhalten und der Ethikkommission zur Prüfung und Genehmigung vorzulegen. In dem Protokoll ist festzuhalten, daß die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an dem Forschungsvorhaben so bald wie möglich von der Versuchsperson oder dem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden muß.

27. Sowohl die Verfasser als auch die Herausgeber von Veröffentlichungen haben ethische Verpflichtungen. Der Forscher ist bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse verpflichtet, die Ergebnisse genau wiederzugeben. Positive, aber auch negative Ergebnisse müssen veröffentlicht oder der Öffentlichkeit anderweitig zugänglich gemacht werden. In der Veröffentlichung müssen die Finanzierungsquellen, institutionelle Verbindungen und eventuelle Interessenkonflikte dargelegt werden. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.

#### C. Weitere Grundsätze für die medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung

28. Der Arzt darf medizinische Forschung mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, als dies durch den möglichen prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Wert der Forschung gerechtfertigt ist. Wenn medizinische Forschung mit ärztlicher Versorgung verbunden ist, dann sind

für den Schutz der Patienten, die gleichzeitig Versuchspersonen sind, zusätzliche Standards anzuwenden.

29. Vorteile, Risiken Belastungen und die Effektivität eines neuen Verfahrens sind gegenüber denjenigen der gegenwärtig besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden abzuwägen. Dies schließt nicht die Verwendung von Placebos, oder die Nichtbehandlung, bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.

30. Am Ende des Versuchs sollten alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung als am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten.

31. Der Arzt hat den Patienten ausführlich über die forschungsbezogenen Aspekte der Behandlung zu informieren. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Patient und Arzt beeinträchtigen.

32. Bei der Behandlung eines Patienten, für die es keine erwiesene prophylaktische, diagnostische und therapeutische Methoden gibt oder diese keine Wirkung zeigten, muß der Arzt mit der Einwilligung des Patienten nach Aufklärung die Freiheit haben, nicht erprobte neue prophylaktische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern. Gegebenenfalls sollten diese Maßnahmen zur Evaluierung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit zum Gegenstand von Forschungsvorhaben gemacht werden. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und gegebenenfalls veröffentlicht werden. Die anderen relevanten Leitlinien dieser Deklaration sollten befolgt werden.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

#### **B.12.**

#### **Regularien**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.12. Gesetzliche und administrative Regelungen**

**• GCP**

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), in der aktuell gültigen Version werden berücksichtigt.

**• Gesetzliche Grundlagen (Arzneimittelgesetz, nationale Regularien)**

Bei EURAMOS 1 handelt es sich um eine Therapieoptimierungsstudie mit dem Ziel, flächendeckend eine bestmögliche Versorgung von Osteosarkompatienten zu gewährleisten. Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG 1976, zuletzt geändert 1998) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) werden, soweit auf diese Therapieoptimierungsstudie anwendbar, eingehalten.

Der Leiter der klinischen Prüfung kann eine 2 jährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorweisen.

Das Protokoll wird dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) vorgelegt werden.

Die Anzeige der Studie bei der zuständigen Überwachungsbehörde (Bezirksregierung des Regierungsbezirks Münster, Herr Jochen Hendrichs, Gesundheitsamt Münster, Stühmerweg 8, 48128 Münster) wird vom Studienleiter (PD Dr. S. Bielack) vorgenommen.

**• Probanden- / Patientenversicherung**

Für die vorliegende klinische Untersuchung wird für Deutschland und die übrigen Länder der COSS-Gruppe, in denen dies gesetzlich vorgeschrieben ist, Versicherungsschutz beantragt. Die Studie wird in einem Land der COSS-Gruppe nicht aktiviert werden, bevor dieser Versicherungsschutz besteht.

**• Finanzierung**

Die Finanzierung der Studie für den Bereich der Cooperativen Osteosarkomstudiengruppe COSS wurde bei der Deutschen Krebshilfe beantragt (Antragsnummer 50-2723-Bi2). Mittel für den Europäischen Studienüberbau wurden im Rahmen der Ausschreibung „Pan-European Clinical Trials“ der European Science Foundation ESF beantragt (Principal Applicant S. Bielack, Antragsnummer 01-26-DE). EURAMOS 1 wurde anschließend nach einem mehrstufigen Begutachtungsverfahren vom Expert Review Panel der ESF deren Mitgliedsinstitutionen zur Förderung vorgeschlagen. Die Behandlung in dieser Therapieoptimierungsstudie erfolgt im Rahmen der regulären Patientenversorgung. PEG-Intron wird von der Herstellerfirma unentgeltlich zur Verfügung gestellt.

**• Abschlussbericht und Publikation**

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird von dem im Protokoll definierten Trial Management Committee ein integrierter Bericht erstellt. Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird unterschrieben von den im Protokoll festgelegten Mitgliedern des Trial Management Committees.

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen. Die Publikation erfolgt im Namen von EURAMOS. Sie wird nach den Standards des CONSORT-Statement (Begg et al, JAMA 276:637-639, 1996) erstellt. Der Publikation wird ein Anhang angefügt, in dem die Mitglieder des Trial Management Committees benannt werden und der Studienbeteiligte aufgelistet. Zustimmungspflichtig zur Publikation sind die benannten Chief Investigators. Publikationen von Zwischenergebnissen sind ausgeschlossen. Zusätzliche Publikationen, z.B. von Teilergebnissen, bedürfen der Zustimmung des Trial Management Committees und werden mit Autorennamen und dem Zusatz "on behalf of EURAMOS" publiziert. Keine Gruppe wird Daten aus EURAMOS 1 für separate Publikationen vor Publikation des Abschlussberichts verwenden.

- **Einhaltung des Protokolls**

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfarzt zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z.B. Notfallmaßnahmen).

- **Protokolländerungen**

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur vom Studienleiter (PD Dr. S. Bielack) in Absprache mit den genannten Chief Investigators der kooperierenden Gruppen veranlasst und autorisiert werden.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.13.**

**Patienteninformation und  
Einwilligungserklärung**

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

### **(Gruppenspezifischer Anteil)**

#### **B.13.01.**

**Hinweise zur Aufklärung und  
Probandenversicherung**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.13.01.**  
**Hinweise zu Aufklärung und Probandenversicherung**

### **Allgemeine Hinweise zur Aufklärung**

Die Patienten bzw. ihre Sorgeberechtigten sind vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über die vorliegende Osteosarkomerkrankung und ihre Behandlung, sowie Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über deren möglichen Nutzen für Ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufzuklären. Die mündliche Aufklärung sollte vom behandelnden Arzt im Beisein eines Zeugen vorgenommen werden. Die Zustimmung zur Studienteilnahme und zur Daten- und Materialweitergabe wird durch Unterschrift auf den entsprechenden Einverständniserklärungen dokumentiert. Musterformulare finden Sie in den Appendices B.13.02. und B.13.03.:

- Patienteninformationsbroschüre für Patienten und Eltern
- Patienteninformationsbroschüre für Patienten zwischen 8 und 14 Jahren
- Patienteninformationsbroschüre für Patienten unter 8 Jahren
  
- Einverständniserklärung zur Teilnahme an EURAMOS-1
- Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Patientendaten und Untersuchungsmaterial
- Einverständniserklärung zur Randomisierung

Über Art und Risiken der Operation und ggf. Strahlentherapie ist gesondert durch den behandelnden Operateur bzw. Strahlentherapeuten aufzuklären.

### **Vorgehen bei der Patientenaufklärung**

Die Aufklärung der Eltern/Patienten sollte stufenweise erfolgen. Zunächst ist die Aufklärung über die Diagnose und den sofortigen Therapiebeginn erforderlich. Umfang und Inhalt der Aufklärung sind der jeweiligen individuellen Situation anzupassen. Die Eltern/Patienten sind häufig bei Klinikeintritt nur unzureichend über die Diagnose aufgeklärt und werden mit der Eröffnung der Diagnose, Prognose, Therapie und ihren Nebenwirkungen mit erheblichen Problemen konfrontiert. Die Patienteninformationsbroschüren sollten nach mündlicher Aufklärung übergeben werden.

### **Aufklärung minderjähriger Patienten**

Das Arzneimittelgesetz bestimmt, dass neben den Sorgeberechtigten auch der minderjährige Patient entsprechend aufzuklären ist und seine Einwilligung erteilen muss, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der zu prüfenden Therapie einzusehen und seinen Willen danach zu bestimmen. Dieser Rechtsgedanke des §41 Abs. 3 AMG gilt auch für die vorliegende Studie. Ob die Voraussetzungen des §41 Abs. 3 AMG bei einzelnen Patienten vorliegen, kann nur nach den Umständen des Einzelfalls bestimmt werden. Bei Kindern ab 12 Jahren, die mit ihrer Krankheit vertraut sind, kann dies durchaus der Fall sein. Es obliegt dem behandelnden Arzt in Abstimmung mit den Sorgeberechtigten zu prüfen, ob danach eine Aufklärung des Minderjährigen über die Therapiestudie und ihre Einwilligung erforderlich ist. Ggf. sollte das Aufklärungsgespräch im Beisein und mit Unterstützung der Sorgeberechtigten in einer dem kindlichen Alter des Patienten angemessenen Form behutsam geführt werden. Muster für altersadaptierte Patientenbroschüren finden Sie im Appendix B.13.02..

## **Entscheidungsfreiheit**

Die Patienten/Eltern müssen auf die freie Wahl zwischen Studienprotokoll und Alternativtherapien oder Therapieverzicht hingewiesen werden. Weiterhin muss darüber aufgeklärt werden, dass in jeder Phase der Krankheit ohne Angabe von Gründen die Möglichkeit des Widerrufs des Einverständnisses und einer anderen Behandlung besteht, ohne dass dem betroffenen Patienten oder der Familie daraus Nachteile entstehen. Der Standard der Osteosarkom-Behandlung besteht aus einer Kombination von operativer Lokaltherapie mit in einer Chemotherapie, die mehrere Medikamente enthält, davon mehrere der Substanzen Adriamycin, Hochdosis-Methotrexat, Cisplatin und Ifosfamid.

## **Versicherung**

Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen wurde für den Fall, dass Patienten als Folge dieser Untersuchung eine Gesundheitsschädigung erleiden, eine Patientenversicherung abgeschlossen.

Für Patienten, die in Deutschland in die Studie eingebracht werden, besteht nach Erteilung des „Gütesiegel A“ Versicherungsschutz über einen Rahmenvertrag der Deutschen Krebsgesellschaft bei der Gothaer Versicherung (Vers.-Nr. 37.907.546060). Dieser Rahmenvertrag entspricht den geltenden Bestimmungen des § 40 AMG, d.h. die Höchstleistung je versicherte Person beträgt 512.000 €. Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens drei Jahre nach Abschluss der beim Versicherten durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind. Bei bis zu 1.000 Teilnehmern an der klinischen Prüfung ist die Höchstleistung für alle Versicherungsfälle aus der klinischen Prüfung auf 5.113.000 € beschränkt.

Die Patienten bzw. ihre Sorgeberechtigten sind über ihre Obliegenheiten, die sich aus der Versicherung ergeben, zu informieren. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen die Patienten sich einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen (Notfälle ausgenommen) und müssen jede Änderung, insbesondere aber eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die als Folge der Studie aufgetreten sein könnte, unverzüglich dem Versicherer mitteilen und alles Zweckmäßige tun, um die Ursachen festzustellen bzw. den Schaden zu mindern.

Für Patienten aus Österreich, der Schweiz und Ungarn wird ebenfalls eine Probandenversicherung nach den jeweils dort gültigen gesetzlichen Bestimmungen abgeschlossen. Weitere Informationen hierzu erhalten Sie bei der COSS-Studienzentrale oder beim zuständigen nationalen Koordinator (Appendix A.1.).

## **Datenschutz / Einblick in Originalkrankenunterlagen (Monitoring)**

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der gültigen Datenschutzgesetze. Für ein Daten-Monitoring im Verlauf der Studie ist es möglich, den Namen eines Patienten zu identifizieren, da der Patient in der schriftlichen Einwilligung erklärt hat, dass er den Prüfarzt von seiner Schweigepflicht insofern entbindet, als staatliche Gesundheitsbehörden und der Monitor der Fachgesellschaft Einsicht in seine Originalkrankenunterlagen nehmen dürfen, um den ordnungsgemäßen Ablauf der Studie zu überprüfen.

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.13.02.**

**Patienteninformationsbroschüren**

Patientennummer COSS  / 

Klinik- / Krankenhauskopf

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)**

Leitung: Priv. Doz. Dr. S. Bielack

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster

**Informationsbroschüre  
für Patienten und Eltern**

---

Name des Patienten

Vorname

   T T M M J J J J  
Geburtsdatum

## **Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,**

bei Ihnen/Ihrem Kind wurde ein Osteosarkom festgestellt, ein seltener, sehr bösartiger Knochentumor. Bei Diagnose hat diese Krebserkrankung fast immer schon im Körper gestreut, hauptsächlich in die Lunge, seltener auch in andere Organe. Meist sind die Tochtergeschwülste (Metastasen) noch so klein, dass man sie selbst mit modernsten Verfahren nicht nachweisen kann. Weil Tumor und Metastasen rasch wachsen, endet die Erkrankung ohne wirksame Therapie tödlich. Wird das Osteosarkom hingegen mit einer vollständigen **Operation** und einer intensiven **Chemotherapie** behandelt, besteht oft gute Aussicht auf Heilung.

Die Therapie des Osteosarkoms erfolgt weltweit im Rahmen von Therapiestudien, die von medizinischen Fachgesellschaften durchgeführt werden und an denen sich viele Kliniken beteiligen. Die meisten Kliniken aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Ungarn haben sich in der Cooperative Osteosarkom-Studiengruppe COSS der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie GPOH zusammengefunden.

### **Einladung zur Teilnahme an EURAMOS 1**

Wir möchten Ihnen anbieten, die Behandlung im Rahmen der Europäisch-Amerikanischen Osteosarkomstudie EURAMOS 1 durchzuführen, die von der COSS-Gruppe gemeinsam mit weiteren renommierten Gruppen durchgeführt wird. Es sind dies die Skandinavische Sarkomgruppe SSG, die Europäische Osteosarkom Intergruppe EOI und die amerikanische Kinderonkologische Gruppe COG. Aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Ungarn werden sich etwa 100 Einrichtungen beteiligen. Insgesamt werden etwa 1400 Patienten teilnehmen. EURAMOS 1 wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, von Esmarchstr. 62, 48149 Münster, begutachtet.

Auf den folgenden Seiten möchten wir Sie über die Möglichkeit, die Therapie in der Studie EURAMOS-1 der COSS-Gruppe durchführen zu lassen, informieren. Wir wissen, dass diese Informationsbroschüre sehr umfangreich ist, möchten sie aber umfassend aufklären und sehen uns zudem durch gesetzliche Bestimmungen dazu verpflichtet, sie mit sehr vielen Details zu konfrontieren.

### **Zweck von EURAMOS 1**

EURAMOS 1 hat das Ziel, die Heilungsrate beim Osteosarkom weiter zu verbessern.

### **Mögliche Vorteile Ihrer Teilnahme**

Der Nutzen der Teilnahme liegt in einer möglicherweise erfolgreichen Behandlung des Osteosarkoms nach einem von internationalen Experten nach dem aktuellen Kenntnisstand erarbeiteten Behandlungsplan. Bei schwierigen Therapieentscheidungen oder Problemen im Verlauf kann Ihre Klinik auf die langjährige Erfahrung der COSS-Gruppe, auf Unterstützung durch die COSS-Zentrale und auf individuelle Beratung durch ausgewiesene Spezialisten zurückgreifen. Betroffene tragen durch ihre Teilnahme zudem dazu bei, das Wissen über Osteosarkome zu vertiefen, damit die Behandlung zukünftiger Patienten verbessert werden kann.

### **Alternativen zur Teilnahme**

Auch wenn Sie sich nicht zur Teilnahme entschließen können, erhalten Sie/Ihr Kind in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht.

### **Vergleich verschiedener Therapiemöglichkeiten**

Fortschritte in der Behandlung bösartiger Erkrankungen im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter beruhen ganz wesentlich auf sogenannten „randomisierten Studien“. Dabei werden jeweils zwei Therapiestrategien miteinander verglichen, von denen noch nicht bekannt ist, welche erfolgreicher sein wird. Die Patienten werden dabei nach dem Zufallsprinzip („Randomisation“) einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Nur so kann sicher gestellt werden, dass für beide Gruppen gleiche Ausgangsvoraussetzungen herrschen, um eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu erreichen.

Auch in EURAMOS 1 werden verschiedene Therapiemöglichkeiten „randomisiert“ verglichen. Aufbauend auf der etablierten Standardtherapie soll geprüft werden, ob der Zusatz weiterer Medikamente die Heilungsrate verbessert oder ob die Nebenwirkungen der zusätzlichen Behandlung mögliche Vorteile aufwiegen. Sowohl Sie als auch Ihre Ärztin/Ihr Arzt werden wissen, welchem Therapiearm Sie/Ihr Kind zugehören.

Die Randomisation findet erst nach der Tumoroperation statt. Sie werden dann noch einmal gesondert darüber informiert und um Ihr Einverständnis gebeten werden. Auch wenn Sie sich nicht zur Teilnahme an der Randomisation entschließen können, erhalten Sie/Ihr Kind in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht.

## Vorgesehene Behandlung

### • Therapieplan

Die Bekämpfung des Osteosarkoms erfolgt mit Chemotherapie und Operation. Zu Ihrer Information finden Sie auf der letzten Seite dieser Broschüre eine schematische Übersicht des Behandlungsablaufs.

### • Chemotherapiephase vor der Operation (*präoperative Chemotherapie*)

Sie beginnt mit drei Medikamenten, die **Methotrexat (M)**, **Adriamycin (A)** und **Cis-Platin (P)** heißen, also mit **MAP**. Diese Medikamente sind alle zur Behandlung von Krebserkrankungen zugelassen und werden seit Jahrzehnten weltweit erfolgreich gegen Osteosarkome eingesetzt. Je nach Alter der Betroffenen erfolgt ihr Einsatz dennoch teilweise außerhalb des sog. Zulassungsrahmens. Dies liegt vor allem daran, dass das Osteosarkom eine seltene Krebsform vorwiegend junger Menschen ist und dass sich die teuren Zulassungsstudien der Industrie den viel häufigeren Krebsarten älterer Patienten widmen.

Ziel der „präoperativen“ Chemotherapie ist es, den Tumor zu verkleinern und weitgehend abzutöten. Die Operation wird dann oft schonender und sicherer. Für die Chemotherapiephase vor der Operation sind 10 Wochen vorgesehen. Da die Behandlung an den individuellen Patienten angepasst werden muss, kommt es nicht selten zu gewissen Verzögerungen. Zur Therapie müssen Sie/Ihr Kind mehrfach für mehrere Tage in die Klinik aufgenommen werden. Zwischenzeitlich werden Sie/Ihr Kind aber zu Hause sein können und nur bei schweren Nebenwirkungen wieder in die Klinik aufgenommen werden.

### • Operation

Alle Osteosarkome müssen operiert werden. Über die Operation werden Sie vom Operateur gesondert aufgeklärt. Falls bei Diagnose schon Metastasen vorhanden sind, müssen diese ebenfalls operiert werden. Die Prognose von Patienten mit Metastasen ist zwar schlechter als die anderer Patienten, bei kompletter Operation haben aber auch solche Patienten die Chance, geheilt zu werden. Das Gleiche gilt für die wenigen Patienten, deren Osteosarkom nicht an Arm oder Bein, sondern am Rumpf entstanden ist.

Das Osteosarkom wird nach der Operation vom Pathologen untersucht, der den Anteil noch verbliebener lebender Tumorzellen ermittelt. Liegt dieser Anteil unter 10%, so spricht man von einem *guten Tumoransprechen*. Dies wird etwa bei der Häfte aller Osteosarkome erreicht. Die Heilungswahrscheinlichkeit hängt ganz entscheidend vom Tumoransprechen auf Chemotherapie ab. Ihre Ärztin/Ihr Arzt wird Ihnen nach der Operation mitteilen, wie das Osteosarkom bei Ihnen/Ihrem Kind angesprochen hat und sie über die Konsequenzen für die weitere Behandlung informieren.

### • Therapie nach der Operation (*postoperative Therapie*) bei gutem Ansprechen

Die Heilungswahrscheinlichkeit liegt bei gutem Tumoransprechen um 75%. Patienten mit gutem Tumoransprechen erhalten nach der Operation weitere 18 Wochen MAP, also die gleiche Behandlung wie vor der Operation. Nach diesen 18 Therapiwochen ist die Behandlung für die Hälfte der Patienten beendet. Die anderen erhalten bis 24 Monate nach Beginn der Osteosarkomtherapie zusätzlich eine Dauertherapie mit Interferon alfa (PegIntron®). Interferon alfa wird in dieser Zeit einmal pro Woche mit einer Spritze unter die Haut (“subcutan”) gegeben. Ggf. können Sie lernen, diese Spritzen selbst zu geben und müssen dann nicht jede Woche zum Arzt. Interferon ist keine Chemotherapie, sondern ein Medikament, das das Immunsystem anregen soll, Krebszellen zu bekämpfen. Die Zuordnung zur einen oder anderen Therapiegruppe erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Randomisation).

### • Therapie nach der Operation (*postoperative Therapie*) bei schlechtem Ansprechen

Die Heilungswahrscheinlichkeit liegt bei schlechtem Tumoransprechen leider deutlich unter 50%. Bislang ist nicht bekannt, ob eine Therapieumstellung für Patienten mit schlechtem Tumoransprechen Vorteile erbringt oder nur zu zusätzlichen Belastungen führt. Dies soll mit EURAMOS 1 ermittelt werden. Ein Teil der Patienten, deren Osteosarkom noch mehr als 10% vitale Tumorzellen enthielt, erhält daher nach der Operation weitere 18 Wochen MAP, also die gleiche Behandlung wie vor der Operation. Nach diesen 18 Therapiwochen ist die Behandlung für diese Patienten beendet. Der Rest erhält zusätzlich zu MAP die Medikamente Ifosfamid (I) in hoher Dosis und Etoposid (E), also MAPIE. Die Dauer der „postoperativen“ Chemotherapie verlängert sich bei dieser sehr intensiven Behandlung auf 29 Wochen. Die Zuordnung zur einen oder anderen Therapiegruppe erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Randomisation).

## Bekannte Nebenwirkungen der Behandlung

Das Osteosarkom ist eine sehr bösartige Krebserkrankung. Die zur erfolgreichen Therapie erforderlichen Maßnahmen, egal ob innerhalb oder außerhalb von Therapiestudien, sind eingreifend und belastend. Sie führen zu vorübergehenden Gesundheitsstörungen, können im Einzelfall anhaltende Schäden verursachen und unter besonders unglücklichen Umständen selbst bei regelhafter Durchführung mit schweren Komplikationen verbunden sein, die sehr selten sogar tödlich enden können. Bitte verstehen Sie, dass wir versuchen müssen, Sie über *alle* bekannten möglichen Nebenwirkungen der Behandlung aufzuklären. Die meisten dieser Nebenwirkungen könnten auch bei fachgerechter Behandlung außerhalb von EURAMOS 1 auftreten. Erfreulicherweise treten längst nicht alle Nebenwirkungen bei allen Patienten auf, viele sind sogar sehr selten.

- **Mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin**  
(diese Substanzen werden bei allen Patienten eingesetzt)

Häufige akute Nebenwirkungen sind u.a. Haarausfall (bei fast 100%); Übelkeit und Erbrechen (je nach Medikament 50-100%); zeitweiliges Absinken der Zahl der weißen Blutkörperchen (100%), damit verbundenes Risiko von Infektionen; zeitweiliges Absinken der Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten) (100%), damit verbundenes Risiko von Blutungen; und zeitweiliges Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen (100%). Häufig werden Bluttransfusionen erforderlich. Die Chemotherapie kann zu Mundschleimhautentzündungen und Magen/Darmbeschwerden (10-50%) und zu einer vorübergehenden Änderung der Hautpigmentierung führen. Schwere Hauttoxizität ist selten (<5%). Auch andere Organe werden durch die Therapie belastet (100%), meist jedoch nicht so stark, dass Behandlungsbedarf besteht. Mit Spezialuntersuchungen (z.B. EKG, Echokardiographie) erkennbare Veränderungen der Herzfunktion sind häufig (20- >50%), Herzversagen sehr selten (<5%). Gleiches gilt sinngemäß für Niere und Leber. Eine direkte Schädigung der Lunge durch die vorgeschlagene Chemotherapie ist extrem selten (deutlich <5%). Selten kommt es zu einer, meist vorübergehenden, Schädigung von Gehirn und Nerven (Verwirrtheit, Krampfanfälle, Enzephalopathie, Neuropathie) (<5%). Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

Einige der Medikamente führen bei versehentlicher Extravasation (Gabe außerhalb der Vene) zu örtlichen Gewebeschäden. Selten kommt es nach Methotrexatgabe zu einer stark verzögerten Ausscheidung mit dem Risiko zahlreicher Komplikationen (deutlich <5%). Wie alle Medikamente können auch die hier eingesetzten Präparate allergische oder sonstige Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen (<5%). Bei Schwangerschaft bzw. Zeugung eines Kindes unter oder kurz nach der Therapie besteht ein erhöhtes Missbildungsrisiko. Patienten im zeugungsfähigen Alter müssen daher geeignete Verhütungsmaßnahmen ergreifen, die eine Schwangerschaft wirksam verhindern. Es darf während der Behandlung auch nicht gestillt werden. Besonders bei Männern ist das Risiko, dass die Keimdrüsen dauerhaft geschädigt werden (Unfruchtbarkeit), je nach Menge der verabreichten Chemotherapie hoch (50-100%). Vor Chemotherapiebeginn besteht die Möglichkeit der Samenspende.

Mögliche Spätfolgen der Osteosarkomtherapie sind, neben orthopädischen Problemen nach der Operation, vor allem: Herzmuskenschädigung durch Adriamycin (behandlungsbedürftig bei wenigen %). Frauen sollten vor und während einer evtl. späteren Schwangerschaft kardiologisch betreut werden, weil Schwangerschaft und Geburt das Herz vorübergehend stark beanspruchen können. Hörschäden durch Cisplatin, meist nur hohe Frequenzen betreffend (20->50%), selten bis in den Sprachbereich (5-20%), sehr selten eine Hörgeräteversorgung erfordernd (<5%), extrem selten Ertaubung (<1%). Einschränkungen der Nierenfunktion, meist ohne Behandlungsbedarf. Keimdrüsenschädigung (Hoden bzw. Eierstöcke) bis hin zur Sterilität, bei männlichen häufiger als bei weiblichen Patienten (s.o.). Bleibende Leberschäden (< 1%). Gefahr chronischer Infektionen durch Blutprodukte (z.B. Hepatitis, Cytomegalie, Epstein-Barr, AIDS). Gefahr der Förderung einer zweiten Krebskrankung (<5%). Risiko tödlicher Komplikationen insgesamt ca. 1-<3%.

- **Mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Interferon alfa**

(betrifft nur einen Teil der Patienten mit gutem Tumoransprechen)

Bei Behandlung mit der vorgeschlagenen Darreichungsform von Interferon alfa (PegIntron) sind in Studien Blutbildveränderungen, Störungen des Allgemeinbefindens durch grippeähnliche Symptome, Schädigungen des Herzens bei vorbestehenden Erkrankungen, psychische Störungen, Leberschädigungen, Lungenfunktionsstörungen, Störungen des Sehens, Autoimmunerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen beobachtet worden. Grippeähnliche Symptome mit Kopf- und Gliederschmerzen, Ermüdung, Fieber und Schüttelfrost (ca. 20-50%) treten meist nur am Injektionstag auf. Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel durch prophylaktische Medikamentengabe gut beherrschen. In etwa 20-50% kommt es zu vorübergehenden Beschwerden an der Injektionsstelle. Blutbildveränderungen (Verminderung der Zahl der Leukozyten und Thrombozyten) sind meist mäßig ausgeprägt, jedoch sind auch schwerere Fälle berichtet worden (<5% -<10%). Übelkeit, Bauchschmerzen und andere Beschwerden des Magen-Darm Trakts sind in etwa 5-20% zu erwarten, Depression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Angst, Schwindel, Konzentrationsschwäche und Gefühlsschwankungen bei etwa 10->25%. In einer Studie berichteten etwa 1% der Patienten über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Selbstmordversuche ein. Die Schilddrüsen- und Leberwerte müssen während der Behandlung überprüft werden, bei Veränderungen ist die Therapie zu überdenken. Bei evtl. Sehstörungen muss das Auge umgehend augenärztlich untersucht werden. Weitere mögliche Nebenwirkungen betreffen Haarausfall (etwa 20-40%), Hautveränderungen und Juckreiz (<10%) und Virusinfektionen (ca. 5%). Die Erfahrungen bei unter 18 jährigen Patienten sind begrenzt.

- **Mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Ifosfamid und Etoposid**

(betrifft nur einen Teil der Patienten mit schlechtem Tumoransprechen)

Bei Behandlung mit Ifosfamid und Etoposid besteht zusätzlich das Risiko einer Entzündung der Harnblase und der ableitenden Harnwege mit blutigem Urin (ca. 5-20%). Unter Ifosfamid kommt es häufig zu vorübergehender Müdigkeit und Abgeschlagenheit, seltener auch zu Verwirrtheit und Krampfanfällen (Risiko zentralnervöser Komplikationen insgesamt etwa 5-20%). Ifosfamid kann vorübergehend oder auch dauerhaft dazu führen, dass Blutsalze, z.B. Phosphat oder Bicarbonat, über den Urin verloren gehen und ersetzt werden müssen (5-20%). Ifosfamid ist mit einem hohen Risiko verbunden, dass bei Männern die Samenproduktion dauerhaft geschädigt wird (50-100%). Bei Frauen ist das Risiko der Unfruchtbarkeit deutlich kleiner (<20%). In Einzelfällen ist nach Etoposid eine spezielle Leukämieform beobachtet worden. Das Risiko ist sehr niedrig und liegt bei der hier verwendeten, geringen Menge ca. unter 1%.

- **Zusätzliche Informationen**

Falls Sie zusätzliche Informationen zu einem der vorgeschlagenen Medikamente wünschen, fragen Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt bitte nach der Fachinformation („Waschzettel“)

## **Vorbeugung und Behandlung der Nebenwirkungen**

- **Bei allen Patienten**

Um Nebenwirkungen zu verringern, erhalten Sie/Ihr Kind u.a. Medikamente, die Übelkeit und Erbrechen mindern sollen. Parallel zur Chemotherapie muss oft eine größere Flüssigkeitsmenge gegeben werden. In der Regel erfolgt dies über die Vene. Viele Kliniken verwenden prophylaktische Medikamente zum Schutz vor Infektionen. Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt über die an Ihrer Klinik übliche Vorgehensweise. Treten trotz aller Vorsichtsmaßnahmen Infektionen auf, so müssen diese antibiotisch behandelt werden. Vermutlich werden im Laufe der Behandlung Blutprodukte gegeben werden müssen (z.B. Bluttransfusionen, Thrombozytenkonzentrate). Bei Therapie mit Methotrexat sind zusätzliche Schutzmaßnahmen erforderlich: Nach der Behandlung werden die Methotrexat-Spiegel gemessen und es wird ein Mittel zur Vorbeugung gegen schwere Nebenwirkungen gegeben, das Leukovorin heißt. Da die gegen Osteosarkome einzusetzenden Methotrexat-Dosen sehr hoch sind, dürfen Sie/Ihr Kind die Einnahme von **Leukovorin** in den von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt festgelegten Mengen **auf keinen Fall versäumen**. Manche Kliniken verwenden prophylaktische Medikamente zur möglichen Vorbeugung weiterer Nebenwirkungen. Sprechen Sie hierüber mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt. Da die beim Osteosarkom notwendige Chemotherapie zur Unfruchtbarkeit führen kann, ist bei Männern eine Samenspende und -konservierung vor Chemotherapiebeginn sinnvoll. Viele Patienten bevorzugen, um die Gabe der Chemotherapie, der Infusionen und der Begleitmedikation zu erleichtern, einen dauerhaften zentralen Venenkatheter, der operativ in eine Halsvene eingesetzt wird.

Sollten die bei Ihnen/Ihrem Kind beobachteten Nebenwirkungen zu stark sein, kann die Dosis der Medikamente verringert oder die Behandlung modifiziert oder ausgesetzt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen bei Therapie mit Interferon alfa**

(betrifft nur einen Teil der Patienten mit gutem Tumoransprechen)

Bei Therapie mit Interferon alfa kann es sinnvoll sein, kurz vor der Spritze fiebersenkende Mittel (z.B. Paracetamol) einzunehmen. Wird am Abend gespritzt, so werden die grippeähnlichen Nebenwirkungen oft „verschlafen“.

- **Zusätzliche Maßnahmen bei Therapie mit Ifosfamid und Etoposid**

(betrifft nur einen Teil der Patienten mit schlechtem Tumoransprechen)

Bei Therapie mit Ifosfamid muss das Medikament Mesna zum Schutz der Harnwege gegeben werden.

## **Vorgesehene Untersuchungen**

Wie bei jeder Tumorthерапии sind regelmäßige Untersuchungen zur Kontrolle der Therapieverträglichkeit und zur Kontrolle der Tumorausbreitung erforderlich. Vor Beginn der Behandlung erhalten Sie/Ihr Kind eine eingehende ärztliche Untersuchung incl. Blutabnahme und Abgabe von Urin. Dabei werden auch (ggf.) Schwangerschaftstest, HIV-Test, usw. vorgenommen. Auch im weiteren Behandlungsverlauf sind regelmäßig Blutuntersuchungen erforderlich. Außerdem werden Untersuchungen durchgeführt, die der Überprüfung von Organfunktionen vor, während und nach der Therapie dienen. Hierzu gehören die Untersuchung des Herzens mit EKG und Ultraschall (Echokardiographie) oder Szintigramm, die Überprüfung des Hörvermögens (Audiogramm) und die Überprüfung der ableitenden Harnwege (Sonographie des Bauchraumes). In Abhängigkeit von der individuellen Situation können weitere Untersuchungen erforderlich werden.

Untersuchungen zur Beurteilung des Osteosarkoms sind vor Behandlungsbeginn, während der Therapie und auch in der Nachsorge erforderlich. Hierzu gehören: Röntgenuntersuchung des Knochens und der Lunge, Magnetresonanztomographie (MRT) des Primärtumors, Computertomographie (CT) der Lunge, Skelettszintigraphie, ggf. weitere nach Ermessen Ihrer Ärztin/Ihres Arztes.

## **Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchungen**

Die im Rahmen von EURAMOS 1 empfohlenen Untersuchungen decken sich mit denen, die allgemein bei der Osteosarkombehandlung empfohlen werden. Es sind keine zusätzlichen Blutentnahmen oder bildgebenden Untersuchungen vorgesehen. Jede Röntgenuntersuchung, CT und Szintigraphie ist mit einer gewissen, wenn auch geringen Strahlenbelastung verbunden. Bei einigen Untersuchungen (CT, MRT, Szintigraphie) wird ein Medikament (Kontrastmittel bzw. Radiopharmakon) über die Vene gegeben. Hierbei können in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, die dann ggf. entsprechend behandelt werden müssen. Über den Einsatz dieser Substanzen werden Sie vor jeder Untersuchung von der/dem durchführenden Ärztin/Arzt aufgeklärt werden.

## **Angaben zur Lebensqualität**

Um zu untersuchen, wie sich die Behandlung auf Ihr körperliches und seelisches Befinden und ihre Leistungsfähigkeit bzw. die Ihres Kindes auswirkt, bitten wir Sie, die dafür entwickelten Fragebogen zur Lebensqualität vor, während und nach der Behandlung auszufüllen.

## **Dauer der Teilnahme**

Die Gesamtdauer der Chemotherapie beträgt, je nach Behandlungsarm, 29-40 Wochen. Oft kommt es durch Nebenwirkungen zu Verzögerungen. Ein Teil der Patienten erhält im Anschluss an die Chemotherapie eine Interferon-Dauertherapie bis zwei Jahre nach Beginn der Osteosarkombehandlung. Um den langfristigen Verlauf beurteilen zu können, ist die Dauer der Nachsorge und der Nachbeobachtung zeitlich nicht begrenzt.

## **Worauf Sie achten müssen**

Die Behandlung einer so bösartigen Krebserkrankung wie des Osteosarkoms ist, wie oben erläutert, nicht frei von Risiken und möglichen Nebenwirkungen. Sie können durch Ihr Verhalten dazu beitragen, dass Risiken überschaubar bleiben und mögliche Komplikationen früh erkannt bzw. verhindert werden. Dazu gehört die zuverlässige Wahrnehmung der von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt angesetzten Untersuchungstermine. Bei Veränderungen der gesundheitlichen Situation, insbesondere bei Fieber oder Blutungszeichen, müssen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrer behandelnden Klinik aufnehmen. Während der Dauer der Chemotherapie und in den ersten Monaten danach sollten anderweitige medizinische Behandlungen nur im Einvernehmen mit der behandelnden Klinik erfolgen. Dies gilt auch für frei verkäufliche Medikamente (z.B. Schmerzmittel, Vitaminpräparate). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Therapiebeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Während der Therapie darf nicht gestillt werden. Männer und Frauen müssen während der Chemotherapie und etwa im ersten halben Jahr danach zuverlässige empfängnisverhütende Massnahmen ergreifen. Sollten Sie zu den Patienten gehören, die nach Abschluss der Chemotherapie Interferon erhalten und darunter Gemütsveränderungen (z.B. Depressionen) entwickeln, so informieren sie bitte umgehend Ihre Ärztin/Ihren Arzt. Für die Zeit der Teilnahme an EURAMOS 1 dürfen Sie an keiner sonstigen klinischen Studie teilnehmen, es sei denn, dies wird durch die zuständige Ethikkommission und die zuständige Überwachungsbehörde ausdrücklich gestattet.

## **Abbruch der Therapie durch Ihre Ärztin/Ihren Arzt**

Sollte die Krebserkrankung unter der Behandlung fortschreiten, wird die Therapie ggf. umgestellt. Bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen wird die Therapie in Rücksprache mit der Studienzentrale individuell für Sie/Ihr Kind modifiziert. Ihre Ärztin/Ihr Arzt wird dann das weitere Behandlungsverfahren mit Ihnen absprechen.

## **Neue Erkenntnisse**

Sollten im Verlauf von EURAMOS 1 neuere wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die eine bessere Behandlung bzw. weniger Nebenwirkungen versprechen, werden Sie über diesen Sachverhalt informiert.

## **Versicherung**

Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen wurde für den Fall, dass Sie/Ihr Kind als Folge dieser Untersuchung eine Gesundheitsschädigung erleiden, über den Rahmenvertrag der Deutschen Krebsgesellschaft bei der Gothaer Versicherung, Gothaer Allee 1, 50969 Köln (Tel.: 0221 – 308 3665; Fax: 0221 – 308 346) eine Patientenversicherung abgeschlossen (Vers.-Nr. 37.907.546060). Obliegenheiten der Patienten: Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie/Ihr Kind sich einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit der Prüfarztin/dem Prüfarzt unterziehen (Notfälle ausgenommen) und müssen jede Änderung, insbesondere aber eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die als Folge der Studie aufgetreten sein könnte, unverzüglich dem Versicherer mitteilen und alles Zweckmäßige tun, um die Ursachen festzustellen bzw. den Schaden zu mindern. Dabei sollten Sie die Hilfe der Prüfarztin/des Prüfarztes in Anspruch nehmen.

## **Kosten**

Mit der Teilnahme an EURAMOS 1 entstehen Ihnen keine Kosten.

## **Verwendung personenbezogener Daten und von Untersuchungsmaterial**

Wie oben erläutert arbeiten viele Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz seit über 20 Jahren zusammen, um möglichst viele Osteosarkompatienten zu heilen und gleichzeitig neue Erkenntnisse über diese seltene Erkrankung zu sammeln. Ein wesentlicher Bestandteil dieser erfolgreichen Zusammenarbeit ist der Austausch von Daten und Untersuchungsmaterialien (z.B. Röntgenbildern, Computertomogrammen, Magnetresonanz (MR) Aufnahmen, Proben der Tumorbiopsie vor Chemotherapie und des nach Chemotherapie operierten Tumors). Der Informationsaustausch zwischen behandelnden Kliniken, der COSS-Studienzentrale und anderen Institutionen und Referenzeinrichtungen erfolgt zum einen, um im individuellen Krankheitsfall die Fachmeinung von Spezialisten einzuholen und diese zur Steuerung der Behandlung einzusetzen. Dazu werden persönliche Daten gespeichert und weitergegeben. Zu den weitergegebenen Daten gehören Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Daten der Vorgeschichte, Daten der Diagnosestellung des weiteren Krankheitsverlaufs und der Nachsorgeergebnisse. Die Erfassung des vollen Namens ist wichtig zur sicheren Identifizierung des Patienten, insbesondere bei Rückfragen der COSS-Zentrale und/oder bei Beratungsgesprächen.

Die in EURAMOS 1 erhobenen Daten werden außerdem für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet und ggf. anonymisiert veröffentlicht. Die Aufzeichnung der im Rahmen von EURAMOS 1 erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen bzw. der Krankenakte, in der Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in gesonderte Dokumentationsbögen eingetragen. Nach dem deutschen Arzneimittel-Gesetz ist die Durchführung einer klinischen Prüfung jedoch nur zulässig, wenn Sie mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren Weitergabe an die zuständigen Gesundheitsbehörden (örtliche Überwachungsbehörde und Bundesgesundheitsbehörden) und an eine zentrale Auswertungsstelle im Auftrag einer Fachgesellschaft oder an einen Arzneimittel-Hersteller einverstanden sind. Zur Überprüfung der Qualität der Daten werden auch Dritte Einsicht in die Originaluntersuchungsunterlagen haben. Die beteiligten Personen werden dabei die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes und die ärztliche Schweigepflicht einhalten. Wir werden Sie fragen, ob Sie mit der Datenweitergabe einverstanden sind. Ihre Entscheidung hierzu wird keinerlei Einfluß auf die von uns in allen Fällen nach besten Kräften durchgeführte Behandlung haben. Falls es Sie interessiert, können Sie jederzeit darüber Auskunft erhalten, welche Daten erfasst sind.

Daten und ggf. Untersuchungsmaterial können im Rahmen von EURAMOS 1 an folgende Einrichtungen übermittelt werden:

### **Direkt mit der Studiendurchführung und der Nachsorge befasste Einrichtungen:**

#### **COSS Studienzentrale**

PD Dr. Stefan Bielack  
Universitätsklinikum Münster  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Albert-Schweitzer Str. 33  
D 48129 Münster  
(EURAMOS-Studienzentrale für Deutschland, Österreich, Schweiz, Ungarn)

#### **LESS Zentrale**

Prof. Dr. Jörn Beck  
Late Effect Surveillance System (LESS)  
Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche  
Abteilung für Immunologie und Onkologie  
Loschgestr. 15, D-91054 Erlangen  
(Zentrale Spätfolgen-Überwachungsstelle der Gesellschaft für padiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH))

#### **Deutsches Kinderkrebsregister**

Dr. Peter Kaatsch  
Institut für Medizinische Biometrie,  
Epidemiologie und Informatik (IMBEI)  
Obere Zahlbacher Strasse 69  
D-55101 Mainz  
(Zentrales Register für kindliche Krebserkrankungen)

#### **Arbeitsschwerpunkt Lebensqualität**

Frau Dr. Gabriele Calaminus  
Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für  
Kinder -Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
(Koordinierungsstelle der COSS-Gruppe für Untersuchungen der Lebensqualität bei Osteosarkompatienten)

#### **APRO-RT-Zentrale\***

Prof. Dr. Norman Willich/Dr. Andreas Schuck  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Strahlentherapie -Radioonkologie-  
Albert-Schweitzer Str. 33, D 48129 Münster  
(Zentrale zur Erfassung von Spätfolgen nach Bestrahlung von Kindern, \* nur für bestrahlte Patienten)

Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit werden anonymisierte Daten (die Namen werden nicht übermittelt) an die **Koordinierungszentren der europäisch-amerikanischen Studie** weitergeleitet:

**Coordinating Trials Center**  
Barbara Uscinska/Simon Weeden  
MRC Clinical Trials Unit  
Cancer Division  
222 Euston Road  
London NW1 2DA, UK

**Coordinating Center for Quality Matters**  
Christine Jürgens, M.B.Ch.B.  
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)  
Universitätsklinikum Münster  
Hittorfstrasse 17  
48129 Münster

Gesetzliche Regelungen verpflichten uns, der **zuständigen Überwachungsbehörde** auf Anfrage Einblick in die Studienunterlagen zu gewähren. Zuständig für den Ort der Studienzentrale ist:

Bezirksregierung des Regierungsbezirks Münster  
**Gesundheitsamt Münster**  
Stühmerweg 8  
D-48128 Münster

Sollten unter Therapie mit Interferon alfa (wird nur bei einem Teil der Patienten eingesetzt) unerwartete schwere Nebenwirkungen auftreten, so werden diesbezügliche Berichte *anonymisiert*, das heißt *ohne Nennung des Patientennamens*, an den **Arzneimittelhersteller**, Schering-Plough Research Institute, Drug Safety Surveillance Department, 50 Lawrence Road, Springfield, NJ 07081, USA (Fax: 001-973-921-7422), weitergeleitet. Wir möchten ausdrücklich darauf hinweisen, dass *keine* Daten an Arzneimittelhersteller weitergegeben werden, aus denen auf die Identität von Patienten geschlossen werden kann.

Im Rahmen der COSS-Gruppe befassen sich verschiedene **Referenzeinrichtungen** mit speziellen Aspekten der Diagnostik und Therapie. Ihre Arbeit dient dem Ziel, eine einheitlich hohe Qualität der Behandlung zu gewährleisten und kommt somit dem einzelnen Patienten unmittelbar zugute. Bei Bedarf werden Daten und Untersuchungsmaterial an eine oder mehrere folgender Referenzeinrichtungen übermittelt:

#### **COSS-Referenzradiologie/-Radiotherapie/-Nuklearmedizin**

PD Dr. Christiane Franzius, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Albert-Schweizer-Str. 33, D-48129 Münster  
Prof. Dr. Knut Helmke, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, - Pädiatrische Radiologie-, Martinstr. 52, D-20246 Hamburg  
PD Dr. Reiner Maas, Radiologische Praxis, Raboisen 38 – 40, D-20095 Hamburg  
Dr. Rudolf Schwarz, Universitätsklinik & Poliklinik für Radiologie, Abteilung für Strahlentherapie, Martinstr. 52, 20246 Hamburg  
Prof. Dr. Joachim Sciuk, Klinikum Augsburg, Klinik für Nuklearmedizin, Stenglinstr. 2, D-86156 Augsburg

*Die Mitglieder des Radiologiepanels stehen zur Beurteilung schwieriger radiologischer Befunde bereit.*

#### **COSS-Referenzpathologie**

Dr. Gabriele Arato, HIETE Pathologische Abteilung, Szabolcs u. 33-35, H - 1135 Budapest  
Prof. Dr. Günter Delling/Dr. Matthias Werner, Institut für Pathologie der Universität Hamburg, Institut für Osteopathologie, Martinstr. 52, D-20246 Hamburg  
Prof. Dr. Gernot Jundt, Kantonsspital Basel, Institut für Pathologie, Schönbeinstrasse 40, CH – 4003 Basel  
Prof. Dr. Gabriele Köhler/PD Dr. Horst Bürger, Universitätsklinikum Münster, Gerhardt-Domagk-Institut f. Pathologie, Domagkstr. 17, D-48149 Münster  
Dr. Susanna Lang, Klinisches Institut für klinische Pathologie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien  
Prof. Dr. Klaus Remberger, Institut f. Pathologie der Universität des Saarlandes, Abteilung f. Allgemeine u. Spezielle Pathologie, Gebäude 26, D- 66421 Homburg / Saar  
Prof. Dr. Albert Roessner, Otto v. Guericke-Universität, Institut f. Pathologie, Leipzigerstr. 44, D-38120 Magdeburg  
Prof. Dr. Andreas Schulz, Medizinisches Zentrum für Pathologie der Justus-Liebig-Universität, Langhansstr. 10, D-35385 Gießen  
Prof. Dr. Arthur von Hochstetter, Pathologie Institut Enge, Tödisstrasse 48, CH-8039 Zürich

*Das Referenzpathogenpanel besteht aus Pathologen mit besonderer Erfahrung in der Beurteilung von Knochentumoren. Proben jedes Osteosarkoms sollen durch Panelmitglieder begutachtet werden.*

## **COSS-Referenzoperatoren**

PD Dr. Detlev Branscheid, Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Wöhrendamm 80, D-22927 Großhansdorf  
Prof. Dr. Volker Ewerbeck, PD Dr. Ludger Bernd, Orthopädische Universitätsklinik I, Schlierbacher Landsstraße 200 A, D-69118 Heidelberg  
Prof. Dr. G. Ulrich Exner, Orthopädische Universitätsklinik Balgrist, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich  
Dr. Ulrich Heise, Orthopädische Gemeinschaftspraxis, Poststrasse 2-4, D-20354 Hamburg  
PD Dr. Axel Hillmann, Klinikum Ingolstadt, Orthopädische Klinik, Krumenauerstrasse 25, D-85049 Ingolstadt  
Prof. Dr. Rainer Kotz, Prof. Dr. Martin Dominkus, Universitätsklinik für Orthopädie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien  
Prof. Dr. Miklos Szendroi, Dr. Imre Antal, SE Orthopädische Klinik, Karolina u. 27, H-1113 Budapest  
PD Dr. Per-Ulf Tunn, Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie, Charite Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle Klinik, Lindenberger Weg 80, D-3125 Berlin  
Prof. Dr. med. Winfried Winkelmann, PD Dr. G. Gosheger, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie, Albert Schweitzer Str. 33, D-48129 Münster

*Die Konsiliaroperatoren der Studie bieten ihre Hilfe bei der Indikationsstellung und Operationsdurchführung an.*

Verschiedene **Forschungslabore** arbeiten im Rahmen der Osteosarkomstudie daran, neue Erkenntnisse zur Entstehung, Behandlung und Prognose der Erkrankung zu gewinnen. Beispiele für diese Labore sind:

Forschungslabor der Abt. für Päd. Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg (Prof. Dr. Hartmut Kabisch)  
Forschungslabor der Kinderklinik der Technischen Universität München, Parzivalstraße 16, 80804 München - Schwabing (Dr. Michaela Nathrath)  
Forschungslabor des Zentrums Kinderheikunde, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (Prof. Dr. Lothar Schweigerer)  
Forschungslabore der Institute für Phoniatrie und Pädaudiologie und Humangenetik, Kardinal-von-Galen-Ring-10, D-48129 Münster (Dr. Claudia Lanvers)

Sofern diese Forschungslabore Projekte an Untersuchungsmaterialien durchführen wollen, die bei Ihnen / Ihrem Kind gewonnen wurden, werden Sie entsprechend geltender gesetzlicher Bestimmungen ggf. gesondert um Ihr Einverständnis gebeten werden.

Um sicherzustellen, dass alle Daten korrekt aus den Originalunterlagen/der Krankenakte in die Dokumentationsbögen übertragen wurden, können die Eintragungen in die Dokumentationsbögen durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden und durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Fachgesellschaft, sog. Monitore, mit den Originaldaten verglichen werden. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an EURAMOS 1 entbinden Sie die Prüfärztin/den Prüfarzt gegenüber den staatlichen Gesundheitsbehörden und gegenüber dem Monitor der Fachgesellschaft von seiner Schweigepflicht insofern, als Gesundheitsbehörden und Monitor, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung notwendig, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können. Bei Rücktritt von der Studie ist aus gesetzlichen Gründen für eine bestimmte Zeit keine Löschung der Daten möglich.

## **Ansprechpartner für weitergehende Fragen**

Sie haben die Möglichkeit, jederzeit weitere Fragen zu stellen und mit der/dem behandelnden Ärztin/Arzt über den Fortgang der Therapie zu sprechen. Als Kontaktperson steht Ihnen

Name / Telefon \_\_\_\_\_ jederzeit zur Verfügung.

## **Freiwilligkeit der Teilnahme**

Sie nehmen an EURAMOS 1 freiwillig teil und können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Zusage zur Teilnahme zurücktreten, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre Behandlung erwachsen. Sie erhalten dann in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht. Falls sie keine weiteren Fragen haben und sich zur Teilnahme an EURAMOS 1 entschlossen haben, unterzeichnen Sie bitte die beiliegenden Einwilligungserklärungen. Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung.

## Fragen

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie sie hier notieren:

## **Ärztliche Vermerke zum Aufklärungsgespräch**

---

---

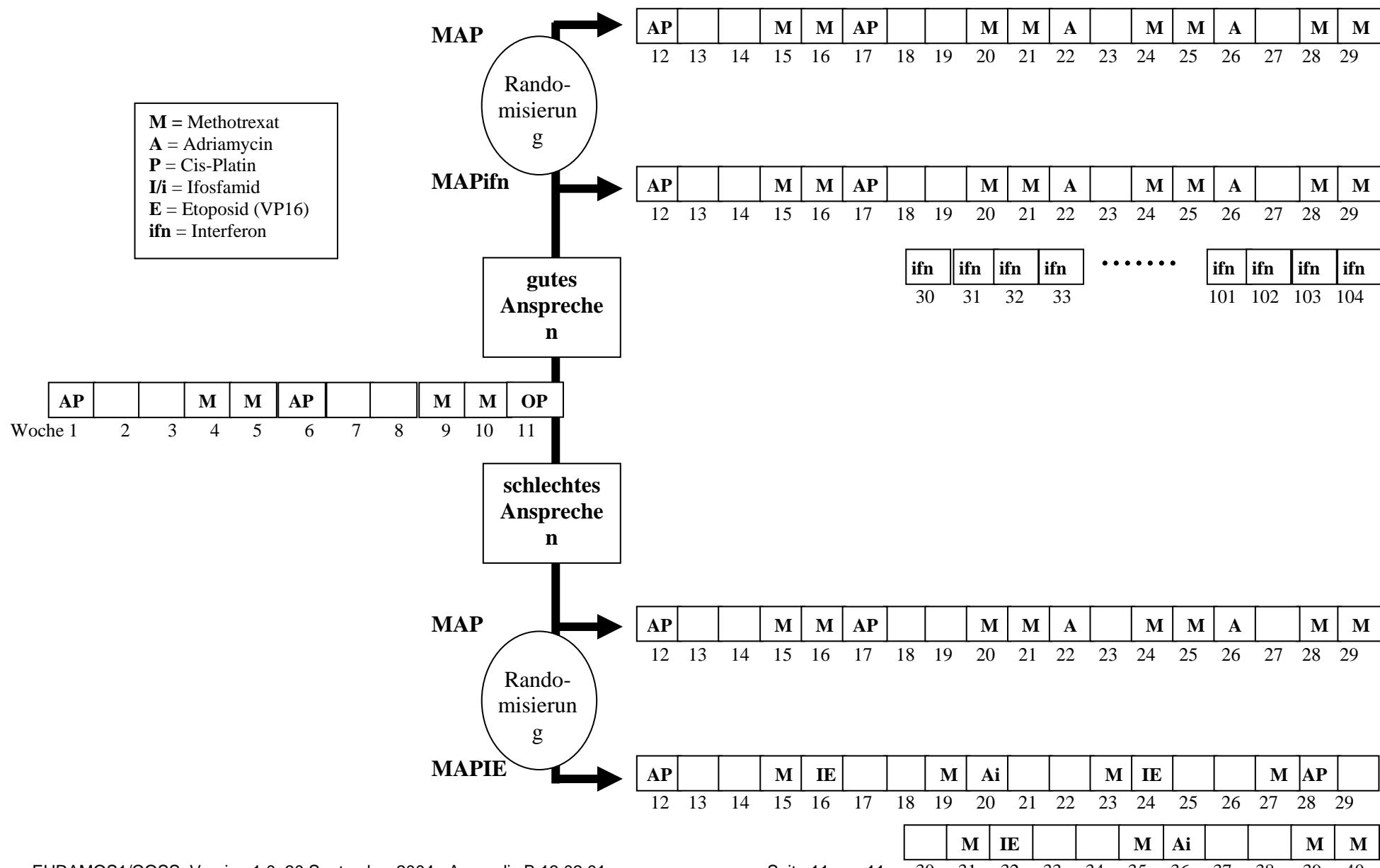
---

---

---

---

# EURAMOS-1/COSS - Therapie - Übersicht



Patientennummer COSS □□□/□□□□

Klinik- / Krankenhauskopf

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)

**Leitung: Priv. Doz. Dr. S. Bielack**

**Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster**

# Patienteninformationsbroschüre für Kinder von 8-14 Jahren

### Name des Patienten

Vorname

A horizontal row of ten vertical tick marks, evenly spaced, used as a scale or reference for the following data series.

T T M M J J J J

**Geburtsdatum**

## **Liebe Patientin, lieber Patient!**

dein Arzt hat dir vorgeschlagen bei einer klinischen Studie mitzumachen und dazu auch Deine Eltern gefragt. Uns ist es wichtig, dass du über alles informiert bist, was deine Krankheit und die Behandlung angeht.

Bei dir wurde eine Art von *Knochenkrebs* festgestellt, die man *Osteosarkom* nennt. Manche Leute nennen das auch allgemeiner einen *Knochentumor*. Ohne Behandlung ist diese Krankheit sehr gefährlich. Man behandelt sie mit *Chemotherapie*. Das sind Medikamente, die Krebszellen zerstören. Außerdem muss das Osteosarkom herausoperiert werden. Man fängt die Behandlung mit Chemotherapie an, dann kommt nach einigen Wochen die Operation, dann noch einmal mehrere Monate Chemotherapie. Durch die Chemotherapie vor der Operation soll das Osteosarkom kleiner werden, damit die Operation einfacher wird.

Die Medikamente, die man dafür verwendet, nennt man Methotrexat (M), Adriamycin (A) und Cisplatin (P). Du brauchst dir nur die Buchstaben zu merken. (M, A und P).

### **Zweck einer Studie**

In einer Klinischen Studie wird die Wirkung von Medikamenten getestet. Es soll damit eine bessere Behandlung gegen eine Krankheit gefunden werden. Um die Vor- und Nachteile der Medikamente hinterher genau zu kennen, kümmern sich Ärzte und Schwestern besonders um die Menschen, die bei einer Studien mitmachen. Alles muss zum Beispiel genau aufgeschrieben werden.

### **Ziel dieser Studie**

Die Medikamente M, A, und P werden auf der ganzen Welt eingesetzt, um Osteosarkome zu behandeln. Diese Studie soll zeigen, ob noch mehr Kinder geheilt werden können, wenn man mehr Medikamente gibt. Das heißt, ein Teil der Kinder bekommt MAP und ein anderer Teil MAP plus Extra-Medikamente. Wer welche bekommt, entscheidet der Computer per Zufall.

### **Ablauf der Behandlung**

Zunächst wird für 10 Wochen Chemotherapie (M, A und P) gegeben. Du musst nicht die ganze Zeit im Krankenhaus bleiben. Meistens dauert die Chemotherapie nur ein paar Tage und danach kannst du wieder nach Hause. Das geht dann im Wechsel so für etwa 10 Wochen. Dann wird das Osteosarkom in einer Operation entfernt. Wie das genau geht, wird euch der Arzt, der die Operation machen soll, vorher noch einmal genau erklären. Nach der Operation kann man das herausoperierte Osteosarkom mit dem Mikroskop untersuchen und feststellen, wie gut die Chemotherapie gewirkt hat, die du bis dahin bekommen hast. Wir nennen es *gutes Ansprechen* auf die Chemotherapie, wenn mehr als 90% der Tumorzellen tot sind. Bei gutem Ansprechen ist die Chance höher, dass der Tumor später nicht wiederkommt. Wenn die Ärzte wissen, wie bei dir das Ansprechen ist, werden sie es dir und deinen Eltern sagen. Sie werden euch dann fragen, ob der Computer per Zufall entscheiden darf, ob nach der

Operation zusätzliche Medikamente gegeben werden oder nicht. Wenn ihr damit einverstanden seid, werdet ihr noch einmal um eure Unterschrift gebeten. Wenn ihr nicht einverstanden seid, wird dein Arzt mit euch zusammen entscheiden, welche Medikamente nach der Operation gegeben werden sollen. Standard wäre dann M,A und P ohne Extra-Medikamente.

### **Bei gutem Ansprechen**

Kinder, bei denen die Chemotherapie gut gewirkt hat, bekommen nach der Operation 18 Wochen MAP, also die gleiche Behandlung wie vor der Operation. Nach diesen 18 Therapiewochen ist die Behandlung für die Hälfte der Kinder vorbei. Die anderen bekommen danach ein Medikament, das *Interferon* heißt. Interferon ist keine Chemotherapie. Der Körper stellt sogar selber Interferon her. Es ist ein Medikament, das dem Körper helfen soll, die Krebszellen zu bekämpfen. Interferon wird für 1  $\frac{1}{2}$  Jahre einmal pro Woche mit einer Spritze unter die Haut gegeben.

### **Bei schlechtem Ansprechen**

Ein Teil der Kinder, bei denen die Chemotherapie schlechter gewirkt hat, bekommt noch einige Wochen länger Chemotherapie als die anderen Kinder. Außerdem kommen bei ihnen noch 2 Medikamente dazu. Die nennt man Ifosfamid (I) und Etoposid (E), also bekommt man dann M,A,P,I und E.

### **Risiken und Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Auch bei Kindern kann es sein, dass Medikamente Wirkungen haben, die eigentlich nicht gewollt sind. Diese „Nebenwirkungen“ müssen wir dir alle sagen, sogar solche, die nur selten vorkommen:

#### **Es können folgende Nebenwirkungen auftreten:**

- Haarausfall
- Fieber, Müdigkeit, Muskelschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- Entzündung der Haut und Mundschleimhaut
- Juckreiz und Hautrötungen, wenn du ein Medikament nicht verträgst
- Zuwenige rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen
- Kraftlosigkeit, Kribbeln
- Chemotherapie, besonders Ifosfamid, kann dazu führen, dass man später keine Kinder bekommen kann
- Ganz selten können später andere Krebserkrankungen entstehen.
- Adriamycin (A) kann das Herz schädigen, aber vor jeder Gabe wird das Herz genau untersucht und das Medikament wird extra langsam und vorsichtig gegeben.
- Cisplatin (P), Methotrexat (M) und Ifosfamid (I) können die Niere schädigen. Um das zu verhindern, gibt man ganz viel Flüssigkeit. Außerdem musst du danach versuchen, viel zu trinken. Die Nierenwerte im Blut werden die ganze Zeit überwacht und evtl. muss man weniger P, M oder I geben.
- Cisplatin (P) kann das Gehör schädigen. Das heißt, dass du vielleicht hohe Töne schlechter hörst oder ein Piepsen im Ohr hast. Falls du das bemerkst, musst du das sofort dem Arzt sagen, dann gibt man manchmal weniger Cisplatin.

- Interferon bekommt nur ein Teil der Kinder. Interferon ist keine Chemotherapie. Trotzdem kann man sich müde und matt oder wie bei einer Grippe fühlen. Manche Menschen werden davon traurig. Es muss unter die Haut gespritzt werden. Das piekst etwas, tut aber nicht sehr weh.

Wenn es zu Nebenwirkungen kommt, helfen dagegen oft Medikamente. Wenn Nebenwirkungen zu stark sind, muss die Behandlung eine Pause machen oder sogar ganz aufhören.

Sicherlich bist du schon mit einer Nadel gepiekst worden, wenn eine Ärztin oder ein Arzt Blut abnehmen oder Medikamente spritzen wollte. Auch die Chemotherapie-Medikamente müssen ins Blut gegeben werden. Damit nicht so oft gepiekst werden muss, lassen sich die meisten Kinder in einer kleinen Operation einen dünnen Plastikschauch in ein Blutgefäß einsetzen. Darauf kann man Blut abnehmen und Medikamente geben. Solche Plastiksäume nennt man *Katheter*. Es gibt verschiedene Arten, die zum Beispiel Brovi oder Port heißen. Dein Arzt kann mit dir und deinen Eltern zusammen entscheiden, was für dich die beste Lösung ist.

### **Sicherheitsmaßnahmen und Datenschutz für alle Patienten in einer Studie**

- Jeder, der an einer Studie teilnimmt erhält eine Versicherung, die dann bezahlt muss, wenn es durch die Studie zu einem Schaden kommt.
- Niemand, der durch die Studie etwas von dir und Deiner Krankheit erfährt, darf das weitererzählen ohne Dich zu fragen! Das ist sogar strafbar. Allerdings muss man bestimmte Sachen über dich und deine Krankheit aufschreiben und an die Studienzentrale, die in Münster an der Uni-Klinik ist, schicken. Dazu gehört zum Beispiel wie du heißt, wie alt du bist, ob du ein Mädchen oder ein Junge bist, wie es dir jetzt geht, wie du behandelt wirst, wie du die Behandlung verträgst, ob du gesund wirst und ob du gesund bleibst. Die Menschen, die in der Studienzentrale arbeiten, dürfen das wissen und in einen Computer eingeben. Sie dürfen das, was sie von dir wissen, auch einigen anderen Ärzten, Forschern und Behörden zeigen. Deine Eltern haben eine Liste bekommen, auf der genau draufsteht, wer das alles ist.
- Damit die Studie immer sicher und ordentlich durchgeführt wird, muss der Ablauf immer wieder und regelmäßig kontrolliert werden. Dafür gibt es einen Prüfarzt, viele Mitarbeiter und ein extra dafür zuständiges Amt zur Überwachung.

### **Dein Einverständnis**

Allein oder zusammen mit Deinen Eltern kannst du bestimmt überlegen und entscheiden, ob du mit dieser Studienbehandlung und damit, dass dein Arzt Daten weitergibt, einverstanden bist.

Natürlich ist das freiwillig und du solltest dich von niemandem überreden lassen. Du kannst dich auch jederzeit wieder gegen diese Behandlung entscheiden, auch nachdem du bereits ja zu der Studie gesagt hast und vielleicht schon Medikamente bekommst.

Du kannst übrigens diese Blätter behalten und sie dir später noch mal durchlesen oder aber direkt Deinen Arzt fragen.

Wenn du noch Fragen hast, schreib sie hier bitte auf (oder auf dem Blatt, das du mit deinen Eltern unterschreiben kannst):

## Ärztliche Vermerke zum Aufklärungsgespräch

Patientennummer COSS □□□/□□□□

Klinik- / Krankenhauskopf

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)

**Leitung: Priv. Doz. Dr. S. Bielack**

**Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster**

# Patienteninformationsbroschüre für Kinder unter 8 Jahren

### Name des Patienten

Vorname

A horizontal row of ten vertical tick marks, evenly spaced, used as a scale or reference for measurements.

T T M M J J J Geburtsdatum

# Patienteninformation für Teilnehmer an der Studie EURAMOS-1

(für Kinder unter 8 Jahren, vorzulesen von Eltern oder Sorgeberechtigten)



Du bist zu uns ins Krankenhaus gekommen, weil Du etwas an einem Knochen hast, was aussieht wie eine Schwellung oder Beule und Dir vielleicht sogar wehtut .

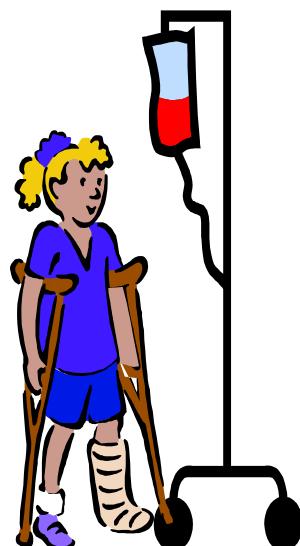
Das nennen wir ein *Osteosarkom*.

In ein paar Wochen werden wir das Osteosarkom mit einer Operation entfernen, aber vorher brauchst Du Medikamente, damit die Operation einfacher wird.

Die Medikamente, die wir Dir geben müssen, nennt man *Chemotherapie*.

Die Chemotherapie wird als Tropf gegeben. Dafür musst Du alle paar Wochen zu uns ins Krankenhaus kommen. Deine Eltern können aber die ganze Zeit bei Dir bleiben.

Von der Chemotherapie kann Dir ziemlich übel werden und Du kannst Dich sehr krank fühlen, aber dagegen können wir etwas tun. Allen Kindern fallen dabei die Haare aus, aber die wachsen ganz sicher wieder nach.



Nach der Operation geben wir Dir noch ein paar Monate Chemotherapie.



Die Ärzte wollen herausfinden, ob man die Behandlung für Osteosarkome noch verbessern kann.

Deshalb fragen sie alle Kinder, die diese Krankheit haben und die Eltern, ob sie mitmachen wollen. Das nennt man eine *Studie*.

Alle Kinder bekommen die beste Behandlung, die es zur Zeit gibt.  
Einige Kinder bekommen in dieser Studie noch etwas andere Medikamente dazu, weil die Ärzte herausfinden wollen, ob die Extra-Medikamente noch besser sind.

Wenn Deine Eltern damit einverstanden sind, würdest Du bei dieser Studie mitmachen.

Hast Du noch Fragen an uns oder Deine Eltern?



# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.13.03.**

**Einwilligungserklärungen**

## Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

**Titel der Studie:  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)**

**Patient:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

**Aufklärender Arzt:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_

**Ich bestätige durch meine Unterschrift folgende Punkte:**

- Ich bestätige, dass ich die Patienten-/Elterninformationsbroschüre zu EURAMOS 1 und diese Einverständniserklärung erhalten, gelesen und verstanden habe.
- Ich bin durch die/den oben genannte(n) Ärztin/Arzt ausführlich über die Diagnose und den Verlauf meiner Erkrankung/der Erkrankung meines Kindes aufgeklärt worden, ferner über deren Behandlung und den Zweck, den Ablauf und die Risiken der Studie EURAMOS 1. Im einzelnen erstreckte sich das Aufklärungsgespräch auf:
  - Die Art der Erkrankung Osteosarkom, ihre Behandlungsmöglichkeiten und die Prognose
  - Die Ziele von EURAMOS 1 und das vorgeschlagene Behandlungskonzept
  - Die Art und Durchführung der geplanten Therapie, ihre Nebenwirkungen und Risiken
  - Die Notwendigkeit der therapiebegleitenden Behandlung
  - Die Art und Durchführung der geplanten Untersuchungen, ihre Risiken und Unannehmlichkeiten
  - Das Vorhaben, nach der Operation eine Randomisierung durchzuführen, zu der ich dann gesondert um mein Einverständnis gebeten werde
  - Die Möglichkeit, an einer begleitenden Untersuchung zur Lebensqualität teilzunehmen, bei der von mir/meinem Kind Auskünfte per Fragebogen erbeten werden.
  - Die Aufzeichnung, Weitergabe und Nutzung von Daten zur wissenschaftlichen Auswertung
- Ich bin informiert worden, dass bei der Gothaer Versicherung eine Probandenversicherung für die Teilnahme an EURAMOS 1 abgeschlossen wurde. Ich bin über meine Obliegenheiten im Rahmen der Probandenversicherung informiert worden.
- Ich bin darüber informiert worden, dass ich die Einwilligung oder Teile davon jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/meinem Kind daraus Nachteile erwachsen.

- Die oben angeführten Punkte habe ich verstanden, alle von mir gestellten Fragen wurden mir beantwortet. Ich hatte Gelegenheit und ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Dabei wurde ich nicht von meiner/m behandelnden Ärztin/Arzt oder anderen Klinikangehörigen beeinflusst.
- Nach Durchlesen dieses Formblattes und nach Aufklärung durch die/den behandelnden Ärztin/Arzt erkläre ich mich bereit, an EURAMOS 1 teilzunehmen/mein Kind an EURAMOS-1 teilnehmen zu lassen. Ich versichere, dass ich diese Entscheidung aus meinem freien Wille heraus treffe.
- An der **begleitenden Untersuchung zur Lebensqualität** möchte ich (*bitte Zutreffendes ankreuzen*):

teilnehmen

nicht teilnehmen

- Kopien der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt.
- Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt über die Teilnahme an EURAMOS 1 unterrichtet wird.

---

Ort, Datum

Unterschrift Patient(in)

(zwingend erforderlich ab 16 Jahren, bei vorhandener Einsichtsfähigkeit auch bei jüngeren Patienten)

---

Ort, Datum

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

---

Ort, Datum

Unterschrift Zeuge/Zeugin

## **Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Patientendaten und Untersuchungsmaterial**

**Titel der Studie:  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)**

**Patient:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

**Aufklärender Arzt:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_

**Ich bestätige durch meine Unterschrift folgende Punkte:**

- Ich bestätige, dass ich die Patienten-/Elterninformationsbroschüre zu EURAMOS 1 erhalten habe. Die darin enthaltenen Absatz zur „Verwendung personenbezogener Daten und von Untersuchungsmaterial“ habe ich gelesen und verstanden.
- Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass im Rahmen der Studienteilnahme mich bzw. meine Tochter/meinen Sohn betreffende personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Diagnose mit Befunderhebung und andere medizinische Daten) aufgezeichnet, unter Einhaltung des Datenschutzes an die mit der Studiedurchführung und Auswertung betreuten Personen weitergegeben und von diesen verarbeitet und gespeichert werden dürfen. Die Namen der Einrichtungen und Personen, an die Daten übermittelt werden können, sind mir, u.a. aus der Informationsbroschüre für Patienten und Eltern, bekannt.
- Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass im Rahmen der Studienteilnahme auch Untersuchungsmaterial (z.B. Röntgenbilder, Computertomogramme, Magnetresonanz (MR) Aufnahmen, Proben der Tumorbiopsie vor Chemotherapie und des nach Chemotherapie operierten Tumors) zur Mitbeurteilung und zu wissenschaftlichen Zwecken an die in der Informationsbroschüre für Patienten und Eltern genannten Referenzinstitutionen weitergeleitet werden darf.
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass durch solche Untersuchungen keine zusätzlichen Eingriffe für mich/für mein Kind anfallen und dass auch für die Weitergabe von Untersuchungsmaterial die Datenschutzbestimmungen uneingeschränkt Gültigkeit besitzen.

- Ich entbinde die/en Prüfärztin/arzt gegenüber den staatlichen Gesundheitsbehörden und gegenüber Beauftragten der Studienleitung von ihrer/seiner Schweigepflicht insofern, als diese, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung erforderlich, Einsicht in die Originalaufzeichnungen nehmen können.
- Ich bin darüber informiert worden, dass ich diese Einwilligung oder Teile davon jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/meinem Kind daraus Nachteile erwachsen.
- Die oben angeführten Punkte habe ich verstanden, alle von mir gestellten Fragen wurden mir beantwortet. Ich hatte Gelegenheit und ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Dabei wurde ich nicht von meiner/m behandelnden Ärztin/Arzt oder anderen Klinikangehörigen beeinflusst.
- Kopien der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt.

---

Ort, Datum

Unterschrift Patient(in)

(zwingend erforderlich ab 16 Jahren, bei vorhandener Einsichtsfähigkeit auch bei jüngeren Patienten)

---

Ort, Datum

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

---

Ort, Datum

Unterschrift Zeuge/Zeugin

## **Einverständniserklärung zur Randomisierung bei gutem Tumoransprechen (MAP vs. MAPifn)**

**Titel der Studie:  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)**

**Patient:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

**Aufklärender Arzt:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_

Sie/Ihr Kind werden/wird seit einigen Monaten wegen eines Osteosarkoms behandelt. Die Therapie erfolgt im Rahmen der Europäisch-Amerikanischen Osteosarkomstudie EURAMOS 1. Über die Therapiestrategie ebenso wie die Wirkungen und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente und über die Absicht, das Vorgehen nach der Operation vom Tumoransprechen auf die präoperative Chemotherapie abhängig zu machen, sind Sie vor Behandlungsbeginn ausführlich informiert worden. Detaillierte Angaben zu all diesen Punkten finden Sie in der Informationsbroschüre für Patienten und Eltern, die Ihnen vor Eintritt in die Studie ausgehändigt wurde. Bitte nehmen Sie diese auch jetzt zur Hand, wenn Sie noch einmal nachlesen wollen. Falls gewünscht, können wir Ihnen gerne noch ein Exemplar der Broschüre übergeben.

Bei der Untersuchung des nun operierten Tumors konnte erfreulicherweise ein gutes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie festgestellt werden, das heißt, weniger als 10% der Tumorzellen waren noch lebendig. Man weiß, dass ein gutes Tumoransprechen mit einer verringerten Rückfallgefahr einher geht. Die Heilungswahrscheinlichkeit liegt insgesamt bei ca. 75% (bei den selteneren Patienten mit Primärmetastasen oder Osteosarkomen des Rumpfes jedoch niedriger).

Fortschritte in der Behandlung von Kreberkrankungen beruhen ganz wesentlich auf sogenannten „randomisierten Studien“. Dabei werden jeweils zwei Therapiestrategien miteinander verglichen, von denen noch nicht bekannt ist, welche erfolgreicher sein wird. Die Patienten werden dabei nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Nur so kann sicher gestellt werden, dass für beide Gruppen gleiche Ausgangsvoraussetzungen herrschen, um später sicher feststellen zu können, ob beide Therapiestrategien gleichwertig sind oder ob eine von ihnen einen therapeutischen Vorteil besitzt.

In der Studie EURAMOS 1 soll für Patienten mit gutem Tumoransprechen im Rahmen einer solchen „randomisierten Studie“ herausgefunden werden, ob eine im Anschluss an die Chemotherapie durchgeführte, zusätzliche Erhaltungstherapie mit Interferon alfa (PegIntron®) das Behandlungsergebnis noch weiter verbessern kann. Bislang ist nicht bekannt, ob diese Erhaltungstherapie wirklich zu den erhofften höheren Heilungsraten führt oder nur zusätzliche Nebenwirkungen und Belastungen mit sich bringt. Daher wird bei einem - im Computer per Zufallsentscheid festgelegten - Teil der Patienten nach 18 weiteren Protokollwochen mit den bekannten Medikamenten Methotrexat, Adriamycin und Cis-Platin die Behandlung beendet (MAP), während sie bei den anderen bis 2 Jahre nach Erstdiagnose mit Interferon alfa fortgesetzt wird. Interferon wird einmal pro Woche unter die Haut (subcutan) gespritzt. Ggf. können Sie lernen, diese Spritzen selbst zu geben und müssen dann nicht jede Woche zum Arzt. Sowohl Sie als auch Ihre Ärztin/Ihr Arzt werden wissen, welchem Therapiearm Sie/Ihr Kind zugehören.

Wir möchten Sie hiermit um Ihr Einverständnis zu dieser Randomisierung bitten. Auch wenn Sie sich nicht zur Teilnahme an der Randomisierung entschließen können, erhalten Sie/Ihr Kind selbstverständlich in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht.

### **Ich bestätige durch meine Unterschrift folgende Punkte:**

- Ich bestätige, dass ich die Patienten-/Elterninformationsbroschüre zu EURAMOS 1 erhalten habe. Die darin enthaltenen Angaben zum Vorgehen bei gutem Tumoransprechen habe ich, ebenso wie diese Einverständniserklärung, gelesen und verstanden.
- Ich bin durch die/den oben genannte(n) Ärztin/Arzt ausführlich über den bisherigen Verlauf meiner Erkrankung/der Erkrankung meines Kindes aufgeklärt worden, ferner über deren weitere Behandlung und den Zweck, den Ablauf und die Risiken der Studie EURAMOS 1 für Patienten mit gutem Tumoransprechen. Im einzelnen erstreckte sich das jetzige Aufklärungsgespräch auf:
  - Das gute Tumoransprechen und die Konsequenzen für die Heilungswahrscheinlichkeit
  - Sinn und Zweck der vorgesehenen Randomisierung (Zufallsentscheid zwischen den Therapiekonzepten MAP und MAPifn)
  - Die Art und Durchführung der jeweiligen Therapiekonzepte und ihre Nebenwirkungen
  - Die Möglichkeit, die Randomisierungsentscheidung abzulehnen
- Ich bin darüber informiert worden, dass ich die Einwilligung oder Teile davon jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/meinem Kind daraus Nachteile erwachsen.
- Die oben angeführten Punkte habe ich verstanden, alle von mir gestellten Fragen wurden mir beantwortet. Ich hatte Gelegenheit und ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Dabei wurde ich nicht von meiner/m behandelnden Ärztin/Arzt oder anderen Klinikangehörigen beeinflusst.
- Kopien der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt.

Nach Durchlesen dieses Formblattes und nach Aufklärung durch die/en behandelnden Ärztin/Arzt  
**erkläre ich mich bereit, an der vorgesehenen Randomisierung teilzunehmen/mein Kind daran teilnehmen zu lassen.** Ich versichere, dass ich diese Entscheidung aus meinem freien Wille heraus treffe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Patient(in)

(zwingend erforderlich ab 16 Jahren, bei vorhandener Einsichtsfähigkeit auch bei jüngeren Patienten)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Zeuge/Zeugin

## **Einverständniserklärung zur Randomisierung bei schlechtem Tumoransprechen (MAP vs. MAPIE)**

**Titel der Studie:  
Europäisch-Amerikanische Osteosarkomstudie (EURAMOS 1)**

**Patient:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

**Aufklärender Arzt:**

Vorname & Name \_\_\_\_\_

Sie/Ihr Kind werden/wird seit einigen Monaten wegen eines Osteosarkoms behandelt. Die Therapie erfolgt im Rahmen der Europäisch-Amerikanischen Osteosarkomstudie EURAMOS 1. Über die Therapiestrategie ebenso wie die Wirkungen und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente und über die Absicht, das Vorgehen nach der Operation vom Tumoransprechen auf die präoperative Chemotherapie abhängig zu machen, sind Sie vor Behandlungsbeginn ausführlich informiert worden. Detaillierte Angaben zu all diesen Punkten finden Sie in der Informationsbroschüre für Patienten und Eltern, die Ihnen vor Eintritt in die Studie ausgehändigt wurde. Bitte nehmen Sie diese auch jetzt zur Hand, wenn Sie noch einmal nachlesen wollen. Falls gewünscht, können wir Ihnen gerne noch ein Exemplar der Broschüre übergeben.

Bei der Untersuchung des nun operierten Tumors musste leider ein schlechtes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie festgestellt werden, das heißt, mehr als 10% der Tumorzellen waren noch lebendig. Man weiß, dass ein schlechtes Tumoransprechen mit einer erhöhten Rückfallgefahr verbunden ist. Die Heilungswahrscheinlichkeit liegt vermutlich unter 50%.

Fortschritte in der Behandlung von Krebserkrankungen beruhen ganz wesentlich auf sogenannten „randomisierten Studien“. Dabei werden jeweils zwei Therapiestrategien miteinander verglichen, von denen noch nicht bekannt ist, welche erfolgreicher sein wird. Die Patienten werden dabei nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Nur so kann sicher gestellt werden, dass für beide Gruppen gleiche Ausgangsvoraussetzungen herrschen, um später sicher feststellen zu können, ob beide Therapiestrategien gleichwertig sind oder ob eine von ihnen einen therapeutischen Vorteil besitzt.

In der Studie EURAMOS 1 soll für Patienten mit schlechtem Tumoransprechen im Rahmen einer solchen „randomisierten Studie“ herausgefunden werden, ob eine Erweiterung und Verlängerung der Chemotherapie mit den Medikamenten Ifosfamid (in hoher Dosis) und Etoposid das Behandlungsergebnis verbessern kann. Bislang ist nicht bekannt, ob diese Therapieänderung wirklich zu den erhofften höheren Heilungsraten führt oder nur zusätzliche Nebenwirkungen und Belastungen mit sich bringt. Daher wird bei einem - im Computer per Zufallsentscheid festgelegten - Teil der Patienten die Behandlung mit den bekannten Medikamenten **Methotrexat, Adriamycin und Cis-Platin (MAP)** fortgeführt, während die anderen zusätzlich **Ifosfamid und Etoposid** erhalten (MAPIE). Sowohl Sie als auch Ihre Ärztin/Ihr Arzt werden wissen, welchem Therapiearm Sie/Ihr Kind zugehören. Wir möchten Sie hiermit um Ihr Einverständnis zu dieser Randomisierung bitten. Auch wenn Sie sich nicht zur Teilnahme an der Randomisierung entschließen können, erhalten Sie/Ihr Kind selbstverständlich in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht.

**Ich bestätige durch meine Unterschrift folgende Punkte:**

- Ich bestätige, dass ich die Patienten-/Elterninformationsbroschüre zu EURAMOS 1 erhalten habe. Die darin enthaltenen Angaben zum Vorgehen bei schlechtem Tumoransprechen habe ich, ebenso wie diese Einverständniserklärung, gelesen und verstanden.
- Ich bin durch die/den oben genannte(n) Ärztin/Arzt ausführlich über den bisherigen Verlauf meiner Erkrankung/der Erkrankung meines Kindes aufgeklärt worden, ferner über deren weitere Behandlung und den Zweck, den Ablauf und die Risiken der Studie EURAMOS 1 für Patienten mit schlechtem Tumoransprechen. Im einzelnen erstreckte sich das jetzige Aufklärungsgespräch auf:
  - Das schlechte Tumoransprechen und die Konsequenzen für die Heilungswahrscheinlichkeit
  - Sinn und Zweck der vorgesehenen Randomisierung (Zufallsentscheid zwischen den Therapiekonzepten MAP und MAPIE)
  - Die Art und Durchführung der jeweiligen Therapiekonzepte und ihre Nebenwirkungen
  - Die Möglichkeit, die Randomisierungsentscheidung abzulehnen.
- Ich bin darüber informiert worden, dass ich die Einwilligung oder Teile davon jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/meinem Kind daraus Nachteile erwachsen.
- Die oben angeführten Punkte habe ich verstanden, alle von mir gestellten Fragen wurden mir beantwortet. Ich hatte Gelegenheit und ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Dabei wurde ich nicht von meiner/m behandelnden Ärztin/Arzt oder anderen Klinikangehörigen beeinflusst.
- Kopien der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt.

Nach Durchlesen dieses Formblattes und nach Aufklärung durch die/en behandelnden Ärztin/Arzt  
**erkläre ich mich bereit, an der vorgesehenen Randomisierung teilzunehmen/mein Kind daran teilnehmen zu lassen.** Ich versichere, dass ich diese Entscheidung aus meinem freien Wille heraus treffe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Patient(in)

(zwingend erforderlich ab 16 Jahren, bei vorhandener Einsichtsfähigkeit auch bei jüngeren Patienten)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Sorgeberechtigte(r)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Zeuge/Zeugin

# **EURAMOS 1**

## **APPENDIX B**

**(Gruppenspezifischer Anteil)**

**B.14.**

**Begleitprojekte**

**Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS**  
**European and American Osteosarcoma Study (EURAMOS 1)**  
**Appendix B.14.01. - Begleitprojekte**

**Eine Aufstellung der wissenschaftlichen Begleitprojekte, an denen sich COSS-Prüfzentren im Rahmen der EURAMOS-Kooperation beteiligen können, wurde vom Biological Studies Panel erarbeitet. Details finden sich in Appendix A.1 und A.9. Für Begleitprojekte sind gesonderte Ethikvoten nach den geltenden Bestimmungen einzuholen.**

**EURAMOS-1/COSS - Therapie - Übersicht**

