NICHTINTERVENTIONELLE STUDIE

Avastin®

A V A N T I

Beobachtungsplan

(ML22452)

Version 5.1 vom 13. Mai 2015
Inklusive Amendment 5 (v 1.1 vom 13.05.2015)

Roche Pharma AG
Grenzach-Wyhlen

Inhaltsverzeichnis

KONTAKT **4**
LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN **7**
ZUSAMMENFASSUNG / SYNOPSIS **9**
1 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE **10**
1.1 Hintergrund **10**
1.2 Formulierung der Fragestellung **17**
1.3 Begründung der Methodenwahl **18**
2 SELEKTIONSKRITERIEN **19**
2.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen **19**
2.2 Beschreibung des Patientenzugangs **19**
3 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE **19**
3.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie **19**
3.2 Ablauf **20**
4 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION **20**
4.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans **20**
4.2 Erhebungsvariablen **22**
4.3 Einfluss- und Störgrößen **24**
4.4 Unerwünschte Ereignisse **24**
4.5 Meldepflichtige Ereignisse (beschleunigtes Verfahren) **25**
4.6 Schwangerschaften **26**
5 BIOMETRISCHE ASPEKTE **27**
5.1 Anzahl der Patientinnen **27**
5.2 Auswahl der Zentren **28**
5.3 Analysenplan **28**
6 BERICHT **29**
7 ADMINISTRATIVES **29**
7.1 Ethische Beratung **29**
7.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige **29**
7.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung **29**
7.3.1 7.3.1 Monitoring 29
7.3.2 7.3.2. Datenmanagement 30
7.3.3 7.3.3. Archivierung 31
7.4 Öffentliches Studienregister und Publikation **31**
8 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG **32**
9 UNTERSCHRIFTEN **33**
10 LITERATUR **35**
11 ANLAGEN **36**
11.1 Patienteninformation und -einverständniserklärung ..... **I**
11.2 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German) ..... **II**
11.3 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German) ..... **III**

11.4 Patienten-Fragebögen IV
11.4.1 Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, deutschsprachig) V
11.4.2 Fragebogen zur Patientinnenbewertung der Therapie VI
11.4.3 Fragebogen zur subjektiven Bewertung des Symptomerlebens von (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen VII

KONTAKT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die im beschleunigten Verfahren berichtet werden müssen, werden vom Arzt innerhalb von 24h in der UE-Dokumentation des eCRF erfasst und automatisch an die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG gemeldet (**siehe Anhang 11.2)**. Zusätzlich muss eine Schwangerschaft innerhalb von 24 h dokumentiert und per E-Mail (oder per Fax) unter Verwendung des Pregnancy Report Form (**Anhang 11.3**) in Englisch an die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG gemeldet werden.

Bei einem möglichen technischen Ausfall des eCRF verwenden Sie bitte für die Meldung der Ereignisse unter Kapitel 4.5 den bilingualen AE-Meldebogen „Adverse Event Form“ (**siehe Anhang 11.2**) und senden diesen innerhalb von 24h per E-Mail (oder per Fax) in Englisch an folgende Adresse:

Arzneimittelsicherheit, Roche Grenzach:

Adresse:	Roche Pharma AG Abteilung Arzneimittelsicherheit Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon-Nr.:	+49 7624 14-3239
Fax-Nr.:	+49 7624 14-3183
Email:	grenzach.drug_safety@roche.com

Bei Fragen zur Durchführung der Nichtinterventionellen Studie:

CRO-Projektleiter/in

Adresse:	[redacted] Hanferstrasse 28 79108 Freiburg
Telefon-Nr.:	[redacted]
Fax-Nr.:	
Email:	[redacted]

Medical Manager/in, Roche Grenzach

Adresse:	[redacted] Emil-Barell-Str. 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon-Nr.:	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Study Program Managerin, Roche Grenzach

Adresse:	[redacted] Emil-Barell-Str. 1 D - 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon-Nr.:	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Email:	[redacted]

Biometriker, Roche Grenzach

Adresse:	[redacted] D - 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon-Nr.:	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Email:	[redacted]

Wissenschaftliche Leitung:

Wissenschaftlicher Leiter (federführend, im Sinne der Einreichung bei der Ethikkommission):

[redacted]
Ambulantes Therapiezentrum Hämatologie und Onkologie
Ebertplatz 12
77654 Offenburg

Wissenschaftlicher Leiter (nicht-federführend, im Sinne der Einreichung bei der Ethikkommission):

[redacted]
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Wissenschaftliche Beratung:

[redacted]
Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Str. 117
79106 Freiburg

[redacted]
Ernst-Abbe-Straße 15
07743 Jena

LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Abhängigkeit	Gemäß Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1, Absatz 16, "die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge." *(engl. Abuse)*
AE	Adverse Event *(unerwünschtes Ereignis, UE)*
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATHENA	Avastin THErapy for advaNced breAst cancer
AVADO	Avastin and Docetaxel – Phase III – Studie
Berufliche/ Exposition	Dies bezieht sich auf die beruflich bedingte Exposition gegenüber ein Humanarzneimittel *(engl. Occupational exposure)*
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report *(Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)*
eCRF	Electronic Case Report Form
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy Breast
FDA	Food and Drug Administration
GKV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HR	Hazard Ratio
IRF	Independent Review Facility
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Medikationsfehler/ unabsichtlicher Fehlgebrauch	Medikationsfehler sowie potenzielle Medikationsfehler sind sämtliche vermeidbaren Ereignisse, die einen ungeeigneten Einsatz von Medikamenten oder einen Schaden beim Patienten bewirken / bewirken könnten oder zu einem solchen führen / führen können während das Medikament unter der Kontrolle der Gesundheitsfachperson, des Patienten oder des Konsumenten steht (*engl. Medication error)*
Missbrauch	Ein unsachgemäßer Gebrauch oder vorsätzlicher Missbrauch ist der ständige oder sporadische, vorsätzliche und übermäßige Gebrauch oder Missbrauch auf eine Art und Weise, die nicht den Empfehlungen der Produktinformation oder gängigen medizinischen Praxis entspricht bzw. keinen Bezug dazu hat *(engl. Misuse)*
ORR	Objective Response Rate *(„Gesamtansprechrate")*
PFS	Progression Free Survival *(„progressionsfreies Überleben")*
PKV	Private Krankenversicherung
QLQ	Quality Of Life Questionnaire *(„Lebensqualitäts-Fragebogen")*
QoL	Quality Of Life *("Lebensqualität")*
SABCS	San Antonio Breast Cancer Conference
SAP	Statistischer Analyse-Plan
SMO	Site Management Organization
SmPC	Summary of Product Characteristics *("Fachinfo")*
SAE (SUE)	Serious Adverse Event *(schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SUE)*
TTP	Time to Progression
UE	Unerwünschtes Ereignis *(engl. Adverse Event, AE)*
Überdosierung	Bei einer Überdosierung handelt es sich um die Verabreichung einer Dosis eines Arzneimittels (Einmalgabe oder kumulative Dosis), die über der maximal empfohlenen Dosis gemäß der im Rahmen der Zulassung genehmigten Produktinformation liegt *(engl. Overdose)*
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

ZUSAMMENFASSUNG / SYNOPSIS

CTMS No.:	ML22452
Title:	AVANTI Non-interventional post marketing surveillance study (NIS) on Bevacizumab (Avastin®) in combination with paclitaxel or Capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer.
Version and Date:	4.1, 17.04.2013
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	The objective of this NIS according to §67 Abs 6 AMG is the documentation of data concerning the decision making and selection criteria of metastatic breast cancer patients treated with Bevacizumab (Avastin®) in combination with Paclitaxel or Capecitabine in HER2-negative metastatic breast cancer. In addition, information on efficacy and safety of these combinations especially in the subgroup of elderly patients, patient reported quality of life and treatment satisfaction will be collected. The purpose of this investigation is to document the selection criteria of Bevacizumab (Avastin®) in combination with Paclitaxel or Capecitabine as a part of the daily routine in Germany and to gather information on efficacy and safety as well as on patient reported quality of life and treatment satisfaction of these combinations in certain subgroups. The implementation of this NIS does not influence the physician´s decision regarding diagnostics, therapy or frequency of medical examination during and after the treatment.
Selected patient population:	HER2-negative patients with metastatic breast cancer
Planned number of patients:	3000
Selected physician population:	Oncologists and gynecologists in clinics, outpatient clinics and office-based physicians specialized in oncology. Internet access at site is obligatory..
Planned number of centers:	450
Selection criteria:	Inclusion criteria: · Age ≥ 18 years · Written and signed informed consent prior to onset of documentation · Pre- or postmenopausal female patients with first-line locally advanced recurrent or metastatic breast cancer which are eligible for a combination therapy with Bevacizumab (Avastin®) in combination with Paclitaxel or Capecitabine (Xeloda®) by physician´s decision. Exclusion criteria: · Contraindications for Bevacizumab (Avastin®) according to SmPC

Main parameters of interest:	The following questions are of particular importance: · Which criteria determine the therapy choice for choosing Paclitaxel or Capecitabine as combination partner for Bevacizumab (Avastin®) · Demographic characteristics and medical history of the patient · Response and time-based efficacy parameters of Bevacizumab (Avastin®) in combination with Paclitaxel or Capecitabine (Xeloda®) and in clinically relevant subgroups · Diagnostic and therapy management information especially focusing on Bevacizumab (Avastin®) associated adverse events “hypertension” and “proteinuria” · Safety of Bevacizumab (Avastin®) based therapy in combination with Paclitaxel or Capecitabine (Xeloda®). · Safety of Bevacizumab (Avastin®) based therapy in combination with Paclitaxel or Capecitabine (Xeloda®) in elderly patients (defined ≥ 60 years) in contrast to younger patient population especially for hypertension and proteinuria · The overall and domain-related quality of life for Paclitaxel- or Capecitabine (Xeloda®) containing treatment during the treatment course overall and age-depended · Patient satisfaction with Bevacizumab (Avastin®) containing therapy · Physicians satisfaction with Bevacizumab (Avastin®) containing therapy
Procedures:	Baseline, up to 12 months of detailed documentation, followed by six-monthly documentation for 1.5 years
Statistical considerations:	Descriptive statistics or frequency counts for all variables as appropriate. Kaplan-Meier estimates and Cox-regression will be used to model time to progression and total survival data. Changes from baseline in the EORTC quality of life questionnaire will be analyzed by means of a t-test for paired samples.
Duration:	First patient in: October 2009 Last patient in: April 2016 Detailed treatment duration documentation: up to 12 month Less detailed sequel treatment documentation: six-monthly for 1.5 years

1 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

1.1 Hintergrund

Allgemeines zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken pro Jahr fast 60 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 28 % aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Ab dem 30. Lebensjahr steigt das Erkrankungsrisiko allmählich an und erreicht seinen Gipfel im Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 63 Jahren. Zirka die Hälfte aller Patientinnen sind dabei älter als 65 Jahre. Das Risiko einer Frau, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 12 %. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2004 in Deutschland 17.592 Frauen (ca. 18% aller Krebssterbefälle) an Brustkrebs (Robert-Koch-Institut).

Die primäre Behandlung von Brustkrebs ohne den Befall weiterer Organe ist die kurative Entfernung des Tumors und der Achsellymphknoten durch einen chirurgischen Eingriff. Weitere Behandlungsbausteine sind Bestrahlung, Chemo- oder Hormontherapie in adjuvanter Intention. Im Rahmen von klinischen Studien werden neue Therapieprinzipien wie zum Beispiel Multityrosinkinasehemmer oder die Antikörpertherapie mit dem zugelassenen Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) untersucht.

Liegen bei der Patientin allerdings bereits bei initialer Diagnosestellung Metastasen vor oder kommt es nach Ersttherapie zu einer distanten Metastasierung des Mammakarzinoms, so ist dieses nicht mehr kurativ behandelbar und muss als chronische Erkrankungen gesehen und therapiert werden. Chemo- und zugelassene Antikörpertherapie haben in dieser Situation neben endokrinen Therapieansätzen einen hohen Stellenwert und ermöglichen es, die Lebensqualität und wahrscheinlich auch die Lebenszeit der Patientinnen zu verbessern. Die Wahl der Therapie richtet sich hier nach der Biologie der Erkrankung, dem individuellen körperlichen Status, dem vorliegenden Risikoprofil sowie den Präferenzen der Patientin.

Durch die verbesserte Wirksamkeit der primären Brustkrebstherapie scheint die Zahl an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in den letzten Jahren leicht abgenommen zu haben. Trotz dieses Fortschritts werden eine Vielzahl der primär (neo)adjuvant behandelten Patientinnen einen Rückfall mit Auftreten eines lokoregionären Rezidivs oder einer Metastasierung erleben. Die Prognose von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 21% limitiert. Das primäre Ziel der Behandlung in dieser Situation ist, wenn möglich, die Verlängerung der progressionsfreien und/oder Gesamtüberlebenszeit unter Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität. Im individualisierten Therapieplan müssen entsprechend tumorbiologische Charakteristika, potenzielle Toxizitäten der Medikamente, Applikationsmodi, und das soziale Umfeld der Patientin berücksichtigt werden.

In der Erstliniensituation sind bei Eignung der Patientin und vorliegendem Remissionsdruck Substanzen wie Anthrazykline oder Taxane – entweder als Kombinationstherapie oder als Einzelsubstanzen etabliert. Falls diese nicht zum Einsatz kommen können, stehen weitere Optionen wie zum Beispiel Capecitabin (Xeloda®) oder Vinorelbine zur Verfügung.

Wirksamkeit von Anthrazyklinen und Taxanen in der Erstlinien-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Aufgrund ihrer in randomisierten klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit haben sich in der Erstlininenbehandlung die anthrazyklin- und/oder taxanbasierten Chemotherapien in der Praxis etabliert und wurden in die Empfehlungen der Leitlinien aufgenommen. Einen echten Goldstandard gibt es aber nicht. Der zunehmende Einsatz von Anthrazyklinen in der Adjuvanz sowie die Frage inwiefern Kombinationschemotherapien wirklich eine bessere Wirksamkeit bei oft höherer Toxizität haben, verkompliziert die Lage.

Carrick et al. zeigten, dass Patientinnen, die eine Kombinationschemotherapie bekamen zwar ein besseres Ansprechen und eine Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression (time to progression, TTP) aufwiesen, aber nur wenig im Gesamtüberleben profitierten. Eine Metaanalyse von 17 klinischen Studien ergab, dass die Applikation von mindestens einer weiteren chemotherapeutischen Substanz zu einem Regime nur das Ansprechen, aber nicht die TTP oder das Gesamtüberleben verbesserte. Darüber hinaus kam es hierbei zu stärkeren Nebenwirkungen.

Ghersi et al. betrachteten gezielt die Taxane und führten hier eine Metaanalyse über 21 klinische Studien durch. Dabei wurden in der Erstlinienbehandlung bei überwiegend Anthazyklin-naiven Patientinnen folgende Behandlungsschemata verglichen:

a) Taxan-Kombinationschemotherapie versus Monochemotherapie,

b) Taxan-Kombinationschemotherapie versus nicht-taxanhaltiger Kombinationschemotherapie und

c) Taxan-Monochemotherapie versus andere Mono- oder Kombinationschemotherapien (Erst- und spätere Therapielinien).

Es zeigte sich, dass bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens und des Ansprechens die taxanhaltigen Erstlinien-Chemotherapien im Vergleich der obigen Gruppen einen geringen Vorteil aufwiesen. In der TTP war dies nur sehr gering und heterogen ausgeprägt. Bei den Toxizitäten herrschten die Neuropathie und der Haarverlust vor. Bei der Analyse von 10 unverblindeten klinischen Studien konnte hinsichtlich der Lebensqualität kein Vorteil durch ein Taxan oder ein taxan-haltiges Regime beobachtet werden.

Sicherlich sind Aspekte der Metaanalyse aufgrund der Unreife von vielen Studien (kein Gesamtüberleben) und der Heterogenität der Vergleichstherapien mit Vorsicht zu betrachten.

Weiterhin nahm sich Piccart-Gebhard et al. (2008) der Frage nach dem Stellenwert der Taxane noch einmal an. Sie verglich 8 Studien mit Kombinationschemotherapien, die im Kontrollarm ein Anthrazyklin enthielten und im Standardarm entweder Anthrazyklin + Docetaxel (4 Studien) oder Anthrazyklin + Paclitaxel
(4 Studien). Zusätzlich wurden in dieser Studie die Monotherapie Anthrazyklin versus Monotherapie Paclitaxel (2 Studien) oder Docetaxel (1 Studie) untersucht.

Anhand der Ergebnisse dieser Metaanalyse konnte für das Gesamtüberleben kein signifikanter Vorteil bei einer HR (Hazard Ratio) von 0.97 (0.90-1.04, p=0.34) für die Taxantherapie nachgewiesen werden. Beim PFS zeigten die taxanhaltigen-Therapien im Vergleich eine HR von 0.92 (0.85-0.99, p=0.031), dabei war die Taxan-Monotherapie gegenüber einer Anthrazyklin-Monotherapie nicht überlegen (HR 1.19; 1.04-1.19). Ein ähnliches Bild zeigte sich auch beim Gesamtansprechen. Diese Daten sehen die Autoren aufgrund der praxisnäheren Studienselektion im Vergleich zu Ghersi et al. als realeres Abbild der aktuellen Evidenz an.

Zurzeit sind keine Verbesserungen im Hinblick auf effektivere und zugleich verträglichere Monochemotherapeutika mit einer soliden Studienbasis absehbar und da auch die Therapieoptimierung durch Dosisdichte bzw. Dosisintensität mit Abstrichen in der Verträglichkeit einhergeht ist eine weitere Verbesserung der Patientinnensituation limitiert. So konzentriert sich der Schwerpunkt der Forschung auf den Bereich der „targeted therapies“. Eine dieser Substanzen ist die antiangiogene Substanz Bevacizumab (Avastin®).

Wirksamkeit von Xeloda® in der Erstlinien-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Zu der Erstlinientherapie mit Capecitabin (Xeloda®) als Mono- oder Kombinationschemotherapie existieren wenige Daten aus prospektiven, randomisierten Studien. Stockler et al. veröffentlichte eine Studie des Vergleichs von Capecitabin (Xeloda®) gegen CMF über insgesamt 325 Patientinnen. Diese wurden in drei Studienarmen entweder mit Capecitabin (Xeloda®) 2000 mg/m2 im zwei-wöchentlichen Zyklus (plus einer einwöchigen Pause), mit Capecitabin (Xeloda®) 1300 mg/m2 im drei-wöchentlichen Zyklus ohne Therapiepause oder CMF behandelt. Es fand sich kein Unterschied im PFS zwischen den beiden Capecitabin (Xeloda®)-Applikationsweisen (6 bzw. 7 Monate PFS) und auch gegenüber CMF zeigte eine gepoolte Auswertung kein statistisch signifikantes Ergebnis (Capecitabin (Xeloda®): 6 Monate, CMF: 7 Monate). Die Vollpublikation der Ergebnisse steht seit der Erstpräsentation in 2007 aus. In einer deutschen nicht-randomisierten, unverblindeten Phase II-Studie (MoniCa) konnten Kaufmann et al. auf dem ESMO 2008 bei Erstlinienpatientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ein medianes TTP von 31 Wochen (7,75 Monate) zeigen. Das Patientinnenkollektiv war in der Adjuvanz schon zu fast 50% mit Taxanen und/oder Anthrazyklinen vorbehandelt, und wies mit fast 50% viszeraler Metastasierungslokalisation (Leber) ein prognostisch ungünstiges Risikoprofil auf. In der Therapietreue (Compliance) kam es

nur zu wenigen Therapieverzögerungen. Das Verträglichkeitsprofil war gut. Capecitabin (Xeloda®) wurde als Vergleichsarm in der Phase III-Studien Ribbon-1 versus der Kombination von Capecitabin (Xeloda®) und Bevacizumab (Avastin®) eingesetzt. Als reine First-line-Studie konnte hier für Capecitabin (Xeloda®) ein PFS von 5,7 versus 8,6 Monaten in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) gezeigt werden (HR= 0,69, p=0,0002, Prüfarztbeurteilung). Genauere Ausführung zu der Studie siehe „Studienlage in der First-line-Therapie … mit Bevacizumab (Avastin®)".

Zuletzt konnte die in 2013 veröffentliche TURANDOT-Studie (Lang I. et al., Lancet 2013), in der eine First-Line Therapie mit Avastin® plus Paclitaxel versus Avastin® plus Xeloda® verglichen wurde, die Ergebnisse der oben genannten Studien Ribbon-1 und E2100 bestätigen.

Informationen zu Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper, der gegen den wichtigsten pro-angiogenen Faktor VEGF, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor,), gerichtet ist und somit die von diesem Wachstumsfaktor vermittelten Prozesse hemmt.

Nach initialer Zulassung beim kolorektalen Karzinom im Jahre 2005 erfolgte im März 2007 auch die Zulassung von Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Paclitaxel in der First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom in der europäischen Union und im Frühjahr 2008 auch durch die FDA in den USA. Diese Zulassung wurde im Juli 2009 um die Kombination von Bevacizumab (Avastin®) mit dem zweiten wichtigen Taxan, dem Docetaxel, erweitert. Diese Zulassung wurde Anfang 2011 nach einer weiteren Verlaufsbegutachtung aber wieder zurückgenommen. Eine Zulassungserweiterung von Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda®) in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms erfolgte schliesslich Mitte 2011.

Weitere Zulassungen bestehen in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und beim Nierenzellkarzinom.

Antiangiogener Therapieansatz und Wirkmechanismus

Für das Tumorwachstum ist die Ausbildung eines den Tumor ausreichend perfundierenden Gefäßnetzwerkes essentiell. Hierfür werden ab einem Tumorvolumen von wenigen Kubikmillimetern verschiedene angiogene Mediatoren gebildet, die eine Gefäßversorgung des Tumors und damit sein Überleben sicherstellen sollen. Für die neoplastische Angiogenese solider Tumoren spielt der pro-angiogene Faktor VEGF hier eine Schlüsselrolle. Erhöhte Spiegel an VEGF wurden in unterschiedlichen Tumorarten (Lunge, Brust, GI-Trakt, Ovar, Blase, Pankreas u.a.) gefunden (Investigator Brochure Avastin®). Bevacizumab (Avastin®) neutralisiert diesen Faktor, bevor er an die Rezeptoren von Endothelzellen binden kann. Dadurch verhindert Bevacizumab (Avastin®) unter anderem die Gefäßneubildung zur Versorgung des Tumors. Daneben wird die Permeabilität bestehender Tumor-assoziierter Kapillaren reduziert, wodurch die Wirksamkeit chemotherapeutischer Behandlungen durch Verminderung des interstitiellen Drucks und dadurch verbesserte Perfusion mit Chemotherapeutika erhöht wird (Bergers et al., 2003).

Studienlage in der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Bevacizumab (Avastin®)

In einer Studie von der amerikanischen Studiengruppe ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) um Kathy Miller wurden 722 Patientinnen (66 % davon in der Adjuvanz zytostatisch vorbehandelt) mit metastasiertem Mammakarzinom als Erstlinien-Therapie mit Paclitaxel 90 mg/m2 an den Tagen 1, 8 und 15 und Bevacizumab (Avastin®) 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15 in 4-Wochen Zyklen behandelt (Miller, et al. 2007; Gray et al 2009). Die publizierten Ergebnisse dieser randomisierte Phase III-Studie E2100 (Zulassungsstudie) zeigten, dass der primäre Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben, signifikant verbessert werden konnte. Durch Gray et al. wurden Ende 2009 die Ergebnisse auf Basis der Zulassungsunterlagen im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht. Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich im Median statistisch signifikant von 5,8 auf 11,4 Monate (Prüfarztbeurteilung). Die Hazard Ratio betrug 0,42, ($p< 0,0001$) was einer Risikoreduktion für eine Progression der Erkrankung von 58% entspricht. Die radiologische Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurde neben der Prüfarztbeurteilung auch verblindet durch ein externes, unabhängiges Beurteilungseinrichtung (IRF) untersucht. Diese bestätigte die Ergebnisse mit einer medianen PFS-Verlängerung von 5,8 auf 11,3 Monate (HR = 0,48, $p< 0,0001$, IRF-Beurteilung).

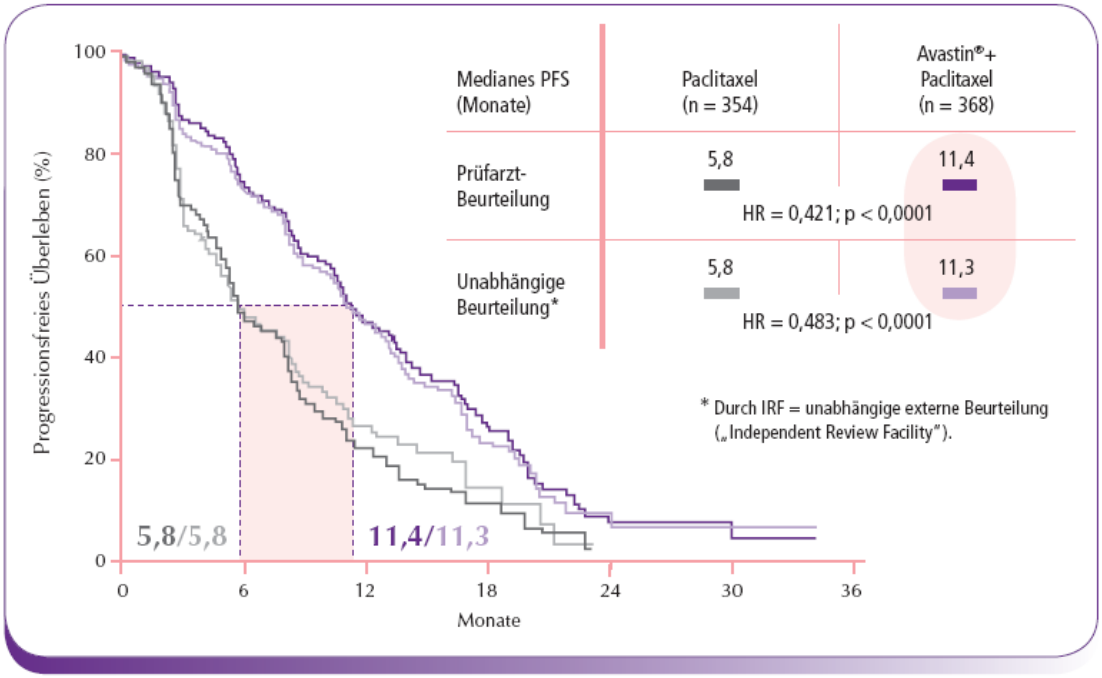

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der Studie E2100 (nach Gray et al.)

Die Gesamtansprechrate bei messbarer Erkrankung wurde von 23,4 % auf 48,0 % erhöht (p < 0,001, Prüfarztbeurteilung). Auch hier bestätigte die IRF-Beurteilung diese Ergebnisse (22,2% vs. 48,9%, p< 0,0001). Die mediane Therapiedauer lag bei 5,1 Monaten in der Paclitaxel-Gruppe und 7,1 Monaten in der Kombinationsgruppe. 74 Patienten (21,3%) aus der Kombinationsgruppe setzten die Behandlung für median 3,7 Monate (Median) nach Beendigung der Chemotherapie mit alleiniger Bevacizumab-Gabe fort. Nach einem Jahr lebten im Therapiearm mit Bevacizumab (Avastin®) noch 81,2% der Patienten im Vergleich zu 73,4% im Arm mit einer Paclitaxel-Monotherapie (p<0,01). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht gezeigt werden. Das Nebenwirkungsprofil war günstig.

Die bekannten Bevacizumab (Avastin®) -assoziierten Nebenwirkungen wie Bluthochdruck oder leichtere Blutungen zeigten sich in vertretbarem Bereich und waren gut beherrschbar.

Auf dem ASCO (American Society of Clinical Oncology) Kongress 2008 wurden ersten Ergebnisse der randomisierten und plazebo-kontrollierten Phase III Studie AVADO präsentiert (Miles et al., 2008). Diese untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Docetaxel (100 mg/m²) + Bevacizumab (Avastin®) (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG) gegenüber einer Therapie mit Docetaxel + Placebo in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms bei dreiwöchiger Zyklusdauer. Die Dauer der Docetaxel-Therapie war auf maximal neun Zyklen limitiert.

Der primäre Endpunkt der Studie – eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens – wurde signifikant durch die Kombinationstherapie erreicht. In der von der FDA geforderten stratifizierten Analyse betrug die Hazard Ratio in der niedrigeren Bevacizumab (Avastin®) -Dosierung 0,69 (entspricht einer Risikoreduktion von 31%) und in der höheren Dosierung 0,61 (Risikoreduktion um 39%). Mit der EMA wurde aufgrund der schnellen Rekrutierung und einer kurzen Follow-up Zeit in der Studie die zusätzliche Übermittlung von Daten eines späteren Beobachtungszeitpunkts (längeres Follow-up) vereinbart. Für die Avastin-Dosierung von 15 mg/kg in Kombination mit Docetaxel bestätigte sich auch in der längeren Nachbeobachtung von 25 Monaten eine Hazard Ratio von 0,67 (p< 0,001) in der Kombination mit Avastin® 15 mg/kg KG (Miles et al., 2010). Das mediane PFS betrug 8,1 Monate im Standardarm versus 10,0 Monate in Kombination mit Avastin 15 mg/kg KG. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben wurden auf dem SABCS 2009 von Miles et al. präsentiert. Das 1-Jahresüberleben zeigte mit 84 % (Bevacizumab 15 mg/kg, p= 0,02) versus 76 %, (Plazebo) einen Vorteil für die Avastin-haltige Therapie. Es konnte allerdings kein Gesamtüberleben gezeigt werden. (30,2 vs. 31,9 Monate, p= 0,85). Die Autoren vermuten hier einen Einfluss durch den hohen Anteil an cross-over (ca 40%). Nach Entblindung der Studie erhielten die Patientinnen Avastin vor einem dokumentierten Progress (in der First-line Therapie) oder in einer Zweitlinientherapie.

Bei den Ansprechraten zeigte sich ein ähnlich gutes Bild wie in der Zulassungsstudie E2100 mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 64 % vs. 46 % (Bevacizumab (Avastin®) 15 mg/kg vs. Kontrollarm, Miles et al. 2010). Im Nebenwirkungsprofil wurden keine erhöhten Raten an therapieassoziierten Todesfällen oder Therapieabbrüchen beobachtet. Die Raten an venösen Thrombosen (1,2%) und GI-Perforationen (0%) waren nicht erhöht. Häufigste Bevacizumab (Avastin®) -assoziierte Grad 3 / 4 Nebenwirkungen (mit 15 mg/kg Avastin): Bluthochdruck (4,5%), Blutungen (0,8%) oder Proteinurie (2,0%). Weitere Nebenwirkungen, die in Kombination mit der Chemotherapie Docetaxel etwas vermehrt auftraten waren: Diarrhoen mit 6,5%, Fatigue 6,5 %, Palmar-plantares Erythem 6,9 % im Vergleich zur alleinigen Docetaxel-Therapie (Miles et al., 2010).

Auf dem SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) im Dezember 2008 wurden weitere Detailauswertungen zu klinischen Fragestellungen präsentiert. Eine Antikoagulanzientherapie in Verbindung mit Avastinâ zeigte keine klinisch relevante erhöhte Nebenwirkungsrate (Wardley et al., 2008). Ebenso kam es bei notwendigen kleineren oder größeren chirurgischen Eingriffen unter Beachtung des temporären Pausierens der Bevacizumab (Avastinâ) – Gabe prä- und postoperativ zu keiner erhöhten Komplikationsrate (Cortes et al., 2008). Dirix et al. konnten zeigen, dass es in der kleinen Studiensubpopulation von Patienten mit Krankheitsprogression und neuer Hirnmetastasierung ebenfalls zu keiner erhöhten Nebenwirkungsrate im Vergleich mit der restlichen Studienpopulation kam.

Auf dem ASCO Kongress 2009 wurde von Robert et al. die Daten der dritten Zulassungsstudie für Avastinâ in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms vorgestellt. In der plazebokontrollierten Ribbon 1 - Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Avastin in Kombination mit weiteren Standardchemotherapeutika (Capecitabin (Xelodaâ), Taxane oder Anthrazykline) untersucht. Die Wahl der Chemotherapie traf der Prüfarzt, danach wurde der Patient zu Avastin oder Plazebo randomisiert. Die Studie war in zwei „Kohorten“ aufgetrennt: Eine „Kohorte“ untersuchte den Einsatz von Capecitabin (Xelodaâ) plus Plazebo versus Capecitabin (Xelodaâ) plus Avastinâ 15 mg/kg KG (jeweils im dreiwöchentlichen Zyklus), die andere gemischte „Kohorte“ untersuchte die Taxane oder Anthrazykline plus Plazebo versus der jeweiligen Kombination mit Avastinâ 15 mg/kg KG (jeweils im dreiwöchentlichen Zyklus). Beide „Kohorten“ waren einzeln ausreichend statistisch gepowert um die jeweilige Hypothese zu bestätigen. Wie Robert et al. zeigen konnten, erreichten beide Kohorten statistisch signifikant den primären Endpunkt. Für die Capecitabin (Xelodaâ) – Kohorte konnte eine deutliche Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens von 5,7 auf 8,6 Monate gezeigt werden (HR= 0,69, p=0,0002, Prüfarztbeurteilung). Diese Daten wurde durch eine unabhängige, externe Beurteilung (IRF) bestätigt. Es zeigte sich eine Risikoreduktion um 31% durch Hinzunahme von Bevacizumab (Avastinâ) gegenüber der alleinige Capecitabin (Xelodaâ) – Gabe. In der Anthrazyklin bzw. Taxan-basierten „Kohorte“ zeigte sich ebenfalls eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 8,0 auf 9,2 Monate (HR= 0,64, p< 0,0001, Prüfarztbeurteilung). Auch hier wurde eine Risikoreduktion von 36% gezeigt.

Avastin in Kombination mit „gebräuchlichen“ Chemotherapien in der First-Line Therapie zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens verbunden mit einer Risikoreduktionen einen Progress zu erleiden von bis zu 58%, sowie eine konsistente Erhöhung bzw. Verdopplung der Ansprechraten. Das Nebenwirkungsprofil zeigte keinen unerwarteten Auffälligkeiten und Avastin assoziierten Nebenwirkungen sind gut behandelbar.

Bei jeder Therapieentscheidung steht die individuelle Patientin im Mittelpunkt. Die prognostischen Faktoren aus der Tumorbiologie, Vortherapien, Begleiterkrankungen, Alter der Patientin und der Patientinnenwunsch an die Therapie beeinflussen hier die Entscheidung von Arzt und Patientin. Wird die Entscheidung für eine Therapie in Kombination von Chemotherapie mit Bevacizumab (Avastinâ) getroffen, so stehen seitens der Chemotherapie verschiedene Optionen im Rahmen der Zulassung bereit.

Neben den Zulassungsstudien wurde parallel eine große, weltweite Sicherheitsstudie durchgeführt. Auf dem SABCS 2008 wurden die Daten zum primären Endpunkt (Sicherheit) der internationalen ATHENA-Studie schon vorgestellt (Smith et al., 2008/2010). Die ATHENA-Studie untersuchte die Sicherheit der Anwendung von Bevacizumab (Avastinâ) primär in Kombination mit Taxan-haltigen Regimen. Es waren bei Kontraindikationen aber auch andere Standardchemotherapeutika erlaubt. Dies war bei zirka 35% der Patientinnen in dieser Studie der Fall. Mehr als 2000 Patientinnen wurden in die Athena-Studie eingeschlossen, davon 162 aus Deutschland. Die Raten an klinisch relevanten Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) war sehr niedrig (z.B. Hypertension 3,3 %, GI-Perforationen 0,25%) und bestätigte somit die Ergebnisse der AVADO-, RIBBON-1 und E2100-Studien. Es gab keine neuen, unerwarteten Sicherheitsbedenken. In der finalen Analyse der Wirksamkeitsdaten zeigten die Patienten in dieser NIS ein medianes TTP von 9,7 Monaten.

Eine bereits geschlossene Nicht-Interventionelle (NIS) Studie untersuchte in Deutschland von Mai 2007 bis September 2009 die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Einsatz von Bevacizumab Avastinâ) in Kombination mit Paclitaxel in der klinischen Routine in Deutschland. Dokumentiert wurde dabei bis zu einer ersten Dokumentationsdauer von 12 Monaten oder bis die Therapie mit Bevacizumab (Avastinâ) beendet wurde. Im letzten Update der NIS konnte bei bisher 556 von zirka 1200 ausgewerteten Patientinnen ein medianes PFS von 8,7 Monaten gezeigt werden. Die Ansprechrate betrug dabei 62%. Dabei lebten über 10% der Patientinnen über den ersten Dokumentationszeitraum von 12 Monaten ohne einen Progress zu erleiden. Die von den Therapeuten berichteten schwerwiegenden unerwarteten Arzneimittelwirkungen zeigten keine Auffälligkeiten und lagen im Bereich der in den klinischen Studien beobachteten Daten (Foerster et al., 2010, EMCC 2011, Schrader et al., ASCO Kongress 2012). Von besonderer Wichtigkeit sind weiterhin die Erfassung weitere Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Avastinâ nach Zulassung mit der Chemotherapie Paclitaxel und Capecitabin (Xelodaâ), außerhalb von klinischen Studien. Besonders für die Nebenwirkung „Hypertonie“ könnte die Erfassung der initialen antihypertensiven Behandlung, als auch ihre Behandlung im Therapieverlauf eine wertvolle Hilfestellung zur weiteren Therapieoptimierung in der klinischen Praxis und eine Bestätigung der Studienergebnisse ermöglichen.

Dosierung von Bevacizumab (Avastin®) – Hintergründe und Datenlage

Im Rahmen der Dosisfindungsstudie (Cobleigh et al. 2003) wurden insgesamt 75 stark vorbehandelte Patientinnen in den Dosisstufen 3 mg/kg (N=18), 10 mg/kg (N=41) und 20 mg/kg (N=16), jeweils alle zwei Wochen appliziert, behandelt. Dabei erbrachte die Dosis von 10 mg/kg alle zwei Wochen die beste therapeutische Aktivität. Sowohl in der Studie E2100 in Kombination mit Paclitaxel als auch in der AVADO-Studie in Kombination mit Docetaxel zeigte die Dosierung von 5 mg/kg KG Wochenäquivalent (10 mg/kg KG alle 2 Wochen bzw. 15 mg/kg KG alle 3 Wochen) im Vergleich zur Kontrolltherapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens.

Datenlage zur Therapie mit Bevacizumab (Avastin®) in weiter fortgeschrittenen Behandlungssituationen („further-line“)

Im Jahr 2005 wurde eine Phase III-Studie mit 462 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs publiziert, in der entweder Capecitabin (2,500mg/m^2 pro Tag über 2 Wochen in 3 Wochenzyklus) und Bevacizumab (Avastin®) (15mg/kg Körpergewicht 3-wöchentlich), oder Capecitabin alleine gegeben wurde (Miller et al., 2005). Über 85% der Patientinnen erhielten Bevacizumab (Avastin®) + Capecitabin (Xelodaâ) als zweite oder dritte Therapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung. Die Ansprechrate war signifikant erhöht (19,8 % vs. 9,1 %; p=0,001); das progressionsfreie Überleben konnte durch die Kombinationstherapie nicht signifikant verlängert werden (4,9 vs. 4,2 Monate; p=0,857). Die Nebenwirkungen von Bevacizumab (Avastin®) entsprachen denen aus vorangegangenen Studien.

Auf dem SABCS 2009 wurde von Brufsky et al. die Daten der Ribbon-2 Studie vorgestellt. In dieser Studie wurde die Kombination von Avastin mit weiteren Standardchemotherapeutika (Taxane, Gemcitabin, Vinorelbin, Capecitabin (Xelodaâ) gezielt in der zweiten Therapielinie (second-line) untersucht. Die Auswahl der Chemotherapie -vor der Randomisation zu Bevacizumab (Avastinâ) oder Plazebo- traf der Prüfarzt. Diese Studie war nicht in Kohorten geteilt. Avastin in Kombination mit den Standardchemotherapeutika verbesserte das progressionsfreie Überleben von 5,1 auf 7,2 Monate (HR= 0,78, p=0,0072). Ebenfalls wurde die Ansprechrate numerisch verbessert (29,6% vs. 39,5%).

Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass der späte Behandlungsbeginn mit Bevacizumab (Avastin®) (further-line) möglicherweise nicht so effektiv ist und unterstützen die klinische Relevanz der Erstlinien (first-line)-Therapie mit Bevacizumab (Avastin®).

Wichtige Fragen vor dem Hintergrund der klinischen Routineanwendung von Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin sind:

- Welches sind Entscheidungskriterien für die Wahl des Kombinationspartners Paclitaxel oder Capecitabine (Xeloda®) in der klinischen Routine ausserhalb von Studien?
- Welche Wirksamkeit hat die Therapie insgesamt bzw. einzeln in der Paclitaxel- bzw. Capecitabine (Xeloda®) basierten Therapie?
- Zeigen sich neben den in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen weitere seltenere Nebenwirkungen?
- Können die in der ATHENA Studie erhobenen Daten zur Therapie bis zum Progress reproduziert werden ?

Lebensqualität als eines der wesentlichen Therapieziele der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms: Daten mit Avastin

Als wichtiger Fortschritt in der onkologischen Behandlung etabliert sich vor allem in palliativer Situation der Faktor **Lebensqualität** neben messbaren Tumorparametern als wichtiges Therapieziel. In der palliativen Therapie des Mammakarzinoms ist in der Regel das Therapieansprechen trotz allem medizinischen Fortschritt zeitlich begrenzt. Daher ist es hier das akzeptierte Ziel unter der Berücksichtigung der individuellen Patientensituation ein Optimum aus Wirksamkeit und Lebensqualität für den Patienten zu erreichen. Gerade die Lebensqualität wird dabei bei den Patientinnen nicht nur von den therapieassoziierten Effekten wie Linderung von tumorbedingten Beschwerden, sondern auch durch die erlebten therapiebedingten Nebenwirkungen bestimmt. Deshalb ist eine Erfassung der Lebensqualität und des subjektiven Erlebens der Nebenwirkungen auch im klinischen Alltag außerhalb von Studien von großer Relevanz für eine Verbesserung der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.

Nachdem bei den bislang durchgeführten Studien zum Vergleich verschiedenerer Chemotherapien meist keine Unterschiede in der Beeinflussung der Lebensqualität gezeigt wurden, sind die Ergebnisse der ersten Kombinationen von etablierten Taxanen mit Bevacizumab (Avastin®) von besonderem Interesse.

In der Studie E2100 wurden Lebensqualitätsdaten (Quality of Life, QoL) als sekundärer Endpunkt mittels des „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast (FACT-B)"-Fragebogen -prospektiv festgelegt-erhoben. Zirka 80 % der Patientinnen konnten mit ihren QoL-Fragebögen in die Analysen eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der primären QoL-Analyse in der E2100 unter Anwendung der prospektiv im Studienprotokoll und mit der FDA abgestimmten Analysemethodik zeigten in der unverblindeten Studie für den primären Analyseendpunkt einen signifikanten Unterschied zum Vorteil des Bevacizumab-haltigen-Therapiearms (Vergleich QoL Woche 17 zu Ausgangswert). Unter Anwendungen der strengsten (konservativsten) Analyseregeln zeigte sich immer *mindestens* ein Trend zu einer verbesserten Lebensqualität (EPAR).

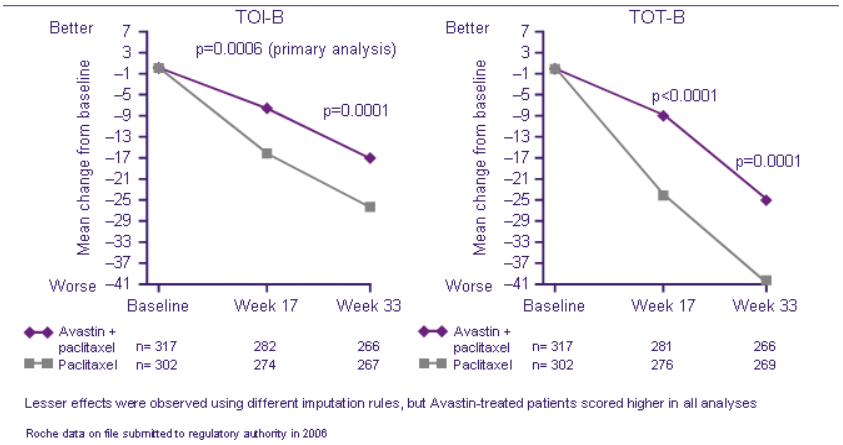

Abbildung 2: Prospektiv festgelegte Analyse der Lebensqualität in der Studie E2100

In der AVADO-Studie, bei der Bevacizumab (Avastin®) mit Docetaxel 100 mg/m^2 kombiniert wurde, war die Lebensqualität zwischen allen Studienarmen im Therapieverlauf vergleichbar. Nach Beendigung der Chemotherapie bei Fortführung von Bevacizumab (Avastin®) oder Plazebo stieg diese bei den betrachteten Patientinnen wieder an, was auf einen ausgeprägteren negativen Effekt der Docetaxel-Chemotherapie hinweisen könnte (Greil et al., ESMO 2008). Die Lebensqualität als sekundärer Studienendpunkt wurde in der Ribbon 1 – Studie nicht untersucht.

Eine wichtige Frage ist also, wie die Lebensqualität unter einer Paclitaxel- oder Capecitabin (Xeloda®) plus Bevacizumab (Avastin®) Therapie im klinischen Alltag durch die Patientinnen wahrgenommen wird.

Chemotherapie und neue Therapien: Daten zu Situation der älteren Patientinnen mit Avastin

Bis vor wenigen Jahren waren in vielen klinischen Prüfungen Brustkrebspatientinnen mit einem Alter über 65 Jahre von der Teilnahme ausgeschlossen. Neuere Ergebnisse zeigen auch für dieses Patientinnenkollektiv einen Vorteil einer gezielten chemotherapeutischen Behandlung. Sowohl in der Studie E2100, wie auch in der AVADO-Studie war eine Teilnahme der älteren Patientinnen zugelassen. Diese stellten in der E2100 fast 25%, in der AVADO knapp unter 20% der gesamten Studienpatientinnen. Obwohl die Aussage zur Wirksamkeit aus den explorativen Subgruppenanalysen nur begrenzt ist, so zeigt sich sowohl in der E2100- als auch in der AVADO-Studie ein positiver Effekt zugunsten der Bevacizumab (Avastin®) -haltigen Kombination für die Gruppe der älteren Patientin. In der Ribbon 1 – Studie konnte ebenfalls in explorativen Subgruppenauswertungen der Vorteil der Kombination von Capecitabin (Xeloda®) mit Bevacizumab (Avastin®) für diese Gruppe gezeigt werden (O´Shaugnessy et al, 2009).

Eine Nichtinterventionelle Studie untersuchte in Deutschland von Mai 2007 bis September 2009 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab Avastin®) in Kombination mit Paclitaxel in der klinischen Routine. Dokumentiert wurde dabei bis zu einer ersten Dokumentationsdauer von 12 Monaten oder bis die Therapie mit Bevacizumab (Avastin®) beendet wurde. Foerster et al. zeigten auf dem EMCC 2011 eine Subgruppenauswertung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der älteren Patientin. In der Subgruppe von 262 Patientinnen älter als 65 Jahre konnte ein medianes PFS von 9,2 Monaten gezeigt werden. Dieses unterschied sich unwesentlich vom medianen PFS der jüngeren Patientinnen (9,6 Monate, n= 556). Auch die Ansprechraten waren ähnlich (≥ 65 Jahre: 57%; < 65 Jahre: 65%) bei einem etwas höheren Anteil an nicht auswertbaren älteren Patientinnen (12% vs. 7%). Das berichtete Nebenwirkungsprofil zeigte keine wesentlichen unerwarteten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen < 65 Jahre. Die Auswertung bestätigte die Daten der bekannten Studien.

Hier sind zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei bestimmten Patientencharakteristika aus dem klinischen Alltag von Bedeutung, um diese Therapieoption allen Patientinnen optimal zur Verfügung stellen zu können.

1.2 Formulierung der Fragestellung

Ziel der Nichtinterventionellen Studie nach §4 Abs. 23 Satz 3 AMG (Arzneimittelgesetz) ist die Dokumentation der therapeutischen Entscheidungsprozesse im Zusammenhang mit Patientinnenmerkmalen für die Wahl des Kombinationspartners Paclitaxel oder Capecitabin (Xeloda®) zu Bevacizumab (Avastin®) bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs und die Dokumentation seltener Nebenwirkungen in verschiedenen Subgruppen und in der Langzeitbehandlung mit Avastin® sowie die Erfassung der durch die Patientin berichtete Lebensqualität (Patient reported Quality of Life).

Was sind die Entscheidungsfaktoren und Patientinnenmerkmale für die Kombination von Bevacizumab (Avastin®) mit Paclitaxel oder Capecitabin (Xeloda®)?

Um Einflussfaktoren und nähere Informationen zum Therapieverlauf und seiner Bewertung patienten- und/oder ärztlicherseits zu erfassen, werden folgende Fragen <u>zusätzlich zur primären Fragestellung</u> untersucht:

- Demographie und medizinische Vorgeschichte/Status des Patienten
- Ärztlicherseits angegebene Entscheidungsfaktoren für die Therapie

- Wie effektiv ist eine Bevacizumab (Avastin®) Kombinationstherapie gemessen an Response und zeitlichen Verlaufsparametern (u.a. Progressionsfreies Überleben), auch in klinisch relevanten Subgruppen
- Wie effektiv ist die Behandlung mit Avastin bis zur Krankheitsprogression gemessen an Response und zeitlichen Verlaufsparametern (u.a. Progressionsfreies Überleben)
- Wie verträglich ist die Therapie mit Bevacizumab (Avastinâ) in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin (Xelodaâ) bei Anwendung unter Routinebedingungen?
- Wie stellt sich die Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und die möglicherweise erlebten Arzneimittelnebenwirkungen aus Sicht der Patientinnen über den Zeitverlauf der Kombinationstherapie und ebenso getrennt nach eingesetzter Chemotherapie (Paclitaxel oder Capecitabin (Xelodaâ) und Altersgruppen dar? (Fragebogen: Anlage 11.4.1 / 11.4.3)
- Wie oft wird ein Bluthochdruck oder eine Proteinurie unter der zu beobachtenden Kombinationstherapie im Therapiealltag in der Gesamtpopulation und altersabhängig festgestellt? Wie wird behandelt?
- Wie viele Patientinnen ≥ 60 Jahre werden in der Routine mit einer Bevacizumab –Paclitaxel oder Bevacizumab-Capecitabin (Xelodaâ) -Kombination behandelt?
- Wie verhält sich dieses Patientinnenkollektiv hinsichtlich Therapieerfolg und Verträglichkeit zu Patientinnen jünger als 60 Jahre?
- Wie zufrieden sind die Patientinnen mit der Bevacizumab (Avastinâ)-Therapie (Fragebogen: Anlage 11.4.2)?
- Wie ist die Bewertung der Bevacizumab (Avastinâ)-Therapie durch den Arzt (Abfrage im e-CRF)?

Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Untersuchung die Anwendung des Antikörpers Bevacizumab (Avastinâ) als Bestandteil der routinemäßigen Therapie des metastasierten Brustkrebses dokumentiert werden. Mit der Durchführung der Nichtinterventionellen Studie ist keine Intervention hinsichtlich Therapiewahl und –durchführung, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden.

1.3 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 Patientinnen er/sie mit dem in dieser Prüfung selektierten Medikament behandelt, welche Dosierungen er/sie wählt, 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-Patienten-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.

2 SELEKTIONSKRITERIEN

2.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bedarf einer besonderen onkologisch-therapeutischen Erfahrung. An der Studie teilnehmen werden onkologisch erfahrene Ärzte/Ärztinnen, schwerpunktmäßig aus den Bereichen Gynäkologie und Innere Medizin. 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 450 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.

2.2 Beschreibung des Patientenzugangs

Im Sinne der Fragestellung dieser Nichtinterventionellen Studie werden aus der allgemein an metastasiertem Brustkrebs erkrankten Patientinnenpopulation 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 Therapie mit Bevacizumab (Avastinâ) im Rahmen der Zulassung durchzuführen.

Ein retrospektiver Einschluss von Patienten ist bis zu 4 Wochen nach Behandlungsstart möglich (erster Zyklus der Chemotherapie), z.B. darf der behandelnde Arzt in diese Nichtinterventionelle Studie Patienten einschließen, welche maximal 4 Wochen bevor sie die Einverständniserklärung signiert haben behandelt wurden. Die vorausgegangenen Behandlungszyklen müssen im eCRF dokumentiert werden. Der erste Zyklus der Chemotherapie, die der Patient erhalten hat, werden als Baseline Daten im eCRF dokumentiert.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für die vereinbarte Anzahl an Patientinnen zu dokumentieren, für die er/sie bis *voraussichtlich* April 2016 (Rekrutierungszeitraum) nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, die medikamentösen Behandlung mit Bevacizumab (Avastin$^{\hat{a}}$) im Rahmen der Zulassung durchzuführen.

3 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

3.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie

Die Nichtinterventionelle Studie wird im Oktober 2009 beginnen und voraussichtlich im Dezember 2017 mit dem letzten Patientinnen-Follow-Up Dokumentation beendet werden. Die individuelle Dauer der Dokumentation einer Patientin beträgt bis zu 30 Monate. Die Patientin wird bis zu 12 Monate unter der Avastin-haltigen Therapie intensiv dokumentiert, erleidet sie einen Progress, wird die Therapie mit dem Antikörper Bevacizumab (Avastin$^{\grave{O}}$) abgebrochen oder erreicht die intensive Dokumentation eine Dauer von 12 Monaten, so schließt sich eine weniger intensive Dokumentation im Sinne einer Verlaufsdokumentation an. In dieser wird im Zeitraum von bis zu 1,5 Jahren alle sechs Monate eine Dokumentation über den weiteren Therapieverlauf geführt.

Die Dauer der Verlaufsdokumentation ist also unabhängig davon, ob die Behandlung inzwischen vollständig beendet wurde, weiter geführt wird oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Unabhängig von der getroffenen Therapieentscheidung sollte bei jeder Patientin nach Ablauf von längstens 30 Monaten die letzte Verlaufsdokumentation vorgenommen werden.

Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Nichtinterventionellen Studie z.B. bei ungenügender Rekrutierung oder bei neuen medizinischen Erkenntnissen, die mit einer Fortführung nicht vereinbar sind, werden die vorliegenden Daten vollständig ausgewertet und ein Abschlussbericht der Nichtinterventionellen Studie wird ggf. in reduzierter Form erstellt.

3.2 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 Nichtinterventionellen 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 misszuverstehen.

Der Dokumentationsablauf pro Patient/Patientin ist folgender:

a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt außerhalb der Studie

b) Patienteneinverständniserklärung

c) Patientenstatus und Angabe zur Behandlung zu Studienbeginn

d) Eventuelle Zwischenbefunde

e) Patientinnenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Der Abschluss der Verlaufsdokumentation sollte in der Regel 30 Monate nach dem ersten erfassten Dokumentationszeitpunkt erfolgen.

4 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

4.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans

Vor Einschluss in die Nichtinterventionelle Studie überprüft der Arzt/die Ärztin, ob die Patientin alle Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien für einen Studieneinschluss erfüllt. Die Patientin wird durch den Arzt / die Ärztin über die Nichtinterventionelle Studie informiert. Vor Teilnahme (Einschluss) unterzeichnet die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin zwei Exemplare der Einverständniserklärung (siehe Anhang 11.1). Davon verbleibt eine Kopie beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und wird nicht Teil des eCRF (electronic Case Report Form) (Datenbank III). Die zweite Kopie wird der Patientin ausgehändigt. Der Arzt/ die Ärztin bestätigt mittels Eingabe des Datums der Einverständniserklärung im eCRF die korrekte Ausfertigung und Unterschrift der Einverständniserklärung. Vorher ist eine weitere Dokumentation nicht möglich. Ein Registrierungsformular wird pro Patientin, die an den Untersuchungen mittels Patientenfragebögen zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit mit der Therapie teilnimmt (gesonderte Einwilligung in der Einverständniserklärung nötig), direkt nach Einschluss an die iOMEDICO SMO GmbH (Site Management Organisation) übermittelt.

Alle erhobenen Befunde werden vom Arzt / von der Ärztin direkt in einen eCRF (Datenbank III) eingetragen. Das Einlesen der Daten der patientenseitigen Fragebögen in die Fragebogen-Scan-Datenbank (Datenbank II) wird vor Beginn der Nichtinterventionellen Studie getestet und validiert.

Die Patientin, welche an den Untersuchungen zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit mit der Therapie teilnimmt, erhält von der behandelnden Ärztin / vom behandelnden Arzt den ersten Fragebogen zur patientenseitigen Abfrage der Lebensqualität („baseline“) (siehe Anlage 11.4.1) vor Behandlungsbeginn zu Beginn der Nichtinterventionellen Studie. Die erste Fragebogen-Nummer des ersten Lebensqualitäts-Baseline-Fragebogens wird bei erster Dokumentation der Patientin im eCRF (Datenbank III) durch den Arzt / Ärztin einmalig erfasst. Dies geschieht, um eine zusätzliche Absicherung dieser zu Beginn wichtigen Information sicherzustellen. Weitere Fragebögen im Verlauf der Studie werden von der iOMEDICO SMO GmbH direkt an die Patientin gesendet (Details hierzu siehe 7.3.2). Die ausgefüllten Fragebögen werden anschließend von der Patientin in einem neutralen Rückumschlag (ohne Absenderdaten) direkt an die iOMEDICO AG (CRO) geschickt und von dieser halbautomatisch in die Datenbank II eingelesen. Beim Einlesen der Fragebögen in die Fragebogen-Scan-Datenbank (Datenbank II) werden Datenfelder zur Identifizierung (Geburtsjahr und Fragebogennummer) und das Dokumentationsdatum in jedem Fall manuell überprüft. Bei den übrigen Datenfeldern werden vom System nicht eindeutig erkannte Einträge ebenfalls dem Erfasser zur Bestätigung / Korrektur angezeigt und können somit verifiziert und ggf. korrigiert werden.

Das eCRF (Datenbank III) gliedert sich in die folgenden Abschnitte: Baseline, Behandlung (Intensivdokumentation), Abschluss und Verlaufsdokumentation.

Im Teil „Baseline“ werden anamnestische Daten und Daten der Mammakarzinom-Erkrankung sowie die Datensätze zur ärztlichen Therapieentscheidung, Parameter zur späteren Berechnung des Charlson-Scores (u.a. Vor-/Begleiterkrankungen), die Lebensqualität initial (Fragebogen zur Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Anlage 11.4.1) erfasst.

Im Teil „Behandlung“ (Intensivdokumentation) werden pro Therapiezyklus die Daten zum Therapieverlauf (Antikörper-/ Chemotherapieapplikation, eventuell auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, noch einmal gesondert Daten zu apparativen / laborchemischen Parametern (fakultativ) und dem Therapiemanagement evtl. auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu Bluthochdruck und Proteinurie, Ergebnisse von Staginguntersuchungen usw.) erfasst. Darüber hinaus wird ein Fragebogen zur Patientinnenbewertung der Therapie zu den Zeitpunkten Woche 9, 15, 33 und 54 erfasst. Zur „Baseline“ und zu den Zeitpunkten Woche 9, 15 und 33, sowie Woche 54 (ggf. nur bis zum vorzeitigen Abschluss der Dokumentation) unter der intensiven Therapiedokumentation werden patientinnenseitig zusätzlich Lebensqualitätsdaten anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Einmalig wird bei Therapieabschluss noch eine patientenseitige Abfrage zum subjektiven Erleben der Patientinnen von bestimmten, häufig mit Krebstherapien assoziierten Symptomen - analog zum Fragebogen-Procedere wie unter Therapie - durchgeführt.

Sollte die Dokumentation vorzeitig beendet werden, so wird die Patientinnenbewertung der Therapie und des patientinnenseitigen subjektiven Symptomerlebens zum Abbruchzeitpunkt dokumentiert.

Die Durchführung von Staging-Untersuchungen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin und sollte z. B. bei klinischem Hinweis auf Progress der Erkrankung durchgeführt werden.

Im Teil „Abschluss“ werden Daten zur Tumorevaluation, Bewertung der Therapie aus ärztlicher Sicht, Abschlussgrund, andauernde (S)AEs, andauerndes (S)AE-Management, bestehende Supportivtherapie, Laborparameter und falls aufgetreten und zum Abbruch der Therapie führende Schwangerschaften erfasst. Einmalig wird bei Therapieabschluss noch eine Abfrage zum patientenseitigen Erleben von bestimmten, häufig mit Krebstherapien assoziierten, und patientenseitig beschreibbaren Symptomen durchgeführt.

Nach regulärem oder vorzeitigem Abschluss der intensiven Dokumentation der Bevacizumab (Avastin$^{\hat{a}}$)-haltigen Therapie werden dreimal in halbjährlichen Abständen weitere Daten zum Therapie-/ Krankheitsverlauf der Patientinnen dokumentiert. Dies sind unter anderem der Progressionsstatus, Ergebnis der letzten erfolgten Tumorevaluation und weitere Anti-Tumortherapien.

Die für die Dokumentation und Studienmanagement notwendige online-Software *iostudy office* ist Eigentum der Firma iOMEDICO AG und wird den Zentren für die Dauer der Nichtinterventionellen Studie zur Verfügung gestellt. Das System ist praxiserprobt, validiert und nach ISO 9001:2001 zertifiziert. Korrekturen und Änderungen werden durch den elektronischen Audit-Trail nachvollziehbar dokumentiert. Ein eCRF muss für jede Patientin, die an der Nichtinterventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und vom Arzt/von der Ärztin oder von einer durch ihn/sie autorisierten Person im elektronischen System datiert und unterzeichnet vorliegen. Dies gilt auch für Patientinnen, bei denen eine Initial-Behandlung begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Patientennamen dürfen nicht im eCRF (Datenbank III) oder auf Dokumentationsbögen der patientenseitigen Abfragen zur Lebensqualität und Patientenbewertung/Symptomerleben oder in anderen Dokumenten, die dem Auftraggeber zugeleitet werden, genannt werden.

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 oder sie an einen anderen Ort überführen wollen, ist die Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, vorher schriftlich zu informieren.

4.2 Erhebungsvariablen

Die vorliegende Nichtinterventionelle Studie beeinflusst den individuellen Behandlungsablauf nicht und 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 online-Dokumentationsbogen dieser Nichtinterventionellen Studie zu dokumentieren. Die Dokumentationsunterlagen versuchen, dem üblichen Behandlungsverlauf möglichst nahe zu kommen und damit die Dokumentation zu erleichtern. Keinesfalls sind sie als Vorgaben für die Behandlung misszuverstehen.

Als Ausgangsbefunde werden in der Baseline folgende Angaben dokumentiert:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Demographische und anamnestische Daten des Patienten inkl. Geburtsjahr Baseline-Fragebogennummer und Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Größe, Performance-Status,…)
- Begleit-/Vorerkrankungen
- Vorangegangene Operationen
- Tumoranamnese bei Erstdiagnose und Therapiebeginn
- Vorbehandlung
- Ausgewählte hämatologische und biochemische Laborparameter (fakultativ)
- Bei bekanntem Bluthochdruck Daten zur bisherigen / aktuellen Therapie
- Daten zum Bluthochdruck und Proteinurie falls aufgetreten oder Veränderungen in der hierfür spezifischen Therapie nötig sind, sowie Angaben zum Therapiemanagement
- Schwangerschaft
- Angaben zur ärztlichen Therapieentscheidung

Patientenseitig (siehe Tabelle 1):

- Lebensqualität (Fragebogen EORTC QLQ-C30; Anlage 11.4.1)

Zu jedem Therapiezyklus (Intensivdokumentation) werden folgende Angaben erfasst:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Performance-Status)
- alle unerwünschten Ereignisse ob schwerwiegend oder nicht
- Daten zur Bevacizumab (Avastin®)-Applikation
- Daten zur Applikation der Kombinationspartner
- Daten zum Bluthochdruck und Proteinurie falls aufgetreten oder Veränderungen in der hierfür spezifischen Therapie nötig sind, sowie Angaben zum Therapiemanagement
- Ausgewählte hämatologische und laborchemische Laborparameter (fakultativ)
- Daten zu einer ggf. begleitenden palliativen Radiotherapie
- Tumorevaluation

Patientenseitig (siehe Tabelle 1):

- Lebensqualität (Fragebogen EORTC QLQ-C30: Anlage 11.4.1) zu den Wochen 9, 15 und 33, sowie Woche 54
- Zufriedenheit mit der Behandlung zu den Wochen 9, 15, 33 und ggf. 54 der Therapie mit Bevacizumab (Avastin®) (Fragebogen: Anlage 11.4.2).

Zum Abschluss der intensiven Dokumentation oder bei vorzeitiger Beendigung werden ärztlicherseits folgende Angaben dokumentiert:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Tumorevaluation
- Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Größe, Performance-Status,…)
- Daten zur Bevacizumab (Avastin®)-Applikation

- Daten zur Applikation der Kombinationspartner
- Daten zu einer ggf. begleitenden palliativen Radiotherapie
- Bewertung der Therapie aus ärztlicher Sicht
- Abschlussgrund
- alle unerwünschten Ereignisse ob schwerwiegend oder nicht
- Angaben zu Bluthochdruck und Proteinurie falls vorliegend und deren Therapiemanagement
- Ausgewählte hämatologische und laborchemische Laborparameter (fakultativ)
- Bestehende Supportiv-Therapie
- Schwangerschaft
- Subjektives Symptomerleben ggf. vorkommender (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Fragebogen: Anlage 11.4.3)

Tabelle 1: Übersicht der Patienten-Abfragen mittels Fragebögen

Fragebögen	Fragenanzahl	Baseline	Woche 9	Woche 15	Woche 33	Woche 54
Lebensqualität EORTC QLQ-C30 (Anlage 11.4.1)	30	x	x	x	x	x
Bewertung der Therapie (Anlage 11.4 2)	3		x	x	x	x
Subjektives Arzneimittelwirkungserleben (Anlage 11.4 3)	12					x
Gesamtanzahl der Fragen		30	33	33	33	45

Nach dem Abschluss bzw. vorzeitige Beendigung (siehe 4.1) der Behandlungsdokumentation (Intensivdokumentation) wird zusätzlich noch der weitere Verlauf der Behandlung in halbjährigen Dokumentationsabständen für 1,5 Jahre mit folgenden Angaben erfasst:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Angaben zum Patientenstatus (Progressionsstatus/Tod)
- Basisangaben zur weiteren medikamentösen Antitumortherapie
- Ergebnis der letzten erfolgten Tumorevaluation

4.3 Einfluss- und Störgrößen

Die wesentlichen demographischen und krankheitsbezogenen Variablen, Therapieergebnisse und Arzneimittelwirkungen von Bevacizumab (Avastin®) sowie Daten aus den Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität (EORTC QLQ C-30) und der Patientinnenbewertung zur Therapie / dem subjektiven patientinnenseitigen Erleben der Arzneimittelwirkungen werden erfasst. Bei Beurteilung der Auswirkungen eines Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentielle Störgrößen durch das Heranziehen entsprechend stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

4.4 Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse werden unabhängig davon, ob sie schwerwiegend sind oder nicht, während der Nichtinterventionellen Studie ab Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zu 90 Tagen nach der Beendigung der Therapiephase (Ende der Therapiephase = letzte Verabreichung von Avastin®) auf der dafür vorgesehenen Seite im eCRF dokumentiert. Für die Dokumentation von Ereignissen, die nicht im beschleunigten Meldeverfahren (siehe Kapitel 4.5) zu melden sind, ist eine Dokumentationsfrist von 30 Tagen nach Bekanntwerden einzuhalten.

Erfassung von unerwünschten Ereignissen

Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen werden mindestens folgende Daten erhoben:

- Beschreibung des Ereignisses
- Start- und Enddatum
- Klassifizierung des Ereignisses (*) / Seriousness-Kriterien

Ausgang des Ereignisses

- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung (Avastin® (Bevacizumab), Xeloda®(Capecitabine), Chemotherapie)
- Therapie des Ereignisses

(*) Um eine standardisierte und mit anderen Studien vergleichbare Dokumentation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Typ, Schweregrad) zu erzielen, orientiert sich diese an den in der Onkologie etablierten NCI CTCAE-Kriterien.

Die Bewertung des Arztes/der Ärztin, ob ein unerwünschtes Ereignis schwerwiegend ist, wird im Dokumentationsbogen des eCRF festgehalten. 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. Hierzu zählen auch folgende Ereignisse:

- Abnormale Laborwerte, sofern
  - sie von klinischen Symptomen begleitet werden oder
  - daraus eine Änderung der Behandlung resultiert (z.B. Dosisanpassung, Behandlungsunterbrechung, Abbruch der Behandlung) oder
  - sie eine medizinische Intervention erfordern oder
  - sie vom Arzt / von der Ärztin als klinisch relevant bewertet werden
- Besondere Situationen, d h. Überdosierung (*Overdose*), Abhängigkeit (Abuse), Missbrauch (*Misuse*), unabsichtlicher Fehlgebrauch / Medikationsfehler (*Medication Error or Near-misses*)
- Verdachtsfall einer Infektion durch Produktkontamination *(Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP)*
- Ereignisse aus Wechselwirkungen *(Drug Interactions)* mit anderen Produkten
- Mangelnde Wirksamkeit (*Lack of Efficacy, LoE*)
- Ereignisse im Zusammenhang mit Qualitätsmängeln / Produktbeanstandungen (*Product Quality and/or Technical Complaints*)
- Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimittelfälschungen oder Fälschungsverdacht (*Reports involving Suspect Counterfeit or Counterfeit Drugs / Falsified Medicinal Products*)
  - Die Progression der Grunderkrankung (*Progression of Disease*) wird in diesem Studiensetting als Endpunkt erfasst und im Abschlussbericht aufgenommen, so dass hier keine zusätzliche Dokumentation als unerwünschtes Ereignis notwendig ist.

4.5 Meldepflichtige Ereignisse (beschleunigtes Verfahren)

Alle im Folgenden aufgeführten Ereignisse müssen innerhalb von 24h in der UE-Dokumentation des e-CRF erfasst werden und werden automatisch via E-Mail an den Sponsor gemeldet:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, definiert als Ereignis das:
  - tödlich oder lebensbedrohend ist oder
  - 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

(*) Medizinisch bedeutsam sind unerwünschte Ereignisse, die nicht sofort tödlich oder lebensbedrohend sein müssen oder zu einer stationären Behandlung führen müssen, aber den/die Patienten/-in erheblich beeinträchtigen können. Medizinisch bedeutsam sind unerwünschte Ereignisse auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der denen in der Definition „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ entspricht.

- Abnormale Laborwerte, sofern sie die Seriousness Kriterien erfüllen

Bei einem möglichen **technischen Ausfall** des eCRF verwenden Sie bitte für diese Ereignisse den bilingualen AE-Meldebogen „Adverse Event Form“ (**siehe Anhang 11.2**) und senden diesen innerhalb von 24h per E-Mail (oder per Fax) in Englisch an folgende Adresse:

- Fax: 07624 14 3183
- Email: grenzach.drug_safety@roche.com

Folgende Vorkommnisse werden unabhängig von einer möglichen Dokumentation eines unerwünschten Ereignisses im beschleunigten Verfahren gemeldet:

- Qualitätsmangel / Produktbeanstandungen
- Arzneimittelfälschungen / Fälschungsverdacht
- versehentliche Exposition des medizinischen Personals (z.B. Nadelstichverletzung)

Bitte verwenden Sie hierfür den beigefügten bilingualen AE-Meldebogen „Adverse Event Form“ (siehe Anhang 11.2) und senden diesen innerhalb von 24h an oben genannte Adresse. Bitte füllen Sie diesen in englischer Sprache aus.

4.6 Schwangerschaften

Das Auftreten von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit) wird während der gesamten Dauer der nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tage nach Beendigung der Therapiephase im Dokumentationsbogen erfasst und ist zusätzlich vom Arzt/von der Ärztin innerhalb von 24 h auf dem dafür vorgesehenen Meldeformular "German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German)" (siehe Anhang 11.3) an folgende Adresse zu melden:

Fax: 07624 14 3183

Email: grenzach.drug_safety@roche.com

Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit) 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. Schwangerschaften sind entsprechend nachzuverfolgen und das Monitoring der Patientin sollte bis zur Beendigung der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Für die Erfassung von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit) werden mindestens die folgenden Daten erhoben:

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

5 BIOMETRISCHE ASPEKTE

5.1 Anzahl der Patientinnen

Der Fallzahlplanung lag die Zielstellung zu Grunde, eine hinreichend präzise Schätzung der Inzidenz von seltenen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Behandlung mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Bevacizumab (Avastin®)/ Paclitaxel, Bevacizumab (Avastin®)/ Capecitabin (Xeloda$^{\hat{a}}$)) oder Bevacizumab (Avastin®)/ Docetaxel (siehe bzgl. Docetaxel Absatz zur EMA-Entscheidung im Textverlauf) in der routinemäßigen, klinischen Anwendung zu gewährleisten, als auch einen relevanten Unterschied in der Lebensqualität von 5 Punkte im Bevacizumab (Avastin®)/ Capecitabin Behandlungsarm mit ausreichender Power nachzuweisen.

Basierend auf der EMA Entscheidung im Februar 2011 wurde der Behandlungsarm Bevacizumab (Avastin®)/Docetaxel gestoppt, der bis zu diesem Zeitpunkt in der EMA als Behandlungsoption für metastasierte Brustkrebspatientinnen in der chemotherapeutischen Erstlinienbehandlung in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) zugelassen war. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich ungefähr 100 Patientinnen in diesem Behandlungsarm. Im April 2011 wurde die Zulassung für Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) für metastasierte Brustkrebspatientinnen erteilt. Das bedeutet, dass bei einer geplanten Fallzahl von ungefähr 3.000 Patientinnen der Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel – Behandlungsarm ungefähr 2.400 und der Bevacizumab (Avastin®)/ Capecitabin – Behandlungsarm ungefähr 460 Patientinnen umfassen wird. Mit dieser Fallzahl lassen sich im Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel – Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit einer Häufigkeit von ca. 0,2% auftreten, mit 95%-iger Sicherheit entdecken. Um schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer Inzidenz von ca. 1,5% mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit in dem Behandlungsarm Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin zu entdecken, muss er mindestens 270 Patientinnen beinhalten.

Der Bevacizumab (Avastin®)/Docetaxel – Behandlungsarm ist mit einer Größe von nur 100 Patientinnen nicht geeignet um seltene schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu entdecken. Auf einem Vergleich der Behandlungsarme mit dem Bevacizumab (Avastin®)/Docetaxel – Behandlungsarm – wie ursprünglich vorgesehen - wird generell verzichtet; sie werden lediglich deskriptiv dargestellt.

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Rahmen der Fragestellung von besonderem Interesse sind, ist die Fallzahl ausreichend, um Hypertonien (erwartete Inzidenz ohne Altersbezug: maximal 14,8% vgl. Miller et al., 2007) in den zwei Alterskohorten, jünger als 60 Jahre bzw. 60 Jahre oder älter bei angenommener Gleichverteilung, im Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel-Behandlungsarm nachzuweisen. In dem Bevacizumab (Avastin®)/Docetaxel-Behandlungsarm wird aufgrund der Ergebnisse der AVADO-Studie bei einer Avastin®-Standarddosis (15 mg/kg Körpergewicht) eine Inzidenz von 3,2% erwartet. Aufgrund der zu erwartenden geringen Inzidenz ist die Fallzahl dieses gestoppten Arms nicht ausreichend für eine zuverlässige Entdeckung. Basierend auf den Ergebnissen der RIBBON-1-Studie wird von einer zu erwartenden Inzidenz einer Hypertonie von 9,4% unter Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin ausgegangen. Mit einer Gruppengröße von insgesamt 100 Patientinnen kann mit hoher Wahrscheinlichkeit mindestens jeweils ein Ereignis einer Hypertonie in beiden Alterskohorten entdeckt werden.

Darüber hinaus ist es mit der angestrebten Fallzahl möglich, Proteinurien (Inzidenz bei Miller et al., 2007: 3,5%) in beiden Alterskohorten (jünger als 60 Jahre bzw. 60 Jahre oder älter bei angenommener Gleichverteilung) unter der Kombinationstherapie Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel zu entdecken. Für die zuverlässige Entdeckung von Proteinurien im Bevacizumab (Avastin®)/Docetaxel-Behandlungsarm (Vergleichswert aus der AVADO-Studie: Inzidenz: 0,4%) ist die geplante Fallzahl aufgrund der geringen zu erwartenden Inzidenz nicht ausreichend. Um in dem Behandlungsarm Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin Proteinurie mit erwarteter Inzidenz von 2,2% (RIBBON-1-Studie) zu entdecken, müssen die Alterskohorten jeweils aus 214 Patientinnen, d.h. die Gesamtpopulation aus 428 Patientinnen, bestehen. Bei 3000 rekrutierten Patientinnen insgesamt können bei einer Gleichverteilung der beiden Alterskohorten diese Patientinnenzahlen für Patientinnen, die mit Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin behandelt werden, erreicht werden.

Die geplante Fallzahl von insgesamt 3.000 Patientinnen gestattet es außerdem, bei einer erwarteten Teilnahmequote von ca. 70%, einer Rücklaufquote von ca. 70% und einem Anteil an vorliegenden Baselinefragebögen von ca. 85%, also insgesamt ca. 1517 auswertbarer EORTC-Lebensqualitätsfragebögen eine durchschnittliche Veränderung von 1,9 Punkten auf der QoL-Skala im Vergleich zum Ausgangswert mit einem zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 5% und mit

einer Power von 80% zu entdecken (Annahmen: Standardabweichung = 30 Punkte, r=0,6). Innerhalb der Behandlungsarme sind unter Berücksichtigung der Anzahl der auswertbaren Fragebögen (Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel-Behandlungsarm: 1214, Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin: 233) bei gleichartigen Annahmen folgende Veränderungen im mittleren Punktwert der QoL-Skala zu entdecken: Bevacizumab (Avastin®)/Paclitaxel-Behandlungsarm: 2,2 Punkte; Bevacizumab (Avastin®)/Capecitabin: 5 Punkte.

5.2 Auswahl der Zentren

Durch die große Anzahl von ca. 450 Zentren und die Verteilung der NIS über die gesamte Bundesrepublik ist gewährleistet, dass eine für Deutschland repräsentative Patienten- und Arztauswahl stattfindet.

5.3 Analysenplan

Alle erhobenen Parameter werden deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit

der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Median und dem Maximum dargestellt. Kategoriale Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt.

Alle (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden nach der aktuellsten MedDRA Version codiert und je Patientin gelistet, zusammen mit Informationen zum Beginn, Dauer, der Häufigkeit, Schweregrad, Seriousness-Kriterien, kausalem Zusammenhang mit der Behandlung, sowie Therapie und Ausgang der (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkung. Die erfassten (schwerwiegenden oder nicht schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse werden auf Grundlage des Preferred Terms mit absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. Für die relativen Häufigkeiten werden 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

Dosierung und Applikationsschemata der Behandlung, sowie Modifikationen und Behandlungsabbrüche (mit Gründen) werden deskriptiv ausgewertet. In Abhängigkeit vom Skalenniveau werden die Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten bzw. mit den o.g. Lage- und Streuungsparametern dargestellt.

Die Überlebenszeit und die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung werden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es werden 95%-Konfidenzintervalle für den Median der Zeit bis zum Eintritt der Ereignisse angegeben. Der Effekt möglicher Einfluss- und Störgrößen wird mittels eines Cox Regression-Modells geschätzt.

Veränderungen in den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 zum Ausgangswert werden mit einem t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz untersucht (α=0,05; zweiseitig). Die Formulierung von Hypothesen zu Unterschieden in der Verlaufsentwicklung zwischen den Behandlungsarmen ist aufgrund der unzureichenden Datenbasis nicht möglich.

Die statistischen Analysen zur Beantwortung der Fragestellung dieser NIS sowie Art und Umfang der Datenpräsentation werden detailliert in einem Statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben. Der SAP wird vom verantwortlichen Biometriker entwickelt und vor der statistischen Auswertung finalisiert. Auftraggeber und Biometriker unterzeichnen den SAP gemeinsam.

Für das Projekt sind während des Behandlungszeitraums 3 Interimsanalysen geplant.
Eine weitere Analyse erfolgt nach Beendigung der Behandlungsphase (LPO = last patient out= April 17) und ist für das 4. Quartal 2017 geplant. Die Endanalyse, nach dem letzten Patienten Follow-Up (LPLV = last patient last visit = 4. Quartal 2018), soll im 2. Quartal 2019 erfolgen.

6 BERICHT

Spätestens 6 Monate nach Beendigung der Verlaufsdokumentation 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

7 ADMINISTRATIVES

7.1 Ethische Beratung

Es ist eine Begutachtung der Nichtinterventionellen Studie durch die Ethikkommission des federführenden wissenschaftlichen Leiters vorgesehen. Der federführende wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung und –information seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter kann 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 zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung und –information weitergegeben werden.

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

7.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige

Die vorliegende Erhebung ist eine nichtinterventionelle Studie nach §4 Abs. 23 des AMG und wird genäß §67 Abs. 6 bei der Bundesoberbehörde, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherungen e.V. durch Roche angezeigt. Dabei werden Ort, Zeit und Ziel der nichtinterventionellen Studie angegeben und der Beobachtungsplan beigefügt. Gegenüber den KBV, dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. werden die beteiligten Ärzte namentlich genannt, und eine Kopie des Mustervertrages zwischen Roche und den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen wird den KBV, der PKV und dem GKV-Spitzenverband übermittelt.

Die in §67 Abs. 6 AMG geforderte Angabe der Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen erfolgt zusammen mit der Meldung des Abschlusses der NIS an den KBV, der PKV und an den GKV-Spitzenverband. Roche hat das Einverständnis hierzu von den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen vertraglich eingeholt.

7.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

7.3.1 7.3.1 Monitoring

Das Vorliegen einer von der Patientin unterzeichneten Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Übermittlung pseudonymisierter Daten und ggf. bei Teilnahme an der Fragebogen-gestützten Erhebung der Patientendaten an die iOMEDICO SMO GmbH (gesonderte Erklärung). Um das Bestehen dieser Voraussetzung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der Roche Pharma AG gegebenenfalls Einblick in diese Erklärung nehmen, die ansonsten beim/bei der behandelnden Arzt/Ärztin verbleibt.

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.

7.3.2 7.3.2. Datenmanagement

Die ausgefüllten elektronischen Dokumentationsbögen werden durch die iOMEDICO AG automatisiert auf Vollständigkeit und die Plausibilität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zusätzlich manuell geprüft. Die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden direkt an die Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG durch die teilnehmenden Ärzte / Ärztinnen gemeldet.

Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin verpflichtet sich, auf Anfrage alle benötigten Hintergrundinformationen zu seinen Aufzeichnungen zu liefern. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Irrtümer in der Datenübertragung vermutet werden.

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

Zu Beginn der Nichtinterventionellen Studie wird der erste Fragebogen zur Lebensqualität unter der Therapie von der behandelnden Ärztin / vom behandelnden Arzt direkt an die Patientinnen ausgegeben. Im Verlauf der Nichtinterventionellen Studie werden zur Erhöhung der Rücklaufquote Fragebögen zu den im Beobachtungsplan vorgesehenen Zeitpunkten direkt an die Patientinnen durch die iOMEDICO SMO GmbH versandt. Für den Versand werden die Stammdaten der Patientinnen (Name, Geburtsjahr Telefonnummer, Adresse, Zentrums-ID, einmalig initiale Baseline-Fragebogennummer) benötigt und vom Zentrum bei vorliegender Einverständniserklärung und Einschluss der Patientinnen direkt an die iOMEDICO SMO GmbH gefaxt. Die iOMEDICO SMO GmbH ist ein von der iOMEDICO AG unabhängiges Tochterunternehmen, das in dieser Nichtinterventionellen Studie den Versand der Fragebögen organisiert. Erhält der Mitarbeiter der iOMEDICO SMO GmbH vom Zentrum ein Fax mit den Daten einer an der Beobachtungsstudie und dem Fragebogenprogramm teilnehmenden Patientin, gibt er deren Stammdaten in ein kennwortgeschütztes Fragebogenerfassungs-Programm (Datenbank I) ein. Die erfassten Stammdaten werden in der Datenbank I auf einem separaten Server der iOMEDICO SMO GmbH mit eigener Benutzerverwaltung gespeichert. In der Datenbank I sind die jeweiligen Ausgabeintervalle der verschiedenen Fragebögen hinterlegt, so dass diese rechtzeitig an die Patientin verschickt werden können. Jeder Fragebogen, der verschickt wird, ist mit einer eindeutigen einmaligen Nummer gekennzeichnet. Diese Nummer wird beim Versand des Fragebogens in der Datenbank I gespeichert, so dass eindeutig zuzuordnen ist, welcher Fragebogen zu welchem Erhebungszeitpunkt an welche Patientin verschickt wurde. Die ausgefüllten, pseudonymen Fragebögen werden von der Patientin in einem neutralen Rückumschlag (ohne Absenderdaten) an die iOMEDICO AG gesandt. Zur Kontrolle des Fragebogen-Rücklaufs wird ausschließlich die Fragenbogen-Nummer von der iOMEDICO AG an die iOMEDICO SMO GmbH übermittelt. Die iOMEDICO SMO GmbH erfasst den Fragebogen-Rücklauf in der Datenbank I. Mittels dieser Datenbank I kann also sowohl die Versendung der Fragebögen selbst, als auch die Versendung von Erinnerungsschreiben koordiniert werden. Der Zugriff auf die Patienten-Stammdaten kann nur durch Mitarbeiter der iOMEDICO SMO GmbH erfolgen. Ausschließlich Mitarbeiter der iOMEDICO SMO GmbH sind aufgrund eines Kennwortschutzes auf diese Datenbank (I) zugriffsberechtigt.

Nach Erhalt der von der Patientin ausgefüllten Fragebögen werden diese durch die iOMEDICO AG in eine separate Datenbank II eingelesen. Die Zuordnung der ausgefüllten Fragebögen zu den im eCRF (Datenbank III) erfassten Patientendaten erfolgt folgendermaßen: Aus der Datenbank I wird mittels einer kennwortgeschützten Routine durch die iOMEDICO SMO GmbH eine Tabelle erstellt, die lediglich das Geburtsjahr der Patientin, die Nummer ihrer Fragebögen und die Kennnummer des sie behandelnden Zentrums enthält. Diese Liste mit Geburtsjahr und Zentrumsnummer wird der iOMEDICO AG übermittelt und stellt die Verbindung zu den Patientinnendaten im eCRF (Datenbank III) her, die Nummer ihrer Fragebögen ist die Verbindung zu den erfassten Daten in der Datenbank II. In den seltenen Fällen, in denen in einem Zentrum mehrere Patientinnen mit dem gleichen Geburtsjahr erfasst sind, wird zudem auf die Patientinnennummer, die im eCRF (Datenbank III) vergeben wurde, zurückgegriffen. In einem solchen Sonderfall erfolgt die Abklärung über die iOMEDICO SMO GmbH. Die Stammdaten der Patientinnen werden unmittelbar nach dem Bekanntwerden des Abschlusses der intensiven Dokumentation der Patientin und vollständigem Rücklauf der Fragebögen (bzw. Abbruch der Rücklaufnachverfolgung) in der Datenbank I gelöscht (siehe Abbildung 3).

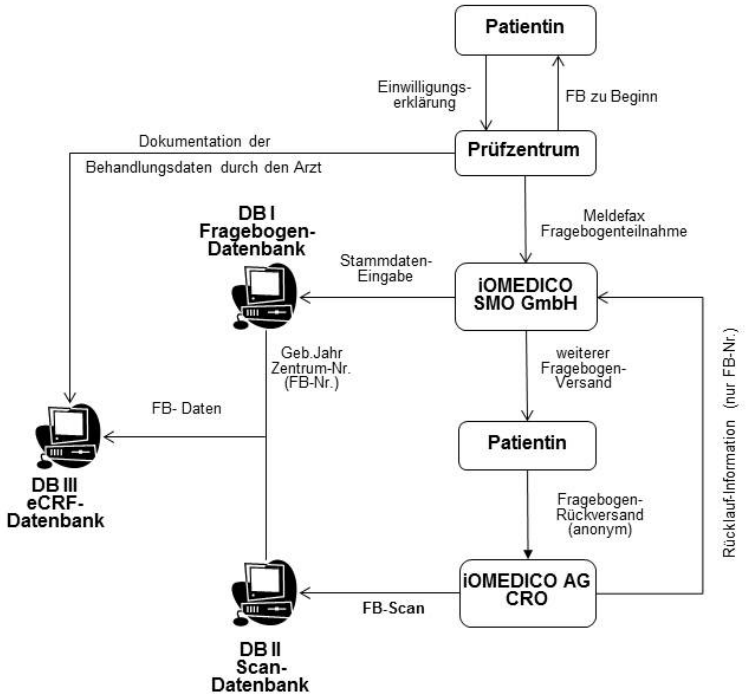

Abbildung 3: Administration der Fragebögen

7.3.3 7.3.3. 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.

7.4 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.

8 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 einer Patientin wir bei zusätzlicher freiwilliger Teilnahme der Patientin an der Befragung zur patientenseitigen Lebensqualität / Therapiezufriedenheit / subjektivem Symptomerleben mit insgesamt 1100 Euro honoriert. Nimmt die Patientin nicht an der Befragung zur patientenseitigen Lebensqualität teil, so reduziert sich dieser Betrag um insgesamt 200 € auf 900 €, da der ärztlicherseits aufzuwendende zeitliche Mehraufwand sich verringert. **Die Honorierung kann nur vorgenommen werden, sofern die *ärztlicherseits* zur Verfügung gestellten Daten im Sinne dieses Beobachtungsplanes auswertbar sind.**

Der Gesamtbetrag für die vollständige Dokumentation der Patientin errechnet sich wie folgt:

a) Dokumentation der im Abschnitt Baseline zu dokumentierenden Daten in der Arztpraxis/Klinik/Ambulanz: 100 € (geschätzter Aufwand für die Dokumentation ca. 2 Stunden (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz)

b) pro Monat intensiver Therapie-Dokumentation (bis zu 12 Monate): 50 € (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 30 Minuten)

c) Die Dokumentation des Abschlusses der intensiven Therapiedokumentation (einmalig am Monat 12 der Intensivdokumentation oder bei vorzeitigem Ende der Avastin-haltigen Therapie) wird mit 50 € vergütet (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 30 Minuten).

d) Die Dokumentation des weiteren Verlaufs nach Abschluss der Avastin-haltigen Therapie wird je Dokumentation (bis zu drei Dokumentationen in halbjährlichen Abständen) mit 50 € vergütet (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 30 Minuten).

e) Nimmt die Patientin an den Fragebogen-Befragungen während der Intensivdokumentation teil, so wird der hierdurch entstehende ärztliche Mehraufwand zusätzlich mit bis zu 200 € vergütet:

- Dabei erhält der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin für die Information und der Beratung zur hierfür nötigen Einwilligung der Patientin den Betrag von 100 € (geschätzter Aufwand für die Mehrleistung in der Patientinnenbetreuung ca. 1 Stunden (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz). Dabei ist Vorraussetzung, dass das Meldefax zur Fragebogen-Befragungsteilnahme für die Patientin zeitnah innerhalb von 10 Werktagen bei der iOMEDICO SMO nach Ausgabe des „Baseline“-Lebensqualitätsfragebogens eingeht. Der Arzt / die Ärztin dokumentiert dies durch entsprechende aussagekräftige Faxsendeberichte und legt es in der Patientinnendokumentation ab.
- Bei voraussichtlichem Erhalt des ersten Fragebogenpaketes zur Woche 9 durch die Patientin entsteht ein zusätzlicher Nachbetreuungsaufwand in der Patientinnenbetreuung, der mit weiteren 100 € vergütet wird (geschätzter Aufwand für die Mehrleistung in der Patientinnenbetreuung ca. 1 Stunden (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz). Durch die Staffelung soll die adäquate Unterstützung der Patientin bei diesem Konzept durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin sichergestellt werden

Eine unvollständige Patientendokumentation seitens des Arztes / der Ärztin im eCRF wird nicht vergütet.

9 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan (Version 5.1 vom 13. Mai 2015) 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.

	Datum	**Unterschrift**
Medical Manager/in Roche Pharma AG	_____	_____ [redacted]
Study Program Manager/in Roche Pharma AG	_____	_____ [redacted]
Arzneimittelsicherheit Roche Pharma AG	_____	_____ [redacted]
Biometriker/in Roche Pharma AG	_____	_____ [redacted]

Projektleiter/in

iOMEDICO AG

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

10 LITERATUR

EPAR (Europäischer Öffentlicher Untersuchungsbericht zu Avastin, Zulassung bei metastasiertem Brustkrebs mit Paclitaxel). http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-AR-H-582-II-08.pdf

Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Carrick S.et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003372.

Ghersi D et al., A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2005 Aug 8;93(3):293-301.

Ghersi D. et al.,Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003366.

Piccart-Gebhart MJ et al., Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1980-6.

Stockler, M et al., A randomized trial of capecitabine (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). JCO (2007) Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 1031

Kaufmann, M et al., MoniCa: A multicenter phase II study to determine the efficacy of capecitabine as first line monochemotherapy in patients with HER2 negative, medium-risk, metastatic breast cancer (GBG39). European Journal of Cancer Supplements Volume 7, Issue 2, Sep 2009, Page 260

Bergers G et al. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nature Reviews; Vol. 3, No 6:401-410 (2003)

Aktuelle Fachinformation.

Avastin Investigator Brochure. 18. Ausgabe, Dezember 2010

Greil et al., Quality of Life (QoL) among patients (pts) with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): results from the phase III AVADO study of first-line bevacizumab (bv) plus docetaxel (d) versus d plus placebo (pl). Annals of Oncology, Vol. 19, Supplement 8, Sept. 2008

Miller, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer.NEJM 357:2666-76 (2007)

Gray R et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27: 4966–4972 (2009)

Foerster F et al. First-Line bevacizumab plus paclitaxel combination therapy : Safety Findings from a multicenter german non-interventional study in patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Suppl. 7 (2) 283: Abstract 5074 (2009)

Geberth M et al. efficacy and safety of first-line bevacizumab vombined with paclitaxel according to age: Subpopulation analysis of a large, multicenter, non-interventional study in patients with Her2-negative metastatic breast cancer. Cancer Res 69: Abstract 6085 (2009)

Miller et al., Randomized Ph III Trial of Capecitabine Compared with Bevacizumab plus Capecitabine in Patients with previously treated Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol; 23; 4; 792 – 799 (2005)

D. Miles, et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO, J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA1011)

D. Miles et al., Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol Jul 10 ; 28(20):3239-47 (2010)

Cobleigh et al. A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Bevacizumab in Previously Treated Metastatic Breast Cancer. Semin Oncol 2003 Oct; 30(5 Suppl 16):117-24

Smith et al., Primary analysis of study MO19391, an open-label safety study of bevacizumab (B) plus taxane-based therapy as 1st-line treatment of patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). Cancer Res 69: 4118 (2008)

Smith IE et al., First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer : safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients. Ann Oncol. Sep 5 Epub ahead of print.

Cortes et al., Safety of surgery in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) treated with docetaxel (D) plus bevacizumab (BV) or placebo (PL) in the AVADO phase III study. Cancer Research Feb 19, 2009 69:1030

Wardley et al., Effect of anticoagulation therapy on bleeding and thromboembolic events (TEs) in the AVADO phase III study of docetaxel (D) bevacizumab (BV) in inoperable locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). Cancer Research Feb 19, 2009 69:1035

O´Shaugnessy J et al., Comparison of Subgroup Analyses of PFS from Three Phase III Studies of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer.Cancer Res 69: Abstract 207 (2009)

Brufsky A. et al., RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Cancer Res 69: 42 (2009)

Dirix et al., Safety of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) who developed brain metastases during the AVADO phase III study. Cancer Research Feb 19, 2009 69:4116

Robert N et al., RIBBON-1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy with or without Bevacizumab for First-Line Treatment of HER2-Negative Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer (2009)J Clin Oncol 27: 15S, Suppl Abstract 1005

11 ANLAGEN

11.1 Patienteninformation und -einverständniserklärung **I**

11.2 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German) **II**

11.3 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German) **III**

11.4 Patienten-Fragebögen **IV**

11.4.1 Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, deutschsprachig) V

11.4.2 Fragebogen zur Patientenbewertung der Therapie VI

11.4.3 Fragebogen zur subjektiven Bewertung des Symptomerlebens von (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen VII

11.1 Patienteninformation und -einverständniserklärung

11.2 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German)

(Meldeformular Nichtinterventionelle Studie)

11.3 German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German)

11.4 Patienten-Fragebögen

11.4.1 Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, deutschsprachig)

11.4.2 Fragebogen zur Patientinnenbewertung der Therapie

11.4.3 Fragebogen zur subjektiven Bewertung des Symptomerlebens von (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen