

NICHTINTERVENTIONELLE STUDIE

RoActemra[®] (Tocilizumab)

ICHIBAN - A prospective, non-interventional multi-center observational study to evaluate the long-term effectiveness and safety of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in daily practice



Roche Pharma AG
Grenzach-Wyhlen



Chugai Pharma Marketing Ltd.
Frankfurt am Main

Beobachtungsplan (ML22928)

Version 2.0 vom 14. Mai 2014

inklusive Amendment Nr. 4

INHALTSVERZEICHNIS

0	RATIONALE FÜR DIE ÄNDERUNGEN	4
1	KONTAKT.....	5
2	LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	8
3	ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS	10
4	ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE	12
4.1	Hintergrund.....	12
4.2	Formulierung der Fragestellung	13
4.3	Begründung der Methodenwahl	13
5	SELEKTIONSKRITERIEN.....	14
5.1	Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen	14
5.2	Beschreibung des Patientenzugangs	14
5.3	Kriterien zur Auswahl der Patienten	14
6	DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE	15
6.1	Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie	15
6.2	Ablauf	15
7	BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION	15
7.1	Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens	15
7.2	Erhebungsvariablen.....	16
7.3	Einfluss- und Störgrößen.....	18
7.4	Unerwünschte Ereignisse.....	18
7.4.1	Unerwünschte Ereignisse	18
7.4.2	Im beschleunigten Verfahren zu meldende Ereignisse	19
7.4.3	Schwangerschaften "Clinical Trial Pregnancy Reporting Form"	21
8	BIOMETRISCHE ASPEKTE.....	21
8.1	Anzahl der Patienten/Patientinnen	21
8.2	Auswahl der Zentren	22
8.3	Analyseplan	22
9	BERICHT	22
10	ADMINISTRATIVES	22
10.1	Ethische Beratung	22
10.2	Rechtliche Grundlagen und Anzeige	23
10.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	23
10.3.1	Monitoring	23
10.3.2	Datenmanagement	23
10.3.3	Archivierung.....	23
10.4	Öffentliches Studienregister und Publikation.....	24
11	ERSTATTUNG UND HONORIERUNG	24
12	UNTERSCHRIFTEN	25
13	LITERATUR.....	26

14	ANHÄNGE	27
14.1	Patienteninformation und –einverständniserklärung (Version 1.0).....	27
14.2	SAE-Meldeformular: German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German).....	27
14.3	Schwangerschaftsmeldeformular: German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German).....	27

0 RATIONALE FÜR DIE ÄNDERUNGEN

Rationale:

Mit dem vorliegenden Amendment zum Beobachtungsplan, bedingt durch eine Veränderung des Marktfeldes, werden folgende Punkte geändert bzw. ergänzt:

- Änderungen der Kontaktdaten
- Schreibfehler
- Anpassung an aktuelle rechtliche Gegebenheiten
- Korrektur der Erhebungsvariablen
- Ergänzung der verwendeten Abkürzungen
- Reduktion der Fallzahl bedingt durch eine Anpassung der statistischen und medizinischen Rationale
- Anpassung Rechtlicher Grundlagen und Anzeigen

Änderungen:

Folgende Kapitel des Beobachtungsplans wurden geändert bzw. ergänzt:

- 1 Kontakt
- 2 Liste der verwendeten Abkürzungen
- 3 Zusammenfassung/Synopse
- 5.3 Kriterien zur Auswahl der Patienten
- 6.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie
- 6.2 Ablauf
- 7.1 Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens
- 7.2 Erhebungsvariablen
- 7.4 Unerwünschte Ereignisse
- 7.4.1 Unerwünschte Ereignisse
- 7.4.2 Im beschleunigten Verfahren zu meldende Ereignisse
- 7.4.3 Schwangerschaften „Clinical Trial Pregnancy Reporting Form“
- 8.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen
- 8.2 Auswahl der Zentren
- 9 Bericht
- 10.1 Ethische Beratung
- 10.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige
- 10.3.1 Monitoring
- 10.3.2 Datenmanagement
- 11 Erstattung und Honorierung
- 12 Unterschriften

1 KONTAKT

Per eCRF:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die im beschleunigten Verfahren berichtet werden müssen, sind vom Arzt innerhalb von 24h nach Bekanntwerden in der UE-Dokumentation des eCRF zu erfassen und (automatisch) an die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG zu melden (siehe Kapitel 7.4.2).

Eine Schwangerschaft muss innerhalb von 24 h dokumentiert und per E-Mail (oder per Fax) unter Verwendung des Pregnancy Report Form (Anhang 14.3) in Englisch an die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG gemeldet werden (s. u. Papierverfahren).

Hinweis:

Im Regelfall sind beschleunigt zu berichtende Ereignisse über den eCRF zu melden. Auf das unten beschriebene Papierverfahren ist nur dann zurückzugreifen, wenn eine Schwangerschaft zu berichten ist oder eine fristgerechte Meldung (also innerhalb von 24 h nach Bekanntwerden) über den eCRF nicht möglich ist z. B. wegen technischer Probleme.

Per Papierverfahren:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die im beschleunigten Verfahren berichtet werden müssen (siehe Kapitel 7.4.2), oder eine Schwangerschaft müssen innerhalb von 24 h nach Bekanntwerden per E-Mail (oder per Fax) an Roche gemeldet werden. Dazu ist das jeweils zutreffende der beiden folgenden Formulare zu verwenden (siehe Anhang 14.2 und 14.3):

- SAE-Meldeformular: German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German)
- Schwangerschaftsmeldeformular: German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German)

Die dazu benötigte E-Mailadresse oder Fax-Nummer ist dem Eintrag „Arzneimittelsicherheit, Roche-Grenzach“ der folgenden Auflistung zu entnehmen:

Arzneimittelsicherheit, Roche Grenzach:

Adresse:

[REDACTED]

[REDACTED]

Bei Fragen zur Durchführung der Nichtinterventionellen Studie:

CRO-Projektleiter/in

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Medical Manager
Chugai Pharma Marketing Ltd.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Study Program Manager/in, Roche
Grenzach**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wissenschaftlicher Leiter

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wissenschaftlicher Leiter

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit, Abteilung der Roche Pharma AG
Berufliche Exposition	Dies bezieht sich auf die beruflich bedingte Exposition gegenüber einem Humanarzneimittel. (engl. Occupational exposure)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BW	Body weight / Körpergewicht
CCP	cyklische citrullinierte Peptid
CRO	Contract Research Organisation
CRP	C-reactives Protein
DAS	Disease Activity Score
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug: langfristig wirksame Antirheumatika
DMARD-IR	DMARD-inadäquates Ansprechen (DMARD-Versagen)
DVP	Datensvalidierungsplan
eCRF	elektronischer Dokumentationsbogen
HAQ	Health Assessment Questionnaire
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
EULAR	European League against Rheumatism-Score
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
IL-6	Interleukin-6
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Medikationsfehler	Medikationsfehler sowie potentielle 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 könnten, während das Medikament unter der Kontrolle der Gesundheitsfachperson, des Patienten oder des Konsumenten steht (engl. Medication error)
Missbrauch	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)
MTX	Methotrexat
NIS	Nichtinterventionelle Studie
RA	Rheumatoide Arthritis
SUE/SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event, SAE)
TCZ	Tocilizumab
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UE/AE	Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event, AE)
UEBI/AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Event of Special Interest)
Überdosierung	Bei einer Überdosierung handelt es sich um die Verabreichung einer Dosis eines Arzneimittels (Einmalgabe oder kumulative Dosis), die über der maximal empfohle-

	nen Dosis gemäß der im Rahmen der Zulassung genehmigten Produktinformation liegt (engl. Overdose)
Fehlgebrauch	Dies bezieht sich auf Situationen, bei denen die Anwendung des Arzneimittels absichtlich und unsachgemäß und nicht entsprechend der verschriebenen oder genehmigten Dosierung, Aufnahmewegs und/oder Indikation(en) oder innerhalb des rechtlichen Versorgungsrahmens (z.B. ohne Verschreibung bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln) erfolgt. (engl. Misuse)
VAS	Visual Analogue Scale

3 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

CTMS No.:	ML22928
Title:	ICHIBAN - A prospective, non-interventional multi-center observational study to evaluate the long-term effectiveness and safety of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in daily practice
Version and Date:	Version 2.0 vom 14.05.2014 (inkl. Amendment Nr. 4)
Sponsor:	Chugai Pharma Marketing Ltd., 60528 Frankfurt am Main Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen
Objectives:	Effectiveness of therapy with Tocilizumab (TCZ) in daily practice according to label; focus on clinical response for a follow up of 2 years. In case of an inadequate response to TCZ (TZC-IR) or discontinuation of TCZ due to other reasons (e.g. safety, clinical remission), the new RA treatment (so called "switch") or de-escalation treatment should also be documented until the end of observational time (2 years) irrespective of selected therapy and date; focus on clinical effectiveness. Safety of therapy with Tocilizumab in daily practice
Selected patient population:	Adult patients with moderate to severe rheumatoid arthritis
Planned number of patients:	3400 patients Background assumption 25% therapy switch off TCZ
Selected physician population:	Physicians in hospitals and offices. Specialists in rheumatology and/or physicians working in rheumatology centers.
Planned number of centers:	360 physicians or centers, resp.
Selection criteria:	Patients: <ul style="list-style-type: none">- Adults ([≥] 18 years)- According to the non-interventional character of this study:<ul style="list-style-type: none">§ The decision on prescription of TCZ has to be made before inclusion into ICHIBAN.§ Therapy has to be carried out according to label, especially with regard to indication, contraindications, precautions (exclusion criteria) and concomitant medication.§ Maximum of 1 year TCZ therapy previous to NIS entry Physicians: The study will be proposed to rheumatologists working in private practice or in rheumatology centers. Inclusion of all regional centers of rheumatology is needed to ensure representative insight.
Main parameters of interest:	Primary parameter of interest is clinical Remission defined by

Disease Activity Score DAS28 of < 2.6 . Secondary parameters are type and number of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), clinical effectiveness and safety of possible other RA therapies in case of an inadequate response to TCZ (TZC-IR). Further parameters of interest are low disease activity ($\text{DAS28} \leq 3.2 = \text{LDAS}$), EULAR good/moderate response, systemic parameters such as CRP and other serological parameters, physical function (HAQ/FFbH,) and working productivity.

Procedures:

The diagnosis of RA and decision for therapy with TCZ has to be reached prior to inclusion into ICHIBAN. Subjects have to be informed about collecting data and every subject has to sign the informed consent. The subjects will be followed over an observation period of up to 2 years after the initial infusion. Every observation period consists of 10 documentations planned in week 0, 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76, 88 and 104. During baseline documentation, demographics, anamnesis including preceding therapy and patient status is documented. Following documentation consists of clinical response, safety, Quality of Life and working productivity. Reasons for changing therapy can be given at each documentation. In case of an inadequate response to TCZ (TZC-IR) or discontinuation of TCZ, the new RA treatment should also be documented until the end of the observational time (2 years) irrespective of selected therapy and point of time.

Statistical considerations:

For an assumed remission rate of 50% a sample size of 3,400 patients will result in a two-sided 95%-confidence interval with a width of 3.4% (precision: $\pm 1.7\%$).

Based on the observed proportion of patients treated with TCZ as a monotherapy and in combination with MTX in the interim analysis it is assumed that the remission rates can be estimated with a precision of $\pm 2.5\%$ (5% width for the two-sided 95% confidence interval) for both subgroups, respectively.

Moreover, the sample size is supposed to be sufficient for additional meaningful subgroup analyses, e.g. by rheumatoid factor and follow-up treatment with the most common biologics.

The study will be analyzed in a descriptive manner.

Duration:

Recruitment: Q1 2010 - Q3 2014

Observational time per course: 2 years

Overall duration of study: 6.5 years

4 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

4.1 Hintergrund

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, in Schüben verlaufende, entzündliche Erkrankung, die vorzugsweise die Gelenke betrifft. In schwereren Fällen können auch Augen, Lungen oder Blutgefäße sowie andere Organe betroffen sein. Die RA kann, wenn sie wichtige Organsysteme beeinträchtigt, auch die Lebenserwartung verkürzen. Darüber hinaus kann sie zu chronischen Schmerzen, zunehmender Gelenkdestruktion und daraus resultierenden Behinderungen in Berufsleben und bei Alltagsaktivitäten führen. Nach zehn Jahren sind weniger als 50% der Patienten noch in der Lage, einer Arbeit oder ihren gewohnten Alltagsaktivitäten nachzugehen.

Die Prävalenz in Deutschland beträgt etwa 1%, und die RA ist damit die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung überhaupt. Frauen sind 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer.

Die Pathogenese der RA ist noch nicht in allen Einzelheiten vollständig aufgeklärt. Inadäquate autoimmunreaktive Prozesse liegen der RA zugrunde, die über komplexe Kaskaden durch Zytokine als pathogenetisch wichtige Mediatoren aktiviert werden und u.a. zu einer Schädigung der Synovialis führen.

Interleukin-6 (IL-6), das über einen membranständigen oder löslichen Rezeptor seine Wirkung an den Zielzellen entfaltet, wird hierbei als ein Schlüsselzytokin betrachtet. Die Konzentration von IL-6 korreliert mit der Krankheitsaktivität und stellt einen prognostischen Marker für das klinische Outcome dar.

Als proinflammatorisch wirksames Zytokin stimuliert es u.a. die Synthese und Sekretion von Akute-Phase-Proteinen, wie das C-reaktive Protein in der Leber.

Neben den lokalen artikulären Effekten spielt Interleukin-6 auch eine entscheidende Rolle bei den systemischen Effekten der RA wie Fatigue, Anämie, Depression, Osteoporose und kardiovaskulären Komplikationen.

RoActemra[®] (Tocilizumab) ist der erste humanisierte monoklonale Anti-Interleukin-6 Rezeptor Antikörper, der sowohl den membranständigen als auch den löslichen IL-6 Rezeptor inhibiert. Er ist in Japan seit 2005 zur Therapie des M. Castleman und seit April 2008 zur Therapie der RA und der schweren juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) zugelassen.

In einem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm, bestehend aus fünf internationalen Phase-III-Studien an insgesamt über 4000 Patienten, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra[®] bewiesen. Alle fünf Studien haben ihren primären Endpunkt erreicht.

Insgesamt lässt sich an diesen Daten ablesen, dass die Therapie mit RoActemra[®] bei RA-Patienten zu einer statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Verbesserung der Krankheitsaktivität und der körperlichen Funktion führt sowie strukturelle Gelenkschäden verhindern kann. Zusätzlich werden die begleitenden systemischen Effekte der RA verbessert, so dass die Lebensqualität der Patienten erhöht werden kann.

RoActemra[®] ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor-(TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra[®] kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder die Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra[®] wird entsprechend der Fachinformation angewendet. Die in der Fachinformation von RoActemra[®] genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen sowie die Hinweise zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sind zu beachten. Die Fachinformation von RoActemra[®] ist Bestandteil dieses Beobachtungsplanes.

4.2 Formulierung der Fragestellung

Prospektive, randomisierte klinische Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra[®] bei der RA in streng definierten Patientenkollektiven unter Beweis gestellt. Am 16. Januar 2009 wurde daraufhin RoActemra[®] von der Europäischen Kommission die Zulassung zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis erteilt.

Mit der hier vorliegenden Nichtinterventionellen Studie (NIS) soll erstmals über eine Beobachtungszeit von zwei Jahren, das klinische Ansprechen sowie die Therapiesicherheit einer unter Routinebedingungen entsprechend der Zulassung durchgeführten RoActemra[®] Therapie bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis erfasst und dokumentiert werden.

Zusätzlich soll im Falle einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der RoActemra[®]-Therapie aus Gründen des therapeutischen Ansprechens oder der Therapiesicherheit, die Folgetherapie (Switch-Therapie genannt) ebenfalls erfasst und dokumentiert werden. Somit werden Therapiesequenzen, beginnend mit RoActemra[®] in den zugelassenen Patientenpopulationen, Patienten nach DMARD-Versagen (DMARD-IR), nach TNF-Blocker-Versagen (TNF-IR) in der Kombinationstherapie oder Monotherapie, über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Jahren dokumentiert.

Patientinnen/Patienten, die bereits vor Einschluss in diese Nichtinterventionelle Studie eine Therapie mit RoActemra[®] begonnen haben, können ebenfalls aufgenommen werden. Diese Vortherapie darf jedoch maximal 1 Jahr vor Einschluss in diese NIS gestartet worden sein.

Insbesondere sollen aus der therapeutischen Routine folgende Faktoren beobachtet werden:

- Klinisches Ansprechen und Ansprechdauer gemessen anhand der relevanten Aktivitätsscores (entsprechend der Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie)
- Inzidenz und Art unerwünschter Ereignisse.
- Körperliche Funktionalität und Arbeitsproduktivität bei Beschäftigten.
- Gründe und Häufigkeit einer Unterbrechung der RoActemra[®] Therapie.
- Gründe und Häufigkeit einer Therapieumstellung von RoActemra[®] auf eine Folgetherapie.
- Klinisches Ansprechen und Therapiesicherheit der Folgetherapie.

4.3 Begründung der Methodenwahl

Diese Prüfung ist in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht nicht-intervenierend. Die Vorgehensweise der beteiligten Ärzte/Ärztinnen wird durch diese Prüfung nicht beeinflusst. Der Arzt/die Ärztin ist völlig frei in seiner/ihrer Entscheidung, welche Patienten/Patientinnen er/sie mit dem in dieser Prüfung beobachteten 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.

Es ist das Ziel dieser NIS zu prüfen, wie der Einsatz von Tocilizumab im therapeutischen Alltag erfolgt und welchen Einfluss die Behandlung mit Tocilizumab auf die Auswahl der Folgetherapie und deren klinisches Ansprechen sowie Therapiesicherheit hat, wenn Tocilizumab abgesetzt werden sollte. Da für die Umsetzung die Routinebedingungen vor Ort eine entscheidende Rolle spielen, ist eine NIS das geeignete Mittel, die benötigten Daten zu ermitteln.

5 SELEKTIONSKRITERIEN

5.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

An der NIS teilnehmen können rheumatologisch tätige Ärzte, die entweder als niedergelassene Ärzte in einer Praxis tätig sind oder Patienten in Rheumazentren und Kliniken behandeln. Diese Ärzte sind in der Diagnose und Therapie der RA erfahren, wie es in der Fachinformation empfohlen wird.

Es ist geplant, etwa 360 Zentren in die Nichtinterventionelle Studie einzubeziehen. Diese Anzahl von Zentren stellt eine repräsentative Stichprobengröße dar.

Die rheumatologisch tätigen Ärzte werden durch den Außendienst der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, und den Außendienst der Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt, rekrutiert. Die Einbeziehung des überregionalen Außendienstes unterstützt den Einschluss von Ärzten aus dem gesamten Bundesgebiet. Dies führt somit zu einer geografisch repräsentativen Datenerhebung.

5.2 Beschreibung des Patientenzugangs

Im Sinne der Fragestellung dieser NIS werden aus der allgemein an rheumatoider Arthritis erkrankten Patientenpopulation diejenigen in die Dokumentation aufgenommen, die nach Beginn der NIS (Februar 2010) im Rahmen der Therapie einer medikamentösen Behandlung bedürfen und bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin die individuelle Entscheidung trifft eine Therapie mit RoActemra[®] durchzuführen, bzw. eine Therapie mit RoActemra[®] bereits begonnen hat.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für 2-20 Patienten/Patientinnen zu dokumentieren, für die er/sie im Zeitraum von 35 Monaten nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, die medikamentösen Behandlung mit RoActemra[®] durchzuführen.

Es können auch Patientinnen/Patienten mit einer bereits eingeleiteten RoActemra[®] Therapie in die NIS eingeschlossen werden. Die Dauer der Vortherapie wird bei der ersten Visite erfasst und die Patientinnen/Patienten in der Auswertung entsprechend separat beurteilt. Die Dauer der Vortherapie darf maximal 1 Jahr betragen.

5.3 Kriterien zur Auswahl der Patienten

Im Rahmen dieser Nichtinterventionelle Studie können nur Behandlungen von Patienten dokumentiert werden, bei denen das/die zu beobachtenden Arzneimittel gemäß der geltenden Zulassung erfolgte. Die Dokumentation von sog. „Off Label Use“ ist somit ausgeschlossen.

Überdies sind bei der Auswahl der Patienten für die Nichtinterventionelle Studie folgende Kriterien zu beachten:

- § Patienten, die bei Therapieinitiierung ³ 18 Jahre alt waren;
- § Patienten, die informiert wurden und ihre Zustimmung zur Teilnahme erteilt haben;
- § Dem Nichtinterventionellen Charakter zugrunde liegend:
 - Die Entscheidung zur Verschreibung von RoActemra[®] muss vor Einschluss in die NIS ICHIBAN erfolgt sein
 - Die Therapie soll nach Fachinformation, gerade im Hinblick auf Indikation, Kontraindikationen, Vorsorgemaßnahmen (Ausschlusskriterien) und Begleitmedikation, erfolgen
 - Maximal 1 Jahr RoActemra[®] Therapie vor Einschluss in die NIS ICHIBAN

6 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

6.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie

Die NIS hat im Februar 2010 begonnen und wird voraussichtlich im Juli 2016 beendet werden. Die individuelle Dauer der Dokumentation eines Patienten/einer Patientin beträgt 104 Wochen.

Die Dauer der Beobachtung ist unabhängig davon, ob die Behandlung inzwischen unterbrochen wurde, weiter geführt wird oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Die Dokumentation des Patienten/der Patientin endet unabhängig von der getroffenen Therapieentscheidung nach Ablauf von 104 Wochen.

Die NIS kann auch auf Wunsch der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen bzw. der Chugai Pharma Marketing Ltd. oder bei ungenügender/m Rekrutierung oder Dokumentationsrücklauf abgebrochen werden.

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

6.2 Ablauf

Die vorliegende NIS 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 Dokumentationsbogen dieser NIS zu dokumentieren.

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

Der Dokumentationsablauf pro Patient/Patientin ist folgender:

- a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt unabhängig von der Studie
- b) Patienteninformation und –einverständniserklärung
- c) Patientenstatus und Angabe zur Behandlung zu Studienbeginn
- d) Verlaufsbeobachtung nach 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76, 88 und 104 Wochen
- e) Verlaufsbeobachtung aller Infusionen des Beobachtungszeitraums in der Infusionsübersicht
- f) In jeder Dokumentation wird abgefragt, ob der Patient mit RoActemra[®] weiter behandelt wird. Falls nein, ist der Grund zu nennen und die Folgetherapie weiter zu dokumentieren
- g) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Die Abschlussdokumentation sollte in der Regel nach Studienbeginn erfolgen.

7 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

7.1 Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens

Erst nach erfolgter Therapieentscheidung durch den behandelnden Arzt erfolgt die Entscheidung zur Teilnahme an der Nichtinterventionellen Studie. Vor Einschluss in die Nichtinterventionelle Studie unterzeichnet der Patient und der teilnehmende Arzt eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang 14.1). Diese verbleibt beim behandelnden Arzt und ist nicht Teil des Dokumentationsbogens.

Alle Daten, die sich auf Patienten beziehen, dürfen Roche oder deren Beauftragten (z. B. CRO) nur pseudonymisiert übermittelt werden. Patientennamen (auch verkürzte Formen z. B. Initialen) dürfen nicht in der Dokumentation, die Roche oder deren Beauftragten zugeleitet werden, genannt werden.

Alle erhobenen Daten werden vom Arzt oder von einer durch ihn autorisierte Person in einen elektronischen Dokumentationsbogen eingetragen. Die notwendige Software bzw. der Zugang zu einer Platt-

form im Internet wird für die Dauer der Nichtinterventionellen Studie zur Verfügung gestellt.

Ein elektronischer Dokumentationsbogen muss für jeden Patienten, der an der Nichtinterventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und vom vertraglich dazu ermächtigten Arzt datiert und elektronisch signiert werden. Dies gilt auch für Patienten, bei denen eine Behandlung begonnen und später auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Alle im Rahmen der Nichtinterventionellen Studie erhobenen Informationen sind vertraulich. Die vertraglich vereinbarten Geheimhaltungspflichten sind zu beachten. Abweichungen von diesen bedürfen der vorherigen schriftlichen Genehmigung durch die Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen.

Da die Dokumentation in einer NIS prospektiv sein soll, ist der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin dazu aufgefordert, möglichst zeitnah für eine Datendokumentation zu sorgen. Die Software zur Datenerfassung in der NIS ist daher so programmiert, dass Datumsangaben, die älter als drei Monate sind, nicht akzeptiert werden.

7.2 Erhebungsvariablen

(a) Eingangsdokumentation (Woche 0):

- Patienteninformation und Einverständniserklärung
- Demographie
- Raucherstatus
- Anamnese zur RA, inklusive aktueller Krankheitsaktivität (DAS 28)
- Klinische Aktivitätsparameter (DAS 28, Patientenurteil und -globales Arzturteil)
- die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten
- Radiologischer Befund (sofern dieser vorliegt)
- Patientenbeurteilung zum Schmerz, zum Gesundheitszustand, zur Erschöpfung/Müdigkeit und zu Schlafstörungen (VAS-Skala)
- Vor- und Begleiterkrankungen
- Vor- und Begleitmedikation
- Vortherapie mit RoActemra[®] von maximal einem Jahr: Die Dauer der Vortherapie und das Ansprechen auf RoActemra[®] inkl. Krankheitsaktivität (DAS28) vor Einschluss in die NIS werden dokumentiert
- Körperliche Funktionalität (HAQ und FFbH)
- Arzturteil und Patientenurteil zur Verträglichkeit (4-Punkt-Skala)
- Arbeitsproduktivität und Erwerbstätigkeit
- Laborwerte zu Therapiebeginn (RF, CCP, BSG, CRP, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Leberwerte (GOT/ASAT, GPT/ALAT, Bilirubin), Nierenwerte (Kreatinin), Lipide (HDL, LDL, Cholesterin, Triglyceride), HbA1c und Blutzucker soweit vorliegend.
- Abfrage zur ersten RoActemra[®] Infusion
- UE / SUE / UEBl, Schwangerschaften
- Abfrage Teilnahme am Rabbit Register

(b) Standardfolgedokumentation (Woche 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76, 88 und 104):

- Körpergewicht
- Klinische Aktivitätsparameter (DAS 28, Patientenurteil und -globales Arzturteil)

- die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten
- Radiologischer Befund zu Woche 52 und 104 (sofern dieser vorliegt)
- Begleiterkrankungen
- Begleitmedikation
- Körperliche Funktionalität (HAQ und FFbH)
- Arbeitsproduktivität
- Erwerbstätigkeit (Woche 24, 52, 76 und 104)
- Arzturteil zur Wirkung und Verträglichkeit (4-Punkt-Skala)
- Patientenurteil zur Wirkung und Verträglichkeit (4-Punkt-Skala)
- Patientenbeurteilung zum Schmerz, zum Gesundheitszustand, zur Erschöpfung/Müdigkeit und zu Schlafstörungen (VAS-Skala)
- Laborwerte (RF, CCP, BSG, CRP, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Leberwerte (GOT/ASAT, GPT/ALAT, Bilirubin), Nierenwerte (Kreatinin), Lipide (HDL, LDL, Cholesterin, Triglyceride), HbA1c und Blutzucker soweit vorliegend.
- Abfrage der RA-Medikation: inkl. Datum und Dosierung der aktuell und vorangegangenen verabreichten Biologika, ggf. Abbruchgrund, Grund für Dosiswechsel und Grund für Abweichung vom in der Fachinfo vorgegebenen Zeitraster
- UE / SUE / UEBl, Schwangerschaften
- Abfrage Teilnahme am Rabbit Register (wenn Teilnahme nicht bereits bei Eingangsdokumentation bestätigt)

Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen werden folgende Daten erhoben:

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

Die Bewertung des Arztes/der Ärztin, ob eine unerwünschtes Ereignis schwerwiegend ist, wird im Dokumentationsbogen festgehalten.

Für die Erfassung von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) werden folgende Daten erhoben:

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

7.3 Einfluss- und Störgrößen

In dieser Nichtinterventionellen Studie obliegt die Auswahl der dokumentierten Patienten keinem Mechanismus, so dass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Da keine vergleichende Auswertung geplant ist, kann dieser aber akzeptiert werden.

Subgruppenanalysen, z.B. Patienten stratifiziert nach Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht, Schwere der Grunderkrankung, Vor- und Begleittherapien oder Regressionsmodelle mit Einschluss dieser Variablen können – falls angemessen - zusätzlich vorgenommen werden und werden im statistischen Analyseplan genauer spezifiziert.

7.4 Unerwünschte Ereignisse

7.4.1 Unerwünschte Ereignisse

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

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

Folgende Ereignisse sind während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapiephase im Dokumentationsbogen zu erfassen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Abnormale Laborwerte mit und ohne assoziiertem unerwünschten Ereignis (Abnormal Laboratory Findings), sofern
 - sie von klinischen Symptomen begleitet werden
 - daraus eine Änderung der Behandlung resultiert (z.B. Dosisanpassung, Behandlungs-

- unterbrechung, Abbruch der Behandlung)
 - sie eine medizinische Intervention erfordern
 - sie vom Arzt/ von der Ärztin als klinisch relevant bewertet werden
- Besondere Situation, d.h. Überdosierung (Overdose), Missbrauch (Abuse), unsachgemäßer Gebrauch (Misuse), absichtlicher oder unabsichtlicher Fehlgebrauch / Medikationsfehler (Medication Error or Near-misses), berufliche Exposition (occupational exposure) mit und ohne assoziiertem unerwünschten Ereignis
- Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination mit und ohne assoziiertem unerwünschten Ereignis (Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP)
- Wechselwirkungen (Drug Interactions)
- Qualitätsmangel / Produktbeanstandungen (Product Quality and/or Technical Complaints) mit und ohne assoziiertem unerwünschten Ereignis
- Ereignisse im Zusammenhang mit Medizinprodukten (Medical Device Safety Reports)
- Arzneimittelfälschung oder Fälschungsverdacht / gefälschte Arzneimittel (Reports Involving Suspect Counterfeit or Counterfeit Drugs (Falsified Medicinal Products))
- Mangelnde Wirksamkeit (Lack of Efficacy, LoE)

Hinweis: Eine Verschlechterung der Grunderkrankung (progression of disease) wird in diesem Studiensetting als Endpunkt erfasst und im Abschlussbericht aufgenommen, sodass keine zusätzliche Dokumentation als unerwünschtes Ereignis erfolgt.

7.4.2 Im beschleunigten Verfahren zu meldende Ereignisse

Gemäß Roche Standard werden in dieser Nichtinterventionellen Studie alle als unerwünschtes Ereignis dokumentierten Einzelfälle innerhalb von 24 h an den Sponsor gemeldet sofern sie folgende Kriterien erfüllen:

- 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 Patienten erheblich beeinträchtigen können. Medizinisch bedeutsam sind unerwünschte Ereignisse auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung ihres Zustandes erfordern, der denen in der Definition „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ entspricht.
- Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination mit und ohne assoziiertem unerwünschten Ereignis (Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP)
- Ereignisse von besonderem Interesse
 - AESI
 - § Infektionen inklusive aller opportunistischen Infektionen und nicht-schwerwiegende Infektionen, welche durch Behandlung mit iv Anti-Infektiva definiert werden.
 - § Myokardinfarkt / Akutes Koronarsyndrom
 - § Gastrointestinale Perforationen und verwandte Ereignisse

- § Maligne Tumore
- § Anaphylaktische Reaktionen / Hypersensitivitätsreaktionen
- § Demyelinisierende Erkrankungen
- § Schlaganfall
- § Blutungsereignisse
- § Hepatische Ereignisse

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

- Qualitätsmängel / Produktbeanstandungen
- Arzneimittelfälschungen / Fälschungsverdacht
- berufliche Exposition (z.B. Nadelstichverletzung des medizinischen Personals)

Bitte verwenden Sie hierfür den beigefügten bilingualen AE-Meldebogen „German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German)“ (siehe Anhang 14.2).

7.4.3 Schwangerschaften "Clinical Trial Pregnancy Reporting Form"

Eine Schwangerschaft (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) wird gemäß Roche Standard während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapiephase im Dokumentationsbogen erfasst. Zusätzlich ist sie vom Arzt innerhalb von 24 h auf dem dafür vorgesehenen Meldeformular "German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German)" (siehe Anhang 14.3) an Roche zu melden (Kontaktformatoren siehe Kapitel 1).

Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) sind immer getrennt von möglicherweise gleichzeitig erkannten unerwünschten Ereignissen / unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu dokumentieren und zu melden, d.h. sie werden nicht im selben Feld oder demselben Bogen dokumentiert. Der Arzt 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.

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

8 BIOMETRISCHE ASPEKTE

8.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen

Aus der Stichprobengröße von 3400 Patienten ergibt sich bei einer angenommenen Responserate (DAS28 Remission) von 50% eine Breite von 3,4% (Präzision: +/- 1,7%) für das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall.

In der aktuellen Interimsanalyse zeigten nach 104 Wochen Beobachtungszeit (N=589) ‚Patientinnen/Patienten mit RoActemra[®] Monotherapie‘ (48,9%) und Patientinnen/Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX‘ (48,1%) vergleichbare Ansprechraten bei DAS28-BSG Remission (<2,6). Basierend auf der in der Zwischenauswertung beobachteten Häufigkeitsverteilung kann zudem die Annahme getroffen werden, dass sich auch die Responseraten für die beiden Subgruppen ‚Patientinnen/Patienten mit RoActemra[®] Monotherapie‘ und ‚Patientinnen/Patienten mit Kombinationstherapie mit MTX‘ jeweils mit einer hohen Präzision (Breite von ca. 5% für das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall) bestimmen lassen. Ein Unterschied von 5% im Erreichen einer DAS28-BSG Remission stellt einen klinisch relevanten Unterschied dar und rechtfertigt so die Präzision von 5%.

Die Patientenzahl sollte weiterhin groß genug sein, dass auch für weitere Subgruppen (z.B. nach Rheumafaktor) und Subsubgruppen sinnvolle Aussagen getroffen werden können. Insbesondere sollten sich auch aussagekräftige Ergebnisse über den Erfolg der gängigsten Biologika (z.B. Rituximab, Abatacept) zur Weiterbehandlung nach TCZ ableiten lassen.

Die Studie wird ausschließlich beschreibend ausgewertet.

Die Auswertung erfolgt generell für die Gesamtpopulation. Ausgewählte Analysen werden zusätzlich noch getrennt für Patientinnen/Patienten mit RoActemra[®] Monotherapie und Kombinationstherapie mit MTX durchgeführt. Diese und weitere Subgruppenanalysen werden vor Beginn der Auswertung detailliert in einem Statistischen Analyseplan festgelegt (s. Abschnitt 8.3).

8.2 Auswahl der Zentren

Die geplante Zahl von 360 einzuschließenden Zentren und ca. 2-20 Patienten pro Zentrum ermöglicht eine repräsentative Datenerhebung. Die Erfahrung aus vorigen Beobachtungsstudien zeigt, dass die geplante Zahl von 2-20 Patienten pro Zentrum realistisch ist. Durch die Einbeziehung des Außendienstes der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, und des Außendienstes der Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt am Main, in die Rekrutierung wird eine ausgeglichene geographische Verteilung der Zentren zusätzlich gewährleistet. Der Außendienst unterstützt im Zuge der Zentrumsauswahl nur bei administrativen Aspekten. Der Einschluss des Zentrums erfolgt basierend auf der Bestätigung der medizinischen Abteilung bei Roche/Chugai.

8.3 Analyseplan

Die Aufnahme von Patientinnen/Patienten mit einer vorherigen RoActemra® Therapie hat auf den Analyseplan keinen Einfluss. Die Auswertung erfolgt für beide Gruppen separat. 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 dargestellt.

Deskriptive Zwischenanalysen sind in Abhängigkeit des Rekrutierungsstatus vorgesehen.

Die ausführliche Beschreibung der Auswertung der Zielparameter und der statistischen Methodik erfolgt in einem separaten statistischen Analyseplan. Dieser wird unter anderem folgende Analysen beschreiben:

- Art und Umfang von Therapie-/Dosisanpassungen
- Veränderung der Krankheitsaktivität
- Häufigkeit und Ursachen für vorzeitigen Therapieabbruch/-Umstellung
- Inzidenz, Art und Verlauf erwarteter und unerwarteter Ereignisse

9 BERICHT

Spätestens 12 Monate nach Beendigung bzw. nach einem vorzeitigen Abbruch der Nicht-interventionellen Studie wird ein schriftlicher Bericht erstellt. Dieser Bericht beinhaltet:

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

10 ADMINISTRATIVES

10.1 Ethische Beratung

Es ist eine Begutachtung der NIS durch die Ethikkommission vorgesehen. Der Wissenschaftliche Leiter Prof. Dr. med. Christof Specker legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteninformation und -Einwilligungserklärung der für ihn zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt/jede teilnehmende Ärztin im Rahmen seiner/ihrer berufsrechtlichen Verpflichtung durch die für ihn/sie zuständigen Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck

darf der Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung weitergegeben werden.

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

10.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige

Die vorliegende Erhebung ist eine Nichtinterventionelle Studie nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und wird gemäß § 67 Abs. 6 AMG bei der Bundesoberbehörde, der kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (dies ist der GKV-Spitzenverband) und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. durch Roche oder Chugai angezeigt. Dabei werden Ort, Zeit und Ziel der Nichtinterventionellen Studie angegeben und der Beobachtungsplan beigefügt. Gegenüber der kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen werden die beteiligten Ärzte namentlich mit Angabe der lebenslangen Arztnummer genannt, und eine Kopie des Mustervertrages zwischen Roche und Chugai und den teilnehmenden Ärzten wird dem KBV, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. übermittelt.

Die in § 67 Abs. 6 AMG geforderte Angabe der Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen erfolgt i.d.R. zusammen mit der Meldung des Abschlusses der NIS an die kassenärztlichen Bundesvereinigung, den Spitzenverband Bund der Krankenkassen und den Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. Letzterem kann die Art und Höhe der an die Ärzte geleisteten Entschädigungen nur allgemein und nicht namentlich mitgeteilt werden, da ihm gegenüber keine Verpflichtung zu namentlichen Nennung der Ärzte besteht (§ 67 Abs. 6 S. 2 AMG).

Roche und Chugai holen das Einverständnis hierzu von den teilnehmenden Ärzten vertraglich ein.

10.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

10.3.1 Monitoring

Das Vorliegen einer vom Patienten/von der Patientin datierten und unterzeichneten Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Übermittlung pseudonymisierter Daten an Roche oder das von Roche beauftragte Forschungsinstitut (CRO). Um das Bestehen dieser Voraussetzung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der Roche Pharma AG/Chugai Pharma Marketing Ltd. 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.

10.3.2 Datenmanagement

Die ausgefüllten elektronischen Dokumentationsbögen werden durch das beauftragte Institut auf Vollständigkeit, Plausibilität und unerwünschte Ereignisse geprüft. 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.

Die Daten werden einmal durch den teilnehmenden Arzt/die teilnehmende Ärztin in einem elektronischen Dokumentationsbogen erfasst und von dort per automatischer Speicherung (bei Seitenwechsel) in einer Datenbank abgelegt. Eventuelle Fragen werden falls nötig per Rückfrage auf elektronischem Wege im eCRF mit dem Arzt/der Ärztin geklärt und von diesem direkt dort beantwortet. Die Klärung der Diskrepanzen wird dokumentiert.

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

10.3.3 Archivierung

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

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

10.4 Öffentliches Studienregister und Publikation

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

11 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der NIS 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 NIS versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Erfassung der routinemäßig erhobenen Daten in dem studienspezifischen eCRF/Datenerhebungsbogen. Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten/einer Patientin wird mit EUR 770,00 honoriert.

Je Umfang der Dokumentation ist folgende anteilige Vergütung vorgesehen:

Eingangsdokumentation (Woche 0): EUR 140,00 €

Folgedokumentationen (ab Woche 4): EUR 70,00 €

Eine Untersuchung gilt als auswertbar und somit honorierbar, wenn die durch den Arzt in den elektronischen Dokumentationsbogen eingegebenen Daten zur Evaluierung der Fragestellungen im Sinne des Beobachtungsplans herangezogen werden können. Sollten einzelne essentielle Datenfelder nicht auswertbar sein, müssen Rückfragen (Queries) gestellt werden. Solange die Queries nicht gelöst worden sind, d.h. die Daten nicht auswertbar sind, kann keine Honorierung vorgenommen werden. Die Berechnung des Honorars erfolgt auf Basis der vorliegenden, dokumentierten Visiten entsprechend anteilig. Der Aufwand ist dem eines ärztlichen Gutachtens gleichzusetzen, welches nach GOÄ multipliziert mit dem Faktor 2,3 vergütet wird.

Für den Fall einer Schulung der online bereitgestellten elektronischen Dokumentationsbögen (eCRF), wird der entstehende zeitliche Mehraufwand dem teilnehmenden Arzt/der teilnehmenden Ärztin mit einem Pauschalbetrag von EUR 150,00 einmalig vergütet.

12 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan (Version 2.0 vom 14. Mai 2014 inklusive Amendment Nr. 4) sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die NIS 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 und Chugai genehmigt werden müssen, vorgenommen werden dürfen.

	Datum	Unterschrift
Medical Manager		
Study Program Manager/in		
Arzneimittelsicherheit		
Biometriker/in		
Wissenschaftlicher Leiter		
Wissenschaftlicher Leiter		

13 LITERATUR

Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:269-281.

Tomoko M et al. Interleukin-6 levels in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis correlated with the infiltration of inflammatory cells in synovial membrane. *Rheumatol Int* 2006; 26:1096–1100.

Plushner, SL. Tocilizumab: An Interleukin-6 Receptor Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* 2008;42:1660-8.

Smolen JS et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617):987-97.

Gomez-Reino JJ et al. The TOWARD trial: significant and rapid reduction in disease activity with tocilizumab in combination with six different DMARDs in patients with RA having inadequately responded to DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl II):194.

G Jones, A Sebba, J Gu, M Lowenstein, A Calvo, J Gomez-Reino, D Siri, M Tomšič, E Alecock, T Woodworth, M Genovese. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published online 17 March 2009. doi:10.1136/ard.2008.105197.

Emery P et al. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre Randomised Placebo Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1497-1498.

Maini RN et al. Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial of the Interleukin-6 Receptor Antagonist, Tocilizumab, in European Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Incomplete Response to Methotrexate *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817–29.

Joel M. Kremer et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate: The LITHE Study. *ACR Scientific Meeting 2008, Late-Breaking Abstracts*, L 14.

Uson J et al. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol*. 1997;24:2069-2075.

14 ANHÄNGE

14.1 Patienteninformation und –einverständniserklärung (Version 1.0)

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

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