NICHTINTERVENTIONELLE STUDIE

Konsolodierter Beobachtungsplan

NIS-Nr.: ML21519

Avastin®

Avastin® first-line beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Roche Pharma AG

Version 6.0 vom 18. November 2010

inklusive

Amendment Nr. 2, Version 2.2 vom 18.11.2010
zum Beobachtungsplan ML21519, Version 5.3 vom 26.11.2007 und
Amendment 1 Version 2.0 vom 20.05.2008

INHALTSVERZEICHNIS

KONTAKT **4**

1 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN **5**

2 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS **6**

3 RATIONALE FÜR DIE AMENDMENTS **8**

3.1 Rationale für Amendment 1 Version 2.0 vom 20.5.2008 ..... **8**

3.2 Rationale für Amendment 2 Version 2.2 vom 18.11.2010 ..... **8**

4 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE **9**

4.1 Hintergrund **9**

4.2 Formulierung der Fragestellung **10**

4.3 Begründung der Methodenwahl **10**

5 SELEKTIONSKRITERIEN **11**

5.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen **11**

5.2 Beschreibung des Patientenzugangs **11**

6 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE **12**

6.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie **12**

6.2 Ablauf **12**

7 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION **13**

7.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans **13**

7.2 Erhebungsvariablen **14**

7.3 Einfluss- und Störgrößen **15**

7.4 Unerwünschte Ereignisse **15**

7.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse **15**

7.6 Schwangerschaften **16**

8 BIOMETRISCHE ASPEKTE **17**

8.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen **17**

8.2 Auswahl der Zentren **17**

8.3 Analysenplan **17**

9 BERICHT **18**

10 ADMINISTRATIVES **18**

10.1 Ethische Beratung **18**

10.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige **18**

10.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung **19**

10.3.1 Monitoring **19**

10.3.2 Datenmanagement **19**

10.3.3 Archivierung 20
10.4 Öffentliches Studienregister und Publikation 20
11 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG 20
12 UNTERSCHRIFTEN 21
13 LITERATUR 22
14 ANHÄNGE 23
14.1 Einverständniserklärung 23
14.2 Meldeformular: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nichtinterventionelle Studie) 23
14.3 Schwangerschaftsmeldeformular 23

KONTAKT

Im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses oder einer Schwangerschaft muss innerhalb eines Arbeitstages per Fax über [redacted] mit Roche Verbindung aufgenommen werden:

[redacted]

Bei Fragen zur Durchführung der Nichtinterventionellen Studie:

[redacted]

1 LISTE DE VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CHF	Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)
CNS	Central nervous system
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
GCP-V	GCP-Verordnung (Gute klinische Praxis)
GI	gastrointestinal
FPI	First Patient in (1. Patient eingeschlossen)
FU	Follow up (Nachverfolgung)
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
LPI	Last patient in
LPO	Last patient out
mg	Milligramm
MIU	Million International Units
mRCC	metastatic renal cell cancer (Metastasiertes Nierenzellkarzinom)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PRLS	Posteriore reversible Leukenzephalopathie
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VHL	von Hippel - Lindau
SmPC	Summary of product characteristics (Fachinformation)
SOP	Standard Operating Procedure
SPIK	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
SAE / SUE	Serious Adverse Event / Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Epithelial Growth Factor
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

2 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

AIMS No.:	ML21519
Title:	Avastin® first line in metastatic renal cancer
Version and Date:	Beobachtungsplan Version 6.0, 18.11.2010
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	The objective of this non-interventional trial (acc. to § 4 (23) AMG) is the collection and documentation of data on efficacy and safety of i. v. Avastin® in combination with interferon alpha-2a for first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer (mRCC) in daily routine.
Selected patient population:	Patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer
Planned number of patients:	400
Selected physician population:	Medical oncologists and urologists in hospital and private practice.
Planned number of centers:	100
Selection criteria:	Patients: · Age ³ 18 years · Histologically confirmed advanced and/or metastatic renal cell cancer · No contraindications for Avastin® and concomitant medication according to SmPC Sites: · Medical oncologists and urologists in hospital and private practice experienced in tumour therapy, selected by Roche Pharma AG oncology sales force.
Main parameters of interest:	· Efficacy (response, survival) in daily practise · Application of immunotherapy (interferon alpha-2a) and Avastin® (doses, dose adaptation, duration etc.) in daily routine, cumulative doses · Adverse events (type, course, measures taken), especially complications in wound healing, GI-perforation, arterial and venous thromboembolic events, cerebral and other haemorrhage. · Causes for treatment withdrawal or modifications · Are there any adverse effects of Avastin® in daily routine use which have not been reported before or changes in known adverse drug reaction frequencies?
Procedures:	Application of immunotherapy (interferon alpha-2a) and Avastin® according to registration. The recommended dose of Avastin is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. It is recommended that Avastin® treatment be continued until progression of the underlying disease.

IFN alfa-2a may be given until disease progression at a recommend starting dose of 9 MIU three times a week, allowing a dose reduction to 3 MIU three times a week in 2 steps.

No diagnostic or therapeutic interventions other than used in normal daily routine.

Each site gets a case report form titled "Avastin® first-line beim metastasierten Nierenzellkarzinom" to document baseline characteristics, treatment and its results for each patient:

- Demography, medical history
- Current status and site of disease
- Previous treatment
- Relevant concomitant diseases
- Vital signs, standard laboratory assessments
- Therapy with Avastin® and concomitant antineoplastic agents
- Adverse events, serious adverse events, adverse events of special interest
- Tumour response
- End of therapy, reasons
- Progression-free survival
- Further antineoplastic therapy

Statistical considerations:

Estimation of survival using Kaplan-Meier-method

A patient number of 400 will allow a 99% probability to record an adverse drug reaction with a true incidence of 2,5% at least four times.

Single data entry (double data entry for key efficacy data)

Descriptive analysis of patient population without subgroups using statistical software package SAS® by [redacted]

Duration:

It is recommended that Avastin® treatment be continued until progression of the underlying disease.

Per patient: Ca. 52 weeks of immunotherapy plus Avastin® until progression (med. PFS 10 months),

FPI January 2008 (registration of Avastin® in mRCC)

Recruitment 60 months (LPI December 2012)

Treatment ca. 24 months (LPO December 2014)

Statistical analysis and report June 2015

3 RATIONALE

Die vorliegende Version 6.0 des konsolidierten Beobachtungsplanes ML21519 vom 18.11.2010 umfasst die ursprüngliche Version 5.3 vom 26.11.2007 sowie die Änderungen durch die Amendments 1 Version 2.0 vom 20.5.2008 und Amendment Nr. 2, Version 2.2 vom 18. November 2010.

3.1 Rationale für Amendment 1 Version 2.0 vom 20.5.2008

Auf Grund neuer Sicherheitsdaten zu Avastin® werden die unerwünschten Ereignisse Hypertonie und Proteinurie nicht mehr als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse eingestuft. Zur Proteinurie und Hypertonie liegen jetzt ausreichend Daten zu Avastin® vor, die eine validierte Bewertung und Risikoeinschätzung ermöglichen, so dass unerwünschte Ereignisse Grad 1 und 2 nicht mehr innerhalb von 24 Stunden berichtet werden müssen.

Zudem sollen alle 6 Monate Auswertungen zu den eingesetzten Therapieschemata und den Safetydaten durchgeführt werden, was eine Änderung in der Beschreibung der Logistik notwendig macht.

Einige Änderungen betreffen Präzisierungen und Fehlerkorrekturen im Originaltext.

Die Honorierung wurde überarbeitet und erfolgt über 12 Monate hinaus für bis zu 24 Monate.

3.2 Rationale für Amendment 2 Version 2.2 vom 18.11.2010

Auf Grund der langsamer als geplant laufenden Rekrutierung soll die Rekrutierungszeit und damit die Studiendauer um 2 Jahre verlängert werden.

Die Angaben zu Safety-Auswertungen, Datenmanagement und den Honorierungen wurden nochmals präzisiert. Die Dokumentation der Folgetherapie und deren Ergebnis nach 12 Monaten (nach Amendment Nr. 1, Version 2.0 vom 20. Mai 2008) wurde in die Honorierungen mit aufgenommen. Rechtliche Grundlagen wurden angepasst.

4 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

4.1 Hintergrund

Bösartige Nierentumore sind in Deutschland relativ selten. Nur ca. zwei Prozent aller Krebserkrankungen sind in der Niere lokalisiert, 18 von 100.000 Menschen sind pro Jahr betroffen. Nach dem Prostata- und dem Blasenkarzinom stellt es die dritthäufigste Krebserkrankung des Urogenitaltrakts dar. Am häufigsten sind die so genannten Nierenzellkarzinome (auch als Nierenkarzinom oder Adenokarzinom der Niere bezeichnet). Sie machen rund 95 Prozent aller Nierentumoren aus und gehen von den Zellen des Tubulussystems aus.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 63, bei Frauen bei etwa 67 Jahren. Männer erkranken etwa 1,5-mal häufiger als Frauen. Die Zahl der Neuerkrankungen und der Todesfälle verläuft in Deutschland seit Anfang der 90er Jahre weitgehend konstant und liegt bei 11.000 / Jahr. Risikofaktoren sind Rauchen, Exposition zu Cadmium, Blei, petrochemischen Substanzen oder chronische Niereninsuffizienz.

Das Nierenkarzinom wird heute häufig sonographisch schon in einem frühen Stadium diagnostiziert und operativ in der Regel kurativ behandelt. Entscheidend für die Prognose der Patienten ist die Metastasierung. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind die Heilungsaussichten ungünstig. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2002 von 100.000 Einwohnern 5,0 Frauen und 7,2 Männer an Nierenkrebs [1], [2].

Die Standardtherapie im fortgeschrittenen Stadium besteht neben der operativen Entfernung des Primärtumors in einer Immuntherapie mit Interferon a oder Interferon a2a und/oder Interleukin. Der Tumor weist gegen die meisten Zytostatika eine primäre Multi-Drug Resistenz auf, die Erfolgsraten einer Chemotherapie sind daher gering. Die Kombination Immuntherapie plus Chemotherapie mit 5'Fluouracil (5'FU) ist nur mäßig erfolgreich: Das progressionsfreie Überleben liegt bei median 4,7 Monaten, das Gesamtüberleben bei 13 bis 14 Monaten[3]. Auch die Kombination Interferon alpha-2a mit Vinblastin brachte zunächst keinen Durchbruch in der Therapie. Zwar wurde die Responserate von 11% (IFN a-2a allein) auf 24% (Vinblastin + IFN a-2a) verdoppelt, dies setzte sich aber nicht in eine verbesserten Gesamtüberlebensrate um (5-Jahresüberleben 9% in beiden Armen)[4]. Dagegen konnten Pyrhönen et al. 1999 einen signifikanten Response- und Überlebensvorteil von Vinblastin + IFN a-2a vs. Vinblastin Monotherapie zeigen: ORR 16,5% vs. 2,5%; OS 76,6 Wochen vs. 37,8 Wochen[5].

Neue Therapieansätze wie der Einsatz von VEGF-Antikörpern konnten die infauste Prognose des mRCC verbessern. Das bekannt erhöhte Vorkommen von VHL Gen-Suppression (was zu einer gesteigerten VEGF Sekretion führt) machte das metastasierte Nierenzellkarzinom zu einem geeigneten Kandidaten für eine Anti-VEGF basierte Therapie.
Bevacizumab wurde in 2 Dosierungen beim vorbehandelten mRCC versus Placebo geprüft (Studie AVF0890g) [6]. Dabei konnte die Wirksamkeit von Bevacizumab 10 mg/kg gezeigt werden. Die Zeit bis zur Progression lag in dieser Studie signifikant bei 4,8 vs. 2,5 Monaten. Dieser deutliche Vorteil setzte sich auch nach 4 und 8 Monaten fort. Aufgrund dieser Daten wurden die 10 mg/kg Körpergeweicht als Dosis für weitere Studien gewählt.
Kürzlich wurde die Rekrutierung für 2 große randomisierte Studien aus Europa (Studie No. BO17705, AVOREN) und den Vereinigten Staaten (CALGB 90206, Genentech) bei nicht-vorbehandelten Patienten mit metastatasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom beendet. Beide zeigen, dass die Kombination von Bevacizumab (Avastin®) mit IFN-a2a als First-Line Therapie versus IFN-a2a und Placebo zu klinisch relevanten Vorteilen führt. So konnten Escudier et al. beim ASCO 2007 ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben von 10,2 vs. 5,4 Monate zeigen (HR 0,63, p>0,0001). Die Ansprechrate lag bei 31,4% vs. 12,8% (p<0,0001)[7].

97 Patienten im IFN-Arm und 131 Patienten im Avastin®-Arm verringerten, wie im Protokoll vorgegeben, die IFN-Dosis von 9 Mio. I.E. auf 6 oder 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich. Die

IFN-Dosisreduktion schien die Wirksamkeit der Avastin®-IFN-Kombination nicht zu beeinflussen, wie eine Subgruppen-Analyse der Raten ohne Auftreten einer Krankheitsprogression an bestimmten Zeitpunkten zeigte. Die 131 Patienten im Bevacizumab-Arm, die während der Studie die INF-Dosis dauerhaft auf 6 oder 3 Mio. I.E. reduzierten, hatten nach 6, 12 und 18 Monaten Raten ohne Krankheitsprogression von 73, 52 bzw. 21 %, im Vergleich zu 61, 43 und 17 % in der gesamten Patientenpopulation, die Bevacizumab plus IFN erhielt[8]. Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung noch nicht ausgereift. Diese Daten sind zur Zulassung von Avastin® zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht. Im November 2007 hat die europäische Zulassungsbehörde die Empfehlung für Avastin® zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms ausgesprochen. Mit der Zulassung wird Anfang 2008 gerechnet.

4.2 Formulierung der Fragestellung

Diese Nichtinterventionelle Beobachtungsstudie soll der Erhebung von Behandlungsdaten zur Therapie mit Avastin® in der zugelassenen Kombination mit Interferon alpha-2a dienen. Ziel ist die Erkenntnissammlung über unerwünschte Ereignisse und Wirksamkeit (Response) beim Einsatz von Avastin® als First-line Therapie bei Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom in der täglichen Praxis.

Insbesondere sind folgende Fragen interessant:

- Wirksamkeit (Ansprechrate, progressionsfreie Überlebensdaten) in der Therapie von großen Patientenpopulationen in der täglichen Routine
- Verordnungsart und kumulative Dosen der Immuntherapie und Avastin® (Dosis, Regime, Dauer etc.) in der täglichen Behandlungsroutine
- Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events): Art, Verlauf, ergriffene Maßnahmen, insbesondere Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, ZNS- und andere Blutungen
- Erfassung von Gründen für den Behandlungsabbruch oder Behandlungsmodifikationen
- Gibt es unerwünschte Ereignisse unter Avastin® in der täglichen Behandlungsroutine, die bisher nicht berichtet wurden oder Veränderungen der bisher bekannten unerwünschten Arzneimittelreaktionen?

4.3 Begründung der Methodenwahl

Diese Prüfung ist in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht nicht-intervenierend. Die Vorgehensweise der beteiligten Ärzte/Ärztinnen wird durch diese Prüfung nicht beeinflusst. Der Arzt/die Ärztin ist völlig frei in seiner/ihrer Entscheidung, welche Patienten/Patientinnen er/sie mit dem in dieser Prüfung selektierten Medikament behandelt, welche diagnostischen Maßnahmen er/sie ergreift, wie er/sie den Verlauf der Behandlung überwacht oder welche Begleit- oder Zusatzmedikation er/sie verordnet. Die Termine für die Arzt-Patient-Kontakte werden individuell bestimmt. Die Dokumentationszeitpunkte sind festgelegt. Die Wahl dieses methodischen Ansatzes der Nichtinterventionellen Studie ergibt sich zwingend aus dem Untersuchungsgegenstand wissenschaftliche Daten zu erheben, die möglichst die klinische Routine widerspiegeln.

5 SELEKTIONSKRITERIEN

5.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

Die Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Immuntherapie plus Avastin® bedarf einer besonderen onkologisch-therapeutischen Erfahrung.

An der Studie teilnehmen werden onkologisch erfahrene Ärzte/Ärztinnen aus den Bereichen Innere Medizin – Onkologie sowie Urologie-Onkologie. Es können sowohl Ärzte/Ärztinnen aus Kliniken als auch niedergelassene Ärzte/Ärztinnen teilnehmen, um das Spektrum der diese Indikation in der täglichen Praxis behandelnden Ärzte/Ärztinnen repräsentativ abbilden zu können.

Es ist geplant, rund 100 Zentren in die Nichtinterventionelle Studie einzubeziehen. Die Begründung für die Anzahl der Zentren kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden.

Die Ärzte/Ärztinnen werden durch den Außendienst der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, rekrutiert.

5.2 Beschreibung des Patientenzugangs

Im Sinne der Fragestellung dieser Nichtinterventionellen Studie werden aus der allgemein an metastasiertem Nierenzellkarzinom erkrankten Patientenpopulation diejenigen in diese Nichtinterventionelle Studie aufgenommen, die im Rahmen der Therapie einer medikamentösen Behandlung bedürfen und bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin die individuelle Entscheidung trifft, eine First-line Therapie in Kombination mit Avastin® durchzuführen.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für durchschnittlich 4 und maximal 10 Patienten/Patientinnen zu dokumentieren, für die er/sie im Zeitraum von 60 Monaten nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, die medikamentösen Behandlung mit Immuntherapie und Avastin® durchzuführen.

Die Begründung der Gesamtzahl an Patienten/Patientinnen und der Anzahl an Patienten/Patientinnen pro Zentrum kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden.

6 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

6.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie

Die Nichtinterventionelle Studie wird im Januar 2008 die Rekrutierung beginnen und voraussichtlich im Dezember 2012 beendet werden. Die individuelle Dauer der Dokumentation eines Patienten/einer Patientin beträgt bis zu 24 Monate (Beobachtung bis zum Progress, median über ca. 52 Behandlungswochen).

Alle Patienten/Patientinnen sollen bis zur Progression oder dem Auftreten intolerabler Toxizität behandelt und beobachtet werden.

Unabhängig von der getroffenen Therapieentscheidung sollte bei jedem Patienten/jeder Patientin innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Avastin® eine Abschlussdokumentation vorgenommen werden.

Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Nichtinterventionellen Studie werden die vorliegenden Daten vollständig ausgewertet und ein Abschlussbericht der Nichtinterventionellen Studie wird ggf. in reduzierter Form erstellt.

6.2 Ablauf

Die vorliegende Prüfung beeinflusst den individuellen Behandlungsablauf nicht. Die Nichtinterventionelle Studie nimmt keinerlei Einfluss auf die ärztlichen Entscheidungen und Vorgehensweisen. Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin wird jedoch gebeten, die getroffenen Entscheidungen und durchgeführten Maßnahmen im Dokumentationsbogen dieser Nichtinterventionelle Studie zu dokumentieren.

Die Dokumentationsunterlagen versuchen, dem üblichen Verlauf der Behandlung möglichst nahe zu kommen und damit die Dokumentation zu erleichtern. Keinesfalls sind sie als Vorgaben für die Behandlungsführung miss zu verstehen.

Der Dokumentationsablauf pro Patient/Patientin ist wie folgt:

a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt außerhalb der Studie

b) Patienteneinverständniserklärung

c) Meldung des Patienten/der Patientin per Fax an [redacted]

d) Patientenstatus und Angabe zur Behandlung zu Studienbeginn

e) Eventuelle Zwischenbefunde

f) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Die Abschlussdokumentation sollte in der Regel max. 24 Monate nach Studienbeginn erfolgen oder bei Behandlungsbeendigung, sofern diese früher sein sollte.

7 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

7.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans

Vor Einschluss in die Nichtinterventionelle Studie unterzeichnet der Patient/die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 14.1). Diese verbleibt beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und ist nicht Teil des Dokumentationsbogens.

Der Dokumentationsbogen (separates Dokument) gliedert sich in 3 Teile: Baseline, Behandlung und Abschluss.

In Teil Baseline werden anamnestische Daten und Daten zur Erkrankung erhoben. Zudem wird der Einschluss in die Studie dokumentiert.

Im Teil Behandlung werden in 2-wöchigen Abständen die Immuntherapie, die Gabe von Avastin®, Laborwerte, eventuell auftretende unerwünschte Ereignisse und Staging-Untersuchungen erfasst. Die Therapie mit Avastin® erfolgt bei guter Verträglichkeit bis zur Progression, die unter der Behandlung mit Avastin® und Immuntherapie median nach etwa einem Jahr zu erwarten ist. Maximal kann die Therapie über 24 Monate erfasst werden. Die Durchführung von Staging-Untersuchungen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin und sollten z. B. bei klinischem Hinweis auf Progredienz durchgeführt werden.

Bei der Abschlussuntersuchung wird die Dauer der Therapie, die Ursache für die Therapiebeendigung, die „Best Response“ sowie die evt. anschließende Folgetherapie erhoben.

12 Monate nach Abschluss der Nichtinterventionellen Studie wird über den Außendienst einmalig ein Follow-Up Bogen zur Dokumentation der Folgetherapien an die Ärzte/Ärztinnen gegeben. Dem Follow-Up Bogen liegt ein Spontanmeldebogen zur Erfassung der unter Bevacizumab und/oder IFN aufgetretenen SAEs (falls eine oder beide Therapien als Folgetherapien weiter gegeben wurden) bei.

Ein Dokumentationsbogen muss für jeden Patienten/jede Patientin, der/die an der Nichtinterventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und vom Arzt/von der Ärztin oder von einer durch ihn autorisierten Person datiert und unterzeichnet vorliegen. Dies gilt auch für Patienten/Patientinnen, bei denen eine Initial-Behandlung mit Immuntherapie und Avastin® begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Patientennamen dürfen nicht auf dem Dokumentationsbogen oder in anderen Dokumenten, die dem Auftraggeber zugeleitet werden, genannt werden.

Der Dokumentationsbogen soll mit Kugelschreiber gut leserlich ausgefüllt werden. Irrtümliche Eintragungen sind zu streichen, aber nicht unleserlich zu machen, und die Korrektur ist daneben einzufügen. Jede Korrektur ist vom Arzt/von der Ärztin oder von einer durch ihn autorisierten Person mit Datum und Namenszeichen zu versehen.

Alle im Rahmen der Nichtinterventionellen Studie erhobenen Informationen sind vertraulich. Sollte der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin die Aufzeichnungen über die Nichtinterventionelle Studie einem Dritten zugänglich machen wollen oder sie an einen anderen Ort überführen wollen, ist die Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, vorher schriftlich zu informieren.

7.2 Erhebungsvariablen

Als Ausgangsbefunde werden im Besuch Baseline folgende Angaben dokumentiert:

- Demographische und anamnestische Daten des Patienten/der Patientin inkl. Geburtsjahr, Geschlecht und Krankenkasse
- Vorbehandlung
- Tumorausdehnung bei Erstdiagnose und Therapiebeginn
- Ausgewählte hämatologische und biochemische Laborparameter (fakultativ)

Die Dokumentationsunterlagen versuchen, Behandlungsverlauf im therapeutischen Alltag widerzuspiegeln. Deshalb sollen folgende Verlaufsparameter erfasst werden:

- Therapieschema mit Avastin®
- Immuntherapie inkl. Dosierung
- Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen mit Begründung
- Unerwünschte Ereignisse, Toxizitäten
- Ausgewählte hämatologische und biochemische Laborparameter (fakultativ)
- Tumoransprechen
- Progressionsfreies Überleben
- Folgetherapie und deren Ergebnis nach 12 Monaten

Die Studie dient u. a. der Erhebung von Sicherheitsdaten zu Avastin® in Kombination mit einer Immuntherapie. Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen werden deshalb folgende Daten im Dokumentationsbogen dokumentiert:

- Beschreibung des Events
- Start- und Enddatum
- Schweregrad (mild, moderate, severe)
- Seriousness-Kriterien
- Ausgang des Events
- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung
- Therapie

Dies gilt für schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse werden zusätzlich vollständig mit einem gesonderten Formblatt dokumentiert (Meldeformular: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nichtinterventionelle Studie), siehe Anhang 14.2) und innerhalb eines Tages nach Bekanntwerden an die definierte Adresse weitergeleitet werden.

Daneben sollen die Daten und Ergebnisse von Untersuchungen zum Tumoransprechen (Staging-Untersuchungen) und zur Dauer des Ansprechens (PFS) dokumentiert werden.

Alle Patienten/Patientinnen sind angehalten, während der Therapie mit Avastin® eine effiziente Kontrazeption zu betreiben. Das gilt insbesondere für Frauen im gebärfähigen Alter, aber auch für Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter. Sollte es trotz aller Gegenmaßnahmen zu einer Schwangerschaft kommen, werden folgende Daten erhoben (siehe Anhang 14.3):

- Angaben zur Schwangerschaft und zum Schwangerschaftsverlauf
- Schwangerschaftsausgang (Fötus)
- Seriousness-Kriterien (Fötus)
- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung
- Angaben zum Säugling

7.3 Einfluss- und Störgrößen

Zulassungsgemäß werden Patienten/Patientinnen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom behandelt. Die wesentlichen demographischen und krankheitsbezogenen Variablen werden erfasst, um ihren eventuellen Einfluss auf Therapieergebnisse und Nebenwirkungen beurteilen zu können. Bei Beurteilung der Auswirkungen eines Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentiellen Störgrößen durch das Heranziehen entsprechend stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

7.4 Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse werden unabhängig davon, ob sie schwerwiegend sind oder nicht, im Dokumentationsbogen erfasst.

Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Medikament verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gemäß Roche Standard zusätzlich auf dem Meldeformular: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nichtinterventionelle Studie) erfasst (siehe Anhang 14.2) und an [redacted] gemeldet.

7.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gemäß Roche SOP werden in dieser Nichtinterventionellen Studie alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und alle Ereignisse von speziellem Interesse vom Arzt/von der Ärztin innerhalb von einem Arbeitstag an:

[redacted]

auf dem dafür vorgesehenen Meldebogen (siehe Anhang 14.2) gemeldet.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden von [redacted] am Tag des Erhalts per Fax an

[redacted]

gemeldet.

Ein schwerwiegendes Ereignis oder eine schwerwiegende Nebenwirkung ist gemäß § 3 Abs. 8 GCP-V definiert als jedes Ereignis, das

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder
- medizinisch bedeutsam ist

In den Studien mit Avastin® sind unerwünschte Ereignisse gehäuft aufgetreten. Besonderer Wert wird deshalb auf die Dokumentation folgender unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) gelegt:

Komplikationen bei der Wundheilung, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, ZNS- und andere Hämorrhagien.

Sie werden wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse behandelt und ebenfalls innerhalb eines Arbeitstages gemeldet.

7.6 Schwangerschaften

Alle Patienten/Patientinnen sind angehalten, während der Therapie mit Avastin® eine effiziente Kontrazeption zu betreiben. Das gilt insbesondere für Frauen im gebärfähigen Alter, aber auch für Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter.

Sollte es trotz aller Gegenmaßnahmen zu einer Schwangerschaft kommen, ist gemäß Roche SOP (gcp_sop000080) das Auftreten von Schwangerschaften während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapiephase zusätzlich auf dem Schwangerschaftsbogen (siehe Anhang 14.3) zu dokumentieren und vom Arzt/von der Ärztin innerhalb eines Arbeitstages an [redacted] zu melden (Ansprechpartner siehe Kapitel 7.5). Schwangerschaftsmeldungen werden von [redacted] am Tag des Erhalts per Fax an Roche gemeldet. Schwangerschaften sind auch im Falle von unerwünschten Ereignissen zu melden. Der Arzt/die Ärztin ist aufgefordert, die Patientin hinsichtlich der Risiken für die Fortsetzung der Schwangerschaft inkl. der möglichen Auswirkungen auf den Fötus zu beraten. Das Monitoring der Patientin sollte bis zur Beendigung der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Schwangerschaften von Partnerinnen betroffener Personen sollten ebenfalls dem Arzt / der Ärztin und dem Sponsor gemeldet werden, sofern aufgrund des pharmakologischen Verhaltens des Arzneimittels die Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufs nicht ausgeschlossen werden kann. Schwangere Partnerinnen betroffener Personen sollten in analoger Weise wie oben beschrieben beraten werden.

8 BIOMETRISCHE ASPEKTE

8.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen

Durch die relativ hohe Anzahl teilnehmender Zentren (100) ist gewährleistet, dass eine für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Auswahl von Fällen dokumentiert wird.

Ausgehend von den Daten der AVOREN-Studie, die Escudier et al.[7] beim ASCO 2007 auf der Basis von 327 Patienten in Bevacizumab + IFN Therapiearm präsentierte, und unter Berücksichtigung der angestrebten Fallzahl von 400 Patienten / Patientinnen in dieser Studie, lässt sich die Bewertung der therapeutischen Effektivität anhand von folgenden Konfidenzintervallen beurteilen:

ORR = 30,6%, 95% KI = (26,1% - 35,1%).

Da die Breite des Konfidenzintervalls eine Funktion von Ön ist, ist folgende Schätzung für das progressionsfreie Überleben PFS möglich:

Medianes PFS = 10,2 Monate, 95% KI = (9,5 Monate - 10,9 Monate).

Basierend auf dem funktionellem Zusammenhang zwischen dem medianen PFS und dem PFS nach 12 Monaten, bekommt man schließlich folgende Schätzung für das 12-Monate-PFS:

12 Monats-PFS = 44,2% , 95% KI = (41,7% - 46,6%).

Die geplante Fallzahl von 400 Patienten/Patientinnen ist ausreichend, um eine unerwünschte Arzneimittelwirkung oder –wechselwirkung, deren wahre Inzidenz bei 2,5% liegt, mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99% mindestens 4 Mal zu beobachten.

8.2 Auswahl der Zentren

Die Auswahl der 100 Zentren ist bezüglich Anzahl, Art und geographischer Verteilung geeignet, ein für die Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten mRCC in der BRD repräsentatives Bild zu ergeben. Durchschnittlich 4 und maximal 10 Patienten/Patientinnen sollen pro Zentrum dokumentiert werden, um einen Einblick in den Therapiealltag zu erhalten.

8.3 Analysenplan

Alle erhobenen Parameter werden deskriptiv bzw. explorativ ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Median und dem Maximum dargestellt. Kategorielle Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt. Die explorative Statistik wird gegebenenfalls durch die Berechnung von Konfidenzintervallen und hypothesengenerierenden p-Werten ergänzt.

Alle 3 Monate erfolgt eine Zusammenstellung der Daten zur Safety.

Die Berücksichtigung evtl. Störgrößen erfolgt wie in 7.3. beschrieben.

9 BERICHT

Spätestens 6 Monate nach Beendigung bzw. nach einem vorzeitigen Abbruch der Nichtinterventionellen Studie wird ein schriftlicher Bericht erstellt. Dieser Bericht beinhaltet:

- Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten/Patientinnen
- Anzahl der teilnehmenden Zentren
- Deskriptive Darstellung aller erhobenen Beobachtungsvariablen
- Überprüfung der Repräsentativität der einbezogenen Zentren und Patienten/Patientinnen
- Darstellung des Effektes von Störgrößen und der Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse.
- Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die bisherigen Empfehlungen zur Behandlung
- Allgemeine Beurteilung der Studie

10 ADMINISTRATIVES

10.1 Ethische Beratung

Es ist eine Begutachtung der Nichtinterventionellen Studie durch die Ethikkommission vorgesehen. Der Wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt/jede teilnehmende Ärztin im Rahmen seiner/ihrer berufsrechtlichen Verpflichtung durch die für ihn/sie zuständigen Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck darf der Beobachtungsplan weitergegeben werden.

Die Beratung durch die Ethikkommission soll u. a. gewährleisten, dass Patientenrechte nicht beeinträchtigt werden und die Nichtinterventionelle Studie auf Erkenntnisgewinn ausgelegt ist.

10.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige

Die vorliegende Erhebung ist eine Nichtinterventionelle Prüfung nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und wird gemäß § 67 Abs. 6 AMG bei der Bundesoberbehörde, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (SPIK) unter Nennung der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen durch Roche angezeigt.

10.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

10.3.1 Monitoring

Ein persönliches Monitoring beim teilnehmenden Arzt/bei der teilnehmenden Ärztin findet in der Regel nicht statt. Fragen zur Dokumentation werden auf dem Postwege, per Telefon oder durch Interviewtechnik durch das beauftragte Institut bearbeitet.

Ein direkter Datenabgleich mit der Patientenakte erfolgt nicht. Es werden keine personenbezogenen Krankendaten der Patienten an das beauftragte Institut übermittelt.

10.3.2 Datenmanagement

Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin verpflichtet sich, das beauftragte Institut [redacted] zu Beginn der Behandlung eines Patienten/einer Patientin per Meldefax davon zu unterrichten.

Die ausgefüllten Meldefaxe und Dokumentationsbögen werden durch das beauftragte Institut [redacted] auf Vollständigkeit, Plausibilität und unerwünschte Ereignisse geprüft. Die Prüfung auf Plausibilität erfolgt nach der Dateneingabe im Rahmen einer Querierung.

Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin verpflichtet sich, auf Anfrage alle benötigten Hintergrundinformationen zu seinen/ihren Aufzeichnungen zu liefern. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Eintragungen im Dokumentationsbogen unlesbar sind oder Irrtümer in der Datenübertragung vermutet werden oder andere Diskrepanzen gemäß dem von [redacted] erstellten Fehlerprotokoll auftreten.

Alle 3 Monate erfolgt eine Zusammenstellung der Safety-Daten in Form der Erstellung einer CIOMS II Liste.

Alle 6 Monate erfolgt die AE/SAE-Reconciliation in enger Zusammenarbeit zwischen [redacted] und der Roche Pharma AG.

Die Ärzte/Ärztinnen erhalten alle 6 Monate ein Anschreiben von [redacted], mit der Bitte um Zusendung von ausstehenden Dokumentationsunterlagen. Die betreffenden CRF-Seiten (Durchschlag / Original) werden per voradressiertem Rückumschlag an [redacted] geschickt und dort eingegeben.

Zusätzlich wird 12 Monate nach Abschluss der Nichtinterventionellen Studie ein Follow-Up Bogen zur Dokumentation der Folgetherapien an die Ärzte/Ärztinnen gegeben.

Hierzu bereitet [redacted] (ca.12 Monate nach dem Therapieende eines Patienten/ einer Patientin) ein Erinnerungsschreiben mit einer Blanco-FU-Seite und einem Spontanmeldebogen zur Erfassung unter Bevacizumab und/oder IFN aufgetretener SAEs (falls eine oder beide Therapien als Folgetherapien weiter gegeben wurden) vor, welches Roche Außendienstmitarbeiter an das Zentrum weitergeben. Nach Rücklauf der FU-Seiten aus den Zentren werden diese von [redacted] in die Datenbank eingegeben.

Die auf den Dokumentationsbögen festgehaltenen Daten (CRF, Folgetherapie und SAE-Meldefax) werden durch das beauftragte Institut [redacted] in eine Datenbank eingegeben. Die Efficacy Daten werden zusätzlich einem Validierungs-Check unterzogen.

Die eingegebenen Daten werden dem Querierungsprozess unterzogen. D. h. auf Basis des Datenvalidierungsplans auf Vollständigkeit, Plausibilität, Unerwünschte Ereignisse und andere Diskrepanzen geprüft.

[redacted] erstellt ein Fehlerprotokoll und klärt die Diskrepanzen. Dies wird dokumentiert.

Weiterhin versichert der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin, dass die aufgezeichneten Angaben der Wahrheit entsprechen.

10.3.3 Archivierung

Der Arzt/die Ärztin ist für die Aufbewahrung und Archivierung aller Unterlagen der Beobachtung für die Dauer von mindestens 10 Jahren verantwortlich.

Falls die Dokumentation an eine andere Partei übergeben oder an einen anderen Aufbewahrungsort verlagert werden soll, ist Roche vom Arzt/von der Ärztin im Vorfeld darüber zu informieren.

10.4 Öffentliches Studienregister und Publikation

Die Nichtinterventionelle Studie wird vor Beginn in einem öffentlichen Studienregister veröffentlicht. Die Zusammenfassung der Ergebnisse soll spätestens ein Jahr nach Abschluss (Last Patient / Last Visit) der Nichtinterventionellen Studie veröffentlicht werden (z.B. Publikation bzw. Präsentation auf wissenschaftlichen Kongressen). Sie erfolgt in Abstimmung zwischen dem/der wissenschaftlichen Leiter/in der Nichtinterventionellen Studie und der Roche Pharma AG. Dies bedeutet jedoch für keinen der Partner das Recht, die Publikation zu zensieren oder zurückzuhalten.

11 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der Nichtinterventionellen Studie (Beobachtungsstudie) entsprechend werden die Kosten für das verordnete Präparat sowie die ärztlichen Leistungen im Rahmen der routinemäßigen Behandlung von den üblichen Kostenträgern erstattet. Das Honorar für die Nichtinterventionelle Studie versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Aufzeichnung der Daten. Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten/einer Patientin wird mit maximal 1350 Euro pro Patient honoriert. Dieser Betrag setzt sich wie folgt zusammen:

einmalig 100 Euro für die Basisdokumentation,
50 Euro pro Monat Therapie bis maximal 24 Monate,
einmalig 50 Euro pro Follow up Dokumentation inklusive SAE-Management (Folgetherapie-Dokumentation und Ergebnis über einen Zeitraum von 12 Monaten).

Maßstab für die Berechnung der Honorierung ist die Vergütungsziffer 80 der GOÄ, wobei ein bis zu 2,3-facher Steigerungsfaktor berücksichtigt wird.

Die Honorierung kann nur vorgenommen werden, sofern die zur Verfügung gestellten Daten im Sinne dieses Beobachtungsplanes auswertbar sind.

12 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan (konsolidierte Version 6.0 vom 18.11.2010 inkl. Amendment Nr. 2, Version 2.2 vom 18. November 2010 und Amendment 1 Version 2.0 vom 20.5.2008) sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die Nichtinterventionelle Studie entsprechend den gesetzlichen Grundlagen (AMG) und den Vorgaben des Planes durchzuführen.

Ich nehme zur Kenntnis, dass Änderungen des Beobachtungsplans nur in Form von Ergänzungen, die schriftlich von Roche genehmigt werden müssen, vorgenommen werden dürfen.

[redacted]

20

13 LITERATUR

[1] Fischer C., Oberneder R.: Nierenzellkarzinome, aus: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006 der Deutschen Krebsgesellschaft, W. Zuckschwerdt Verlag, S. 250 ff.

[2] www.krebsgesellschaft.de/db_nierenkrebs

[3] Motzer et al. JCO 2002;20:289-96.

[4] Fossä D. et al.: Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multi-center phase III study. Annals of Oncology 3:301-305, 1992.

[5] Pyrhönen S. et al.: Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Cancer Journal of Clinical Oncology, Vol 17, Issue 9 (September), 1999: 2859.

[6] Yang J. et al.: A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. New Engl J Med 2003, No 5, Volume 349:427-434.

[7] Escudier B. et al.: A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-α2a vs placebo/interferon- α2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3.

[8] Melichar B. et al.: First-line bevacizumab improves progression-free survival with lower doses of interferon-alpha2a in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN). Eur J Cancer Suppl 2007;7:304 (abstract 4518)

14 ANHÄNGE

14.1 Einverständniserklärung

14.1.1 Meldeformular: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nichtinterventionelle Studie)

14.2 Schwangerschaftsmeldeformular