



## **REINDUKTIONSTHERAPIE MIT PACLITAXEL UND CARBOPLATIN**

**+ EPOETIN ALFA**

**VERSUS**

## **REINDUKTIONSTHERAPIE MIT PACLITAXEL UND CARBOPLATIN**

PROSPEKTIVE, OFFENE, RANDOMISIERTE, MULTIZENTRISCHE PHASE III STUDIE ZUR  
REDUKTION DER ANÄMIE UND OPTIMIERUNG DER LEBENSQUALITÄT

BEIM REZIDIVIERENDEN PLATINSENSIBLEN OVARIALKARZINOM

Protokoll-Synopsis

Phase III Studie der  
AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR), Deutschland  
**Phase III Protokoll OVAR-2.7 Amendment Nr. 1 Nov. 11, 2003 und  
Amendment Nr. 2 Feb. 15, 2004**

### **Studienleiter (nach AMG)**

PD Dr. C. Jackisch  
Klinikum der Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische  
Endokrinologie und Onkologie  
Pilgrimstein 3  
D-35037 Marburg  
Tel.: 06421-286-4390  
Fax: 06421-286-8969  
E-mail: jackisch@med.uni-marburg.de

### **AGO-OVAR Studiensekretariat Marburg**

Prof. Dr. U. Wagner  
Frau H. Naujok  
Herr U. Weitzel  
Klinikum der Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische  
Endokrinologie und Onkologie  
Pilgrimstein 3  
D-35037 Marburg  
Tel.: 06421-286-6490/1  
Fax: 06421-286-6587  
E-mail: office-marburg@ago-ovar.de

### **Monitoring**

Schantl Pharma Service GmbH  
Herderstrasse 16  
D-65185 Wiesbaden  
Tel.: 0611-16 66 14 85  
Fax: 0611-16 66 14 86  
E-mail: peter\_schantl@t-online.de

### **Statistik**

Koordinierungszentrum für Klinische  
Studien (KKS)  
Klinikum der Philipps-Universität Marburg  
Dipl.-Psych. J. Rochon  
Robert-Koch-Strasse 5  
D-35037 Marburg  
Tel.: 06421-286-6558  
Fax: 06421-286-6517  
E-mail: ago-ovar@staff.uni-marburg.de

**Die in diesem Protokoll enthaltenen Angaben sind vertraulich  
und nur für klinische Prüfarzte bestimmt.**

**Sponsor: AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)**

The information contained in this protocol is confidential and is intended for the use of clinical investigators. It is the property of the AGO-Study Group Ovarian Cancer its sponsor or its subsidiaries and should not be copied by or distributed to persons not involved in the clinical investigation AGO-OVAR-Protocol OVAR-2.7, unless such persons are bound by a confidentiality agreement with the AGO Ovarian Cancer-Study Group.

## **STUDIENLEITER (nach AMG):**

PD Dr. med. Christian Jackisch  
für die AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)  
AGO-OVAR Studiensekretariat Marburg  
Klinikum der Philipps Universität Marburg  
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie  
Pilgrimstein 3  
D-35037 Marburg

## **Advisory Board:**

Professor Dr. H. G. Bender, Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf  
Professor Dr. G. Emons, Universitäts-Frauenklinik Göttingen  
Professor Dr. W. Jonat, Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe an der Christian-Albrechts-Univ. Kiel  
Professor Dr. M. Kaufmann, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt  
Professor Dr. R. Kreienberg, Universitäts-Frauenklinik Ulm  
Professor Dr. H. Kühnle, Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Oststadtkrankenhaus  
Professor Dr. W. Lichtenegger, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Charité, Berlin  
Professor Dr. H. Meden, Frauenklinik, Diakonissenkrankenhaus, Rotenburg/Wümme  
Professor Dr. H.-G. Meerpohl, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe

## **Mitglieder der AGO – OVAR Studienleitgruppe - Deutschland:**

Dr. A. Belau, Universitätsfrauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Dr. A. Burges, Universitäts-Frauenklinik Klinikum Großhadern München  
Dr. U. Canzler, Universitäts-Frauenklinik Dresden  
Professor Dr. A. du Bois, Klinik für Gynäkologie u. Gynäkol. Onkologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH Wiesbaden  
Dr. M. Gropp, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Dr. V. Heilmann, Universitäts-Frauenklinik Ulm  
Dr. F. Hilpert, Universitätsfrauenklinik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
PD Dr. J. Huober, Universitäts-Frauenklinik Tübingen  
PD Dr. C. Jackisch, Universitäts-Frauenklinik Marburg  
Professor Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen  
Dr. S. Loibl, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt  
PD Dr. H.-J. Lück, Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Oststadtkrankenhaus  
Professor Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Professor Dr. J. Pfisterer, Universitätsfrauenklinik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul  
Professor Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar München  
Professor Dr. W. Schröder, Frauenklinik, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Strasse Bremen  
Dr. J. Sehouli, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Charité Berlin  
Dr. A. Stähle, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe  
Professor Dr. U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik Marburg  
Dr. K. Wollschlaeger, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Med. Akademie Magdeburg

## SYNOPSIS

Protokoll Titel	Reinduktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin + Epoetin alfa versus Reinduktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin
Protokoll Identifikations-Nummer	Prospektive, offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zur Reduktion der Anämie und Optimierung der Lebensqualität beim rezidivierenden platinresistenten Ovarialkarzinom  AGO-ID: OVAR 2.7
Phase	Phase III
Protokoll Version	Final-Version 30.07.2003, einschliesslich Amendment No. 1 vom 11. November 2003 und Amendment No. 2 vom 15. Februar 2004
Studienleiter	PD Dr. C. Jackisch, Marburg
Studienkoordination	<b>AGO-Studiensekretariat Ovarialkarzinom Marburg</b> Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie Klinikum der Philipps-Universität Marburg Pilgrimstein 3 D-35037 Marburg Tel.: 06421-286-6490/1; Fax: 06421-286-6587; E-mail: office-marburg@ago-ovar.de
SAE-Berichte	AGO-OVAR Studiensekretariat Marburg
Indikation	Rezidivierende epitheliale Ovarialkarzinome (alle Stadien) nach Versagen einer platinhaltigen postoperativen Chemotherapie mit einem therapiefreien Intervall > 6 Monate nach Abschluss des letzten Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie in der Primärtherapie
Studienziele	Primäres Studienziel - Reduktion der Anämie = Grad II nach NCI-CTC Sekundäre Studienziele - Vergleich der Module zur Erfassung der Lebensqualität (QoL) - Hb-Wert und Hämoglobin-Response - Remissionsrate - Progressionsfreie Zeit (TTP) - Gesamtüberleben - Toxizität - Transfusionsbedarf
Design	Offen, multizentrisch, prospektiv, randomisiert
Medikation	Arm TC+Epo:  Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 q21 Tage / 6-10 Zyklen Carboplatin AUC 5 Tag 1 q21 Tage / 6-10 Zyklen  Bei Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Paclitaxel kann auf eine Monotherapie mit Carboplatin AUC 5 zurückgegriffen werden.  + EPOETIN ALFA 1 x 40.000 I.E. / Woche  EPOETIN ALFA wird von Ortho Biotech Division of Janssen-Cilag GmbH gelabelt zur Verfügung gestellt  Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 q21 Tage / 6-10 Zyklen Carboplatin AUC 5 Tag 1 q21 Tage / 6-10 Zyklen  Bei Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Paclitaxel kann auf eine Monotherapie mit Carboplatin AUC 5 zurückgegriffen werden.
Geplante Patientinnen	300 Patientinnen
Studiendauer	Start: 4. Quartal 2003

	Rekrutierung: 2 Jahre Follow-up: 2 Jahre
--	---

<b>Patientinnenkollektiv</b> Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezidiv eines früher histologisch nachgewiesenen epithelialen Ovarialkarzinoms (alle Stadien), welches für eine alleinige Operation oder Strahlentherapie zum jetzigen Zeitpunkt nicht geeignet ist</li> <li>- Therapiefreies Intervall &gt; 6 Monate nach Abschluss des letzten Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie in der Primärtherapie</li> <li>- Messbare oder evaluierbare Erkrankung, die mittels MR-Tomographie, Computertomographie oder Ultraschall beurteilbar ist. Die klinisch-gynäkologische Beurteilung für genau definierte Läsionen ist ebenso zulässig. Ebenso sollten Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen durch eine Operation eine R-0 Situation erreicht wurde.</li> <li>- Therapiefreies Intervall einer vorangegangenen Strahlentherapie (im kleinen Becken) oder Hormontherapie &gt; 3 Monate</li> <li>- Guter Allgemeinzustand ECOG Performance Status ≤ 2 oder Karnofsky-Index &gt; 60%</li> <li>- Hämoglobin = 10 g/dl und &lt; 12 g/dl</li> <li>- Ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion: Leukozyten = <math>3,0 \times 10^9 /l</math> Neutrophile Granulozyten (ANC)* <math>\geq 1,5 \times 10^9 /l</math> Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9 /l</math> Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> oberer Normalwert GOT/GPT = <math>2,5 \times</math> oberer Normwert GFR <math>\geq 50</math> ml/min (Jelliffe, 1993)</li> <li>- Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate</li> <li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Körperliche und intellektuelle Fähigkeit zur Bearbeitung eines Fragebogens</li> <li>- Schriftliche Patientinnen-Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung</li> </ul>
<b>Patientinnenkollektiv</b> Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mehr als eine vorausgegangene Chemotherapie</li> <li>- Gegenwärtige Behandlungen mit Erythropoetin oder einem Erythropoese stimulierenden Protein</li> <li>- Thrombose und /oder Embolie innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>- Gleichzeitige Behandlung mit anderen zytotoxischen Substanzen oder sonstige Tumortherapie (hormonelle Substitution und steroidale Antiemetikatherapie sind erlaubt)</li> <li>- Erhebliche Störungen der Darmpassage (Ileuszustände) oder symptomatische Hirnmetastasen</li> <li>- Vorliegen chronischer Infektionen oder anderer Begleiterkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die vorgesehene Behandlung als nicht durchführbar erscheinen lassen</li> <li>- Linksherzinsuffizienz (NYHA Klassifikation &gt; 2) und oder nicht kontrollierte Hypertonie</li> <li>- Andere vorausgegangene oder bestehende Neoplasien, deren Diagnose nicht länger als 5 Jahre zurück liegt, mit Ausnahme eines Carcinoma in situ der Zervix oder eines adäquat behandelten Basalzellkarzinomes der Haut</li> <li>- Andere Studienmedikation innerhalb der letzten 3 Wochen vor geplanter Studienaufnahme</li> <li>- Bekannte allergische Reaktionen auf eines der Therapiepräparate oder seiner Bestandteile</li> <li>- Bekanntes cerebrales Krampfleiden</li> <li>- Jede fortbestehende Toxizität (&gt; CTC Grad II) aus einer zurückliegenden Behandlung (außer Alopezie)</li> <li>- Bestehende periphere Neuropathie oder motorisch/sensorische Neurotoxizität &gt; NCI-CTC Grad II</li> <li>- Arterielle Hypertonie (RR diastol. = 95 mmHg)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannter Eisen-, Folsäure- oder Vit. B12-Mangel</li> <li>- Schwangere, Stillende oder Frauen, die keine adäquate Verhütungsmethoden anwenden</li> </ul>
--	---

## FLUSSDIAGRAMM DER PATIENTENUNTERSUCHUNGEN

PARAMETER	VOR RANDOMISATION  (sollte bis 14 Tage vor Therapiebeginn durchgeführt werden)	WÄHREND THERAPIE  1 x / Woche	VOR JEDEM ZYKLUS	FOLLOW-UP
Einverständniserklärung	X			
Anamnese	X			
Kurzanamnese			X	X
Begleiterkrankungen, Körperliche Untersuchung (Größe, Gewicht, KOF)	X		X	X
Allgemeinzustand (ECOG oder Karnofsky)	X		X	X
Blutbild <sup>1</sup>	X	X	X	X
Serumchemie <sup>2</sup>	X		X	X
CA 125 <sup>3</sup> Wert erforderlich:	X Post-OP / vor- Chemotherapie		X	alle 3 Monate
GFR	x		x	
Tumor-Beurteilung <sup>4</sup> Beurteilung aller Herde	X X		nach Zyklus 3 und 6	X X
Lebensqualität <sup>5</sup>	X		X	X
Therapieerwartungen	X			
Therapieerfolg			vor Zyklus 6	1. Follow-up
Toxizitäts-Beurteilung	X	Fortlaufend	Fortlaufend	X
EKG (bei kardiologischen Auffälligkeiten in Anamnese)	X			
Überleben				X
Schwangerschaftstest	x			

1 **Blutbild:** Hb, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild (einschließlich Retikulozyten)

2 **Serumchemie:** Serum Kreatinin, Gesamtbilirubin,  
Transferrinsättigung, Serumferritin, (nur Basiserhebung)

3 **CA 125:** Die Messwerte vor Studienbeginn sind erforderlich.

4 **Ansprechen:** Empfehlung: Beurteilung des Ansprechens (CR oder PR). Bestätigung durch eine weitere Bildgebung mit der gleichen Methode mindestens 4 Wochen nach Dokumentation des ersten Ansprechens

5 **Lebensqualität:** LASA, FACT-An, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28

**CAVE:** Der erste Zyklus der Studientherapie sollte innerhalb von vier Wochen nach Einbringung in die klinische Prüfung erfolgen.

## **RATIONALE**

Bei der Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms ist weiterhin zwischen dem prognostisch ungünstigen Kollektiv der platinresistenten Tumoren, und dem prognostisch deutlich günstigeren Kollektiv der platinsensiblen Tumoren zu unterscheiden. Für die platinsensiblen Rezidive stellt die erneute Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie derzeit den klinischen Standard dar. Die zu erwartenden Ansprechraten liegen bei 30-40%, für platinhaltige Kombinationstherapien zwischen 40-50%. Die therapieassoziierte Anämie stellt nach heutigem Kenntnisstand eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar. In zahlreichen Untersuchungen konnte für verschiedene Genitalkarzinome belegt werden, dass die kontinuierliche Anhebung des Hämoglobinwertes durch Erythropoetin zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der Prognose und des Überlebens geführt hat.

Ziel dieser klinischen Prüfung ist, Reduktion der Anämierate mit der gleichzeitigen Verbesserung der Lebensqualität durch den prophylaktischen Einsatz von rekombinantem Erythropoetin in Kombination mit einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin (bzw. bei Kontraindikation für Paclitaxel bestehend aus einer Monotherapie mit Carboplatin) gegenüber derselben alleinigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv nach platinhaltiger primärer Chemotherapie zu untersuchen.

### **Primärer Endpunkt – Hauptzielkriterium**

Die primäre Zielgröße dieser Studie ist die Anämierate  $\geq$  Grad II nach NCI-CTC bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom unter Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin (bzw. bei Kontraindikation für Paclitaxel nur Carboplatin). Es wird randomisiert geprüft, ob die zusätzliche Gabe von Epoetin Alfa zu einer Halbierung der Rate der Patientinnen führt, die während 5 Chemotherapiezyklen eine Anämie ( $\geq$  Grad II nach NCI-CTC) entwickeln. Da die Wirkung von Epoetin erfahrungsgemäß mit einer Verzögerung von bis zu 4 Wochen einsetzt, wird angenommen, dass in diesem Zeitraum die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Anämie in beiden Armen gleich ist. Für die Hauptzielgröße werden daher die Zyklen 2 bis einschließlich 6 betrachtet, der erste Zyklus bleibt in der primären Auswertung der Anämieraten unberücksichtigt.

### **Sekundäre Endpunkte – Nebenzielkriterien**

- Lebensqualität (LASA, FACT-An, EORTC QLQ-C30, EORTC OV28)
- Hb-Wert und Hämoglobin-Response (Anstieg des Hb-Wertes um mindestens 2g/dL über den Wert bei Aufnahme in die Studie oder Hb  $\geq$  12g/dL ohne Transfusion innerhalb von 28 Tagen davor)
- Remissionsrate
- Progressionsfreie Zeit (TTP)
- Gesamtüberleben
- Toxizität
- Transfusionsbedarf

Um einen eventuellen Einfluss von Therapieerwartungen auf die Beurteilung der Lebensqualität zu kontrollieren, werden zusätzlich Erwartungen an die Therapie sowie die subjektive Einschätzung des Therapieerfolgs anhand der Skalen Therapieerwartungen sowie Therapieerfolg erhoben.

### **Dauer der Behandlung und Dosierungen**

Die Dauer eines Zyklus beträgt 21 Tage (Tag 1 = Therapietag, Tag 22 = Therapietag 1 des nachfolgenden Zyklus). Sollten am Tag 22 bzw. am Tag 1 des Folgezyklus nicht alle Voraussetzungen für die Fortführung der Therapie gegeben sein, so kann der Beginn der Therapie um maximal 14 Tage verschoben werden. Jede weitere Verschiebung führt zum vorzeitigen Therapieende.

Maximal können 10 Zyklen bei Patientinnen appliziert werden, wenn der klinische Verlauf ein weiteres Ansprechen nach sechs Zyklen ergibt, und eine Fortführung der Therapie im Interesse der zu behandelnden Patientin liegt.

Ein vorzeitiges Therapieende erfolgt bei Eintritt der folgenden Ereignisse:

- Progress der Erkrankung

- Auftreten von Komorbiditäten, oder anderen Gründen, die die Beurteilung des klinischen Zustandes der Patientin nicht mehr gewährleisten und einen Abbruch der Therapie durch den behandelnden Arzt bedingen
- Nicht akzeptable Toxizität
- Wunsch der Studienbeendigung durch die Patientin

### Paclitaxel

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige kontinuierliche Infusion intravenös appliziert.

Bei der Berechnung der Körperoberfläche muss die aktuelle Körpergröße und das aktuelle Körpergewicht verwendet werden. Es darf somit keine Anpassung an ein „Idealgewicht“ vorgenommen werden. Dies gilt für Patientinnen, deren berechnete Körperoberfläche 2,2 m<sup>2</sup> nicht übersteigt. In den seltenen Fällen mit größerer Körperoberfläche sollte ein Wert von 2,2 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt werden.

### Carboplatin

Carboplatin wird am Tag 1 jedes Behandlungszyklus in einer Dosis von AUC 5 intravenös über 30-60 Minuten appliziert:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{angestrebter AUC-Wert}) \times (\text{GFR} + 25)^*$$

Die Formel nach Calvert\* errechnet die Gesamtdosis in mg absolut und nicht in mg/m<sup>2</sup> [75]. Somit wird die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert.

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird unter Angabe des Serum-Kreatinin gemäß der Methode nach Jelliffe oder Cockcroft-Gault bestimmt [76, 77].

<b>Jelliffe Formel</b>	GFR=	$\frac{\{98 - [0,8 \times (\text{Alter} - 20)]\} \times \text{KOF}}{\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]} \times 1,73}$ $\text{Kreatinin im Serum } [\mu\text{mol/l}] \times 0,0113 \times 1,73$	(x 0.9 für Frauen)
<b>Cockcroft Formel</b>	GFR=	$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht in KG}}{\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]} \times 72}$ $\text{Kreatinin im Serum } [\mu\text{mol/l}] \times 0,0113$	(x 0.9 für Frauen)

Die Körperoberfläche (KOF) wird zu Beginn jedes Zyklus an Hand des aktuellen Körpergewichts und der Körpergröße bestimmt. Vor jedem Zyklus wird die Carboplatinindosierung an Hand der KOF und der GFR (Jelliffe oder Cockcroft Methode) bestimmt. Für **Carboplatin** sollte eine **Maximaldosis** von 800 mg nicht überschritten werden.

### Epoetin alfa

Der Einsatz von Epoetin alfa erfolgt in Arm TC+Epo als subkutane Injektion ab einem Hb-Wert < 12 g/dl in einer Dosierung von 40.000 IE / Woche (ERYPO<sup>®</sup> 40.000 I.E.). Die Epoetin alfa Therapie wird, sofern keine Gründe für eine Applikationspause vorliegen, über die gesamte Therapiedauer fortgeführt.

Epoetin alfa wird von der Firma Ortho Biotech in 1 ml - Durchstichflaschen mit 40.000 I.E., zum Aufziehen in Einwegspritzen, zur subkutanen Injektion zur Verfügung gestellt.

Parallel zur ERYPO<sup>®</sup> Gabe werden zur Gewährleistung eines ausgeglichenen Eisenhaushaltes täglich 200 mg **orales Eisen** (Fe<sup>2+</sup>) (z. B. 2 Kapseln Ferro sanol duodenal<sup>®</sup>) verabreicht. Dieses Vorgehen wird für alle Tumorpatientinnen empfohlen, deren Serumferritin Spiegel unter 100 ng/ml liegt, oder deren Transferrinsättigung unter 20% liegt.

### Ende der Epoetin alfa Therapie

Falls der Hämoglobin-Wert bei Therapieende < 11g/dl beträgt, erfolgt die Behandlung bis ein Hämoglobinwert von 12 g/dl (maximal jedoch bis zu 30 Tagen nach Therapieende) erreicht wird.

## **ERFASSUNG DER EFFEKTIVITÄT NACH DEN RECIST-KRITERIEN**