

**BEOBACHTUNGSPLAN ML22610**

**NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE**

**MabThera<sup>®</sup> Hämatologie**

**Rituximab in der Therapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie  
„CLL NIS“**

**Beobachtungsplan Version 2.5 vom 05.06.2013 mit  
Amendment Nr. 2 Version 1.4 vom 05.06.2013 zum  
Beobachtungsplan Version 2.0 vom 08.05.2012 mit  
Amendment Nr. 1 Version 1.1 vom 08.05.2012 zum  
Beobachtungsplan ML22610, Version 1.3 vom 28.09.2009**



**Roche Pharma AG**  
Grenzach-Wyhlen

## INHALTSVERZEICHNIS

1	<b>RATIONALE FÜR DAS AMENDMENT NR. 2, VERSION 1.4 VOM 05.06.2013</b> .....	4
2	<b>LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN</b> .....	6
3	<b>ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS</b> .....	8
4	<b>ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE</b> .....	10
4.1	Hintergrund.....	10
4.2	Formulierung der Fragestellung.....	11
4.3	Begründung der Methodenwahl.....	12
5	<b>SELEKTIONSKRITERIEN</b> .....	12
5.1	Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen .....	12
5.2	Beschreibung des Patientenzugangs.....	12
6	<b>DURCHFÜHRUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE</b> .....	13
6.1	Dauer und Vorzeitige Beendigung der nicht-interventionellen Studie.....	13
6.2	Ablauf.....	14
7	<b>BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION</b> .....	14
7.1	Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens.....	14
7.2	Erhebungsvariablen.....	15
7.3	Einfluss- und Störgrößen.....	17
7.4	Unerwünschte Ereignisse .....	17
7.5	Beschleunigtes Meldeverfahren.....	18
7.6	Schwangerschaften .....	19
8	<b>BIOMETRISCHE ASPEKTE</b> .....	19
8.1	Anzahl der Patienten/Patientinnen.....	19
8.2	Auswahl der Zentren .....	20
8.3	Analysenplan .....	20
9	<b>BERICHT</b> .....	21
10	<b>ADMINISTRATIVES</b> .....	21
10.1	Ethische Beratung.....	21
10.2	Rechtliche Grundlagen und Anzeige.....	21
10.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	21
10.3.1	Monitoring.....	21
10.3.2	Datenmanagement .....	22
10.3.3	Archivierung.....	22
10.4	Öffentliches Studienregister und Publikation .....	22
11	<b>ERSTATTUNG UND HONORIERUNG</b> .....	22
12	<b>LITERATUR</b> .....	24
13	<b>UNTERSCHRIFTEN</b> .....	25
14	<b>ANHÄNGE</b> .....	26

<b>14.1</b>	<b>Patienteninformation und –einverständniserklärung.....</b>	<b>26</b>
<b>14.2</b>	<b>German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German).....</b>	<b>26</b>
<b>14.3</b>	<b>German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German).....</b>	<b>26</b>
<b>14.4</b>	<b>Fachinformation MabThera® .....</b>	<b>26</b>
<b>14.5</b>	<b>CTCAE-Kriterien .....</b>	<b>26</b>
<b>14.6</b>	<b>CIRS Skala .....</b>	<b>26</b>

## **1 RATIONALE FÜR DAS AMENDMENT NR. 2, VERSION 1.4 VOM 05.06.2013**

Dieses Amendment dient der Umsetzung der Änderungen im Arzneimittelgesetz aufgrund des 2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften.

Mit dem vorliegenden Amendment zum Beobachtungsplan werden folgende Punkte geändert bzw. ergänzt:

- Kontaktdaten
- Liste der verwendeten Abkürzungen
- Vorgaben zum Safety Reporting
- Meldefristen fürs Safety Reporting
- Anzeige der NIS beim Verband der privaten Krankenversicherung (PKV)
- Änderung des Honorierungsverfahren

## 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 Kapitel 8.5). Zusätzlich muss eine Schwangerschaft innerhalb von 24 h dokumentiert und per E-Mail (oder per Fax) unter Verwendung des Pregnancy Report Form (Anhang 15.3) 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 8.5 den bilingualen AE-Meldebogen „Adverse Event Form“ (siehe Anhang 15.2) und senden diesen innerhalb von 24h per E-Mail (oder per Fax) in Englisch an folgende Adresse:

### **Arzneimittelsicherheit, Roche Grenzach**

Adresse:

Telefon-Nr.:

Fax-Nr.:

Email:

Bei Fragen zur Durchführung der nicht-interventionellen Studie:

### **CRO-Projektleiter/in**

Adresse:

Telefon-Nr.:

Fax-Nr.:

Email:

### **Medical Manager, Roche Grenzach**

Adresse:

Telefon-Nr.:

Fax-Nr.:

Email:

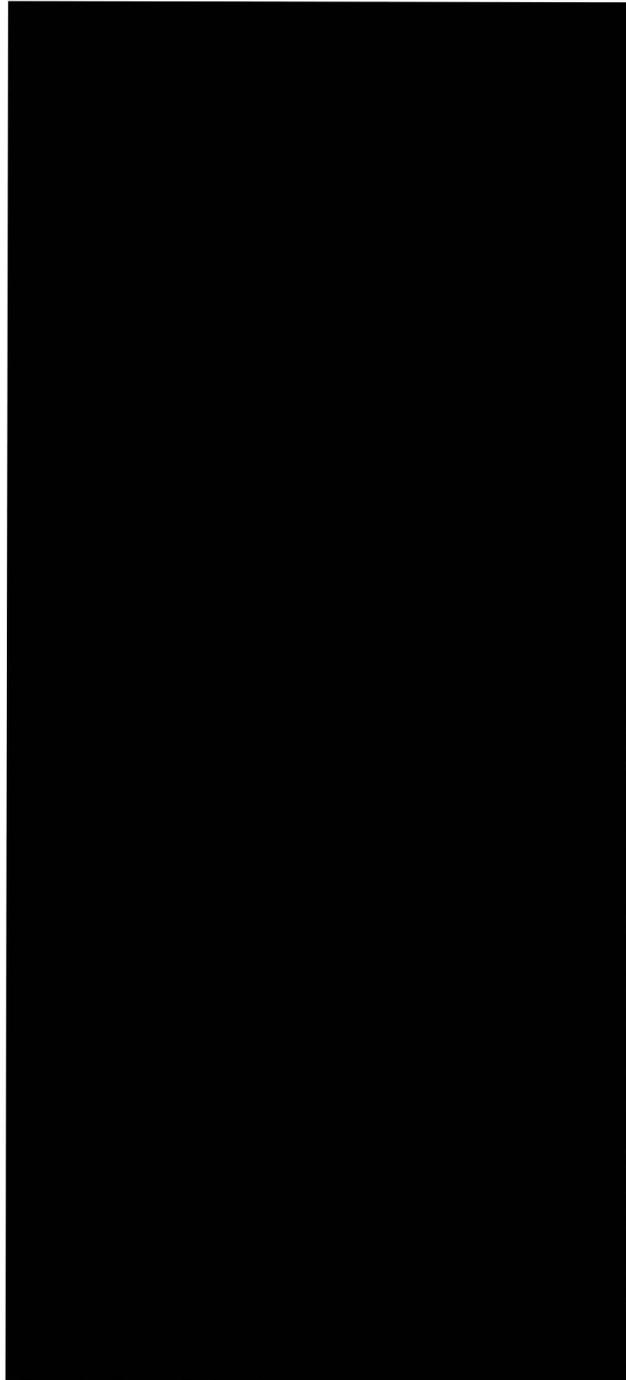
### **Teamleiter Study Program Managment, Roche Grenzach**

Adresse:

Telefon-Nr.:

Fax-Nr.:

Email:



## 2 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)
AESI	Adverse Event of Special Interest (Ereignis von speziellem Interesse)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit
Berufliche Exposition	Dies bezieht sich auf die beruflich bedingte Exposition gegenüber einem Humanarzneimittel (engl. Occupational exposure)
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n
CIRS	Cumulative Illness Rating Score
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Komplettes Ansprechen (engl.: <i>Complete Response; Complete Remission</i> )
CRF	Dokumentationsbogen (engl.: <i>Case Report Form</i> )
CRO	Auftragsforschungsinstitut ( engl.: <i>Clinical Research Organization</i> )
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Elektronischer Dokumentationsbogen (engl.: <i>electronic Case Report Form</i> )
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FC	Fludarabin, Cyclophosphamid
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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	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. Abuse)
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OS	Gesamtüberleben (engl.: <i>Overall Survival</i> )
PC	Pentostatin, Cyclophosphamid?
PCM	Pentostatin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl.: <i>Progression-Free Survival</i> )
PKV	Verband der Privaten Krankenversicherung
nPR	Noduläres partielles Ansprechen (engl.: <i>nodular Partial Response</i> )
PR	Partielles Ansprechen (engl.: <i>Partial Response</i> )

R-FC	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid
SOC	Systemorganklasse (engl.: <i>System Organ Class</i> )
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (engl. Serious Adverse Event, SAE)
UE (AE)	unerwünschtes Ereignis (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)

### 3 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

AIMS No.:	ML22610
Title:	Non-interventional Study on Rituximab in the Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL NIS)
Version and Date:	Version 2.5 vom 05.06.2013
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- To examine therapeutic efficiency of rituximab therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia in daily routine with regard to PFS as primary endpoint</li></ul> <p>Secondary objectives and endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- To examine the composite endpoint PFS concerning ratio progress to death of any cause</li><li>- To record treatment schedules and handling procedures in rituximab therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia in routine care</li><li>- To describe the adverse event profile of rituximab therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia in routine practice and compare with the previously prescribed safety profile</li><li>- To compare all endpoints descriptively in respect of comorbidity status: comorbid patients (CIRS score &gt;6 and/or creatinine clearance &lt;70 ml/min) versus unselected patients</li></ul>
Selected patient population:	Patients with chronic lymphocytic leukemia who are to receive a chemotherapy in combination with rituximab
Planned number of patients:	700 (500 not selected for comorbidities + 200 „Slow Go“ patients)
Selected physician population:	Hospital- or office-based physicians with experience in treating CLL patients
Planned number of centers:	Approximately 120
Selection criteria:	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- age 18 years or older</li><li>- chronic lymphocytic leukemia requiring treatment</li><li>- to receive a chemotherapy in combination with rituximab (decision taken by doctor prior to and independent from inclusion in this non-interventional study)</li><li>- comorbidities according to CIRS score &gt;6 and/or creatinine clearance &lt;70 ml/min</li><li>- informed consent</li><li>- NO ineligibility for rituximab</li></ul> <p>Centers:</p> <p>should have experience in treating CLL patients and will be selected by Roche field force</p>
Main parameters of interest:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Therapeutic efficiency: rate of progression-free survival after 2 years (maximum observation time for an individual patient in this non-interventional study is 24 months, i.e., 6 months regular duration of rituximab therapy plus 18 months follow-up)</li></ul>

- Proportions of “death” and “progress” within the composite endpoint PFS
  - Therapy: treatment schedule and dosage
  - Adverse drug reactions
- Procedures: No specific study-related procedures requested, treatment and documentation according to clinical practice
- Statistical Considerations: Given the questions raised in this non-interventional study, the patient collective was divided into two subpopulations.
- The sample size determination for the subpopulation which was not selected according to comorbidities was based on the following objective: Assuming that (i) the progression-free survival rate is approximately 60% und that (ii) 30% of observations are censored, a two-sided 95% confidence interval of 10.2% (i.e. +/- 5.1%) was reached for the unselected subpopulation with a case number of n= 500 patients.
- The sample size determination for the newly to be recruited subpopulation of “Slow Go” patients was based on the following objective: An asymptotic symmetric two-sided 95% confidence interval for the progression-free survival rate with a length of  $\leq 20\%$  shall be achieved. Assuming that (i) the progression-free survival rate is approximately 50% [5] and that (ii) 30% of observations are censored, a two-sided 95% confidence interval of 16.6% (i.e. +/- 8.3%) was reached for the “Slow Go” subpopulation with a case number of n= 200 patients.
- An interim analysis of the included patients’ characteristics shows a high percentage (40%) of relapsed patients. A similar value is expected for the patient collective of the amendment. Therefore, contrary to the literature, a progression-free survival rate of 40% is assumed resulting in a length of 16.2% (i.e. +/- 8.1%).
- If the above assumptions are valid, these case numbers allow for a distinction of the two subpopulations (see Chapter 1).
- Duration: Recruitment time is 48 months. Regular and maximum observation time for each individual patient is 24 months. Thus, total duration of the study is 72 months.

## 4 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE

### 4.1 Hintergrund

Bei der CLL handelt es sich um die häufigste Form der Leukämie in der westlichen Hemisphäre (30-40 % aller Leukämiepatienten, [9]). Die Gesamtinzidenz der CLL liegt bei ungefähr 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [10], wobei Männer um 30 % häufiger betroffen sind als Frauen [9]. Die CLL tritt hauptsächlich bei älteren Menschen auf: 70-80 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 55 Jahre [10], und am häufigsten wird die Erkrankung zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr diagnostiziert [10]. Der Verlauf der CLL ist in der Regel protrahiert, allerdings sind auch rasch voranschreitende Formen der Erkrankung möglich [10]. Die CLL gilt derzeit mittels Chemo-/Chemoimmuntherapie als unheilbar. Ziel der Behandlung ist daher, die Symptomatik zu kontrollieren und die Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Erkrankung zu verlängern.

Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) ist ein monoklonaler Antikörper, der an das CD20-Antigen auf der Oberfläche von gesunden sowie malignen B-Lymphozyten bindet. Dies bewirkt immunologische Reaktionen mit Lyse und Apoptose der betroffenen Zellen. Stammzellen im Knochenmark (ohne CD20-Antigen) werden dagegen nicht angegriffen. Rituximab wurde 1998 als erster biologischer Wirkstoff in der Hämatologie zur Therapie lymphatischer Erkrankungen zugelassen [11]. Die Wirksamkeit von Rituximab bei der Behandlung der CLL wurde bereits in mehreren Phase-II-Studien aufgezeigt, insbesondere in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie (z.B. Fludarabin, Cyclophosphamid) [12, 13].

In zwei großen randomisierten Phase-III-Studien wurde jeweils die kombinierten Immunochemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (R-FC) mit einer alleinigen Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) zur Behandlung der CLL verglichen.

Die erste war die CLL8-Studie [2] unter Leitung von Prof. Dr. med. Michael Hallek (Universitätsklinikum Köln), bei der 817 Patienten mit unbehandelter CLL eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Überlebensdauer der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung (progression-free survival, PFS). Das mediane PFS betrug in der R-FC Gruppe 51,8 Monate und im FC Arm 32,8 Monate, ein signifikanter Unterschied von 19 Monaten. Auch die Qualität des Ansprechens verbesserte sich deutlich mit dem R-FC Regime: Der Anteil an Patienten mit kompletter Remission (CR) verdoppelte sich nahezu von 22. % bei den Patienten der FC-Gruppe auf 44.5 % bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Rituximab erhielten ( $p < 0,0001$ ). Nach dreijähriger Nachbeobachtung zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten ebenfalls eine Überlegenheit der kombinierten Immunochemotherapie. Die Überlebensrate in der R-FC-Gruppe war mit 87% derjenigen in der FC Gruppe mit 83% signifikant überlegen ( $p = 0,012$ ). Die Verträglichkeit von Rituximab in Kombination mit FC erwies sich in der CLL8-Studie als gut. Im Vergleich zur Chemotherapie allein traten Neutropenien bei Patienten, die mit dem R-FC Regime behandelt wurden, etwas häufiger auf. Die etwas höhere Rate an Neutropenien ging aber nicht mit einer erhöhten Anzahl bakterieller Infektionen einher.

Die zweite Studie war die REACH-Studie [3], in welche insgesamt 552 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL eingeschlossen wurden. In dieser Studie unter Leitung von Prof. Robak (Medizinische Universität Lodz, Polen) war der primäre Endpunkt ebenfalls das progressionsfreie Überleben. Als Ergebnis wurde der Nutzen der Immunochemotherapie mit R-FC auch bei rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten bestätigt. Ähnlich wie in der CLL8-Studie verdoppelte das R-FC Regime den CR-Anteil von 13.0 % (FC) auf 24.3 % (R-FC) beinahe ( $p < 0,001$ ) und verlängerte das mediane PFS signifikant um 10 Monate (30,6 vs. 20,6 Monate). Auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren wie Stadium Binet C, 11q Deletion und unmutiertem IgVH oder Positivbefund für ZAP-70 profitierten in dieser Studie deutlich von der Immunochemotherapie mit R-FC.

Aufgrund der geschilderten bisherigen Studienergebnisse ist das R-FC Regime hinsichtlich CR-Raten, PFS und bei zuvor unbehandelten Patienten zusätzlich hinsichtlich Gesamtüberleben dem FC Protokoll überlegen. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen erwies sich die Immunochemotherapie als eine sichere Therapieoption.

Ergebnisse aus anderen supportiven Studien, bei denen für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter und/oder rezidivierender/refraktärer CLL Rituximab in Kombination mit anderen Chemotherapieregimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt

wurden, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapienutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wengleich mit gering erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität) [11]. Diese Studien unterstützen die Anwendung von Rituximab mit jeder Chemotherapie.

Die Daten von ungefähr 180 Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden, zeigten einen klinischen Nutzen (einschließlich vollständigem Ansprechen) bei erneuter Therapie mit R-Chemo und unterstützen so eine Retherapie mit Rituximab [11, 4, 5].

Die Zulassung von MabThera® in Europa wurde daher im Jahr 2009 auf das Indikationsgebiet der CLL erweitert: MabThera® ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.

Welches Therapieregime für den individuellen Patienten geeignet ist, hängt entsprechend aktueller Leitlinien von der Fitness und dem Ausmaß der Komorbiditäten des Patienten ab [1]. Während für fitte Patienten ausreichend Daten zur Verfügung stehen [2, 3], so ist das weitaus größere Kollektiv älterer Patienten, bei denen Komorbiditäten sehr häufig anzutreffen sind [4], in interventionellen Studien eher unterrepräsentiert. Für eine Immunochemotherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab in Kombination mit einer potentiell gut verträglichen Chemotherapie stehen seit Kurzem erste vielversprechende Phase II Daten bei älteren Patienten zur Verfügung. So konnte bei einer Kombination von Rituximab mit Chlorambucil in der Erstlinientherapie eine Gesamtansprechraten von 82% und in Kombination mit Bendamustin bei zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten eine Gesamtansprechraten von 59% erreicht werden [5, 6]. Dabei betrug das mediane Alter in der Studie von Hillmen et al. 70 Jahre und bei Fischer et al. 67 Jahre, wobei 30% mindestens 70 Jahre und älter waren. Darüber hinaus ergab eine auf dem ASH2011 vorgestellte gepoolte Analyse der CALGB Studien 9011, 9712 und 10101, dass Patienten, die mindestens 70 Jahre alt sind, genauso wie jüngere Patienten von der Hinzugabe von Rituximab zu einer Fludarabin-haltigen-Chemotherapie profitierten (PFS 42 vs. 14 mths.; HR 0,5; 95%CI 0,3-0,9).

Ein erster Read-out der vorliegenden nicht-interventionellen Studie hat ergeben, dass 73,4% des beobachteten Patientenkollektivs  $\geq 65$  Jahre und 53,1%  $\geq 70$  Jahre ist. Zur Beurteilung des funktionalen Status wurde der ECOG Performance Status bzw. Karnofsky Index herangezogen. Dabei zeigte sich, dass annähernd alle Patienten in einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand waren. Das Ausmaß der Begleiterkrankungen wurde jedoch nicht im Beobachtungsbogen dokumentiert. Das in letzter Zeit häufig herangezogene Bewertungskriterium für Komorbiditäten ist die CIRS-G Skala (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), die von dem funktionellen Status unabhängig sein kann und in der Praxis zusätzlich zu diesem erhoben wird [7, 8].

Mit dieser nicht-interventionellen Studie soll überprüft werden, ob sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung der CLL unter Alltagsbedingungen in der ärztlichen Routine bestätigt, und es sollen die Anwendungsmodalitäten erfasst werden. Die Auswertung soll dabei in Subgruppen nach gemischtem Komorbiditätsstatus und dem Status "Slow Go" erfolgen. Im Gegensatz zu (auch aktuell laufenden) klinischen Prüfungen zu Rituximab in der CLL, werden in diese NIS Patienten aus der klinischen Versorgungspraxis eingeschlossen.

## 4.2 Formulierung der Fragestellung

Ziel der nicht-interventionellen Studie ist die Erfassung und Dokumentation von Daten zur therapeutischen Effizienz, zu den Anwendungsmodalitäten und zur Verträglichkeit beim Einsatz von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie in der Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie in der klinischen Routine. Die Auswertung erfolgt in Subgruppen nach Komorbiditätsstatus (unselektiert versus CIRS  $>6$  und/oder Kreatinin-Clearance  $<70$  ml/min). Es wird ein deskriptiver Vergleich zwischen beiden Subgruppen vorgenommen. Insbesondere werden folgende Fragestellungen spezifiziert:

- Therapeutische Effizienz: Untersuchung der therapeutischen Effizienz von Rituximab in der Routineversorgung. Primärer Endpunkt ist die Rate an progressionsfreiem Überleben nach 2 Jahren. Lassen sich die in den kontrollierten Studien beobachteten Therapieergebnisse im Rahmen der Routineversorgung reproduzieren? Wie unterscheiden sich in Bezug auf den Endpunkt PFS die Anteile der Ereignisse Progress und Tod zwischen den beiden Subgruppen?

- **Anwendungsmodalitäten:** Welche Chemotherapie wird in Kombination mit Rituximab eingesetzt? Welche Applikationsschemata kommen in der Versorgungspraxis tatsächlich zum Einsatz? Wie unterscheiden sich die eingesetzten Therapieschemata zwischen den beiden Subgruppen. Dabei erfolgt eine Einteilung der Therapieschemata in R-FC, R-Bendamustin, R-Chlorambucil sowie R-andere.  
Wie wurde in vorangegangenen Behandlungslinien therapiert? Wurde Rituximab bereits zuvor gegeben und hat dies eine Auswirkung auf den Behandlungserfolg? Anhand welcher Kriterien wurde die aktuelle Behandlungsbedürftigkeit festgestellt?
- **Verträglichkeit:** Sind die berichteten Nebenwirkungen der Therapie mit Rituximab in der klinischen Praxis in Art, Frequenz und Schweregrad vergleichbar mit dem bisher beschriebenen Nebenwirkungsprofil? Unterscheiden sich die Nebenwirkungsprofile zwischen den beiden Subgruppen?

Mit der Durchführung der nicht-interventionellen Studie ist keine Intervention (z.B. hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieregimes, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz) während oder nach der Behandlung verbunden.

#### 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 nicht-interventionellen Studie ergibt sich zwingend aus dem Untersuchungsgegenstand, wissenschaftliche Daten zu erheben, die möglichst die klinische Routine widerspiegeln.

### 5 SELEKTIONSKRITERIEN

#### 5.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

Die nicht-interventionelle Studie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden, die regelmäßig Patienten mit CLL behandeln.

An solchen Institutionen wird die überwiegende Mehrheit aller CLL-Patienten behandelt. Daher gewährleistet diese Auswahl ein repräsentatives Ergebnis.

Es ist geplant, etwa 120 Zentren in die NIS einzubeziehen.

Die Zentren werden durch den Außendienst der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, rekrutiert.

#### 5.2 Beschreibung des Patientenzugangs

In diese nicht-interventionelle Studie werden aus der allgemein an CLL erkrankten Patientenpopulation diejenigen 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 Rituximab durchzuführen.

Die Patienten müssen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Behandlungsbedürftige CLL
- Unabhängig von dieser nicht-interventionellen Studie getroffene Entscheidung des behandelnden

Arztes, die Patientin/den Patienten mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zu behandeln

- Vorliegen der unterschriebenen Patienteninformation und –inverständniserklärung
- Rituximab ist nicht kontraindiziert

Es wurden bereits ca. 500 Patienten, die diesen Kriterien entsprechen, in die nicht-interventionelle Studie aufgenommen. Im Sinne der nun erweiterten Fragestellung, sollen die neu aufzunehmenden 200 Patienten zusätzlich folgendes Einschlusskriterium erfüllen:

- Slow Go Status (CIRS >6 und/oder Kreatinin-Clearance <70 ml/min)

Der Einschluss einer Patientin/ eines Patienten in die NIS erfolgt nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin, die Patientin/den Patienten mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zu behandeln, jedoch vor Beginn der Chemoimmuntherapie.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für eine vertraglich zu vereinbarenden Anzahl Patientinnen/Patienten (im Durchschnitt 5 Patientinnen/Patienten pro Zentrum, maximal 10 Patientinnen/Patienten pro Zentrum) zu dokumentieren, für die er/sie im Zeitraum von November 2009 bis November 2013, nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen, aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, die medikamentöse Behandlung mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie durchzuführen.

## **6 DURCHFÜHRUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE**

### **6.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der nicht-interventionellen Studie**

Die nicht-interventionelle Studie hat im November 2009 begonnen und wird voraussichtlich im November 2015 beendet werden.

Die individuelle Dauer der Dokumentation eines Patienten/einer Patientin beträgt ca. 24 Monate (die Behandlungszeit beträgt i.d.R. 6 Monate, die Patienten sollen anschließend weitere 18 Monate nachbeobachtet werden). Die Beobachtung einer individuellen Patientin/eines individuellen Patienten wird vorzeitig beendet, d.h. die Patientin/der Patient scheidet vor Ablauf der 24 Monate Gesamtbeobachtungszeit aus dieser Studie aus, wenn in dieser Zeit eine neue Therapie eingeleitet werden muss (sowohl bei Wechsel des Therapieregimes während der Behandlungsphase als auch bei Beginn einer neuen Therapie nach Fortschreiten der Erkrankung); dies gilt jedoch nicht, wenn lediglich eine Therapiemodifikation während der Behandlungsphase stattfindet (z.B. Dosisanpassungen oder Weglassen/Umstellung einer Chemotherapiekomponente). Mögliche sonstige Ursachen für einen vorzeitigen Abbruch der Beobachtung einer individuellen Patientin/eines individuellen Patienten könnten z.B. sein: Tod des Patienten, Ablehnung der weiteren Teilnahme an dieser nicht-interventionellen Studie durch den Patienten.

Unabhängig von der getroffenen Therapieentscheidung sollte bei jedem Patienten/jeder Patientin nach Ablauf von 24 Monaten oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus dieser Studie eine Abschlussdokumentation vorgenommen werden. Unerwünschte Ereignisse sollen 90 Tage über die dokumentierte Therapiedauer hinaus über das eCRF erfasst und an die Arzneimittelsicherheit von Roche gemeldet werden.

Ein vorzeitiger Abbruch der individuellen Therapie ist jederzeit möglich, da diese nicht-interventionelle Studie die Therapiefreiheit des Arztes/der Ärztin und den Patientenwillen nicht einschränkt.

Ein vorzeitiger Abbruch der gesamten Studie kann erfolgen, wenn triftige Gründe vorliegen (z.B. mangelnde Patientenrekrutierung, oder neue wissenschaftliche Erkenntnisse, angesichts derer die Weiterführung der Studie unangebracht erscheint).

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

## 6.2 Ablauf

Die vorliegende Prüfung beeinflusst den individuellen Behandlungsablauf nicht. Die nicht-interventionelle 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 elektronischen Dokumentationsbogen dieser nicht-interventionellen Studie zu dokumentieren.

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

Der Dokumentationsablauf pro Patient/Patientin ist folgender:

- a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt außerhalb der Studie
- b) Patienteneinverständniserklärung
- c) Patientenstatus und Angabe zur Behandlung zu Studienbeginn
- d) Eventuelle Zwischenbefunde
- e) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Die Abschlussdokumentation sollte in der Regel nach 24-monatiger Gesamtbeobachtungszeit des Patienten ab Beginn der Behandlung mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen (die Behandlungszeit beträgt i.d.R. 6 Monate, die Patienten sollen anschließend weitere 18 Monate nachbeobachtet werden) oder bei Beendigung der Studie, sofern dies früher sein sollte.

## 7 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

### 7.1 Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens

Vor Einschluss in die nicht-interventionelle Studie unterzeichnen der Patient/die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 13.1). Diese verbleibt beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und ist nicht Teil des Dokumentationsbogens. Die Registrierung eines Patienten/einer Patientin erfolgt direkt nach Einschluss in die nicht-interventionelle Studie durch den Arzt/die Ärztin mittels Anlegen des Patienten/der Patientin im elektronischen Dokumentationssystem und wird dadurch automatisch an die CRO übermittelt.

Die zu erhebenden Daten werden online in einem elektronischen Dokumentationsbogen dokumentiert. Der Arzt/die Ärztin erhält zwei Zugänge/ "Log-in's", d.h. zwei Kombinationen aus Benutzername und Passwort, zugeschickt. Die erste Zugangskombination aus Benutzername und Passwort bietet einen limitierten Zugang und darf bei Bedarf von dem Arzt/der Ärztin an eine für die Dokumentation qualifizierte Person (z.B. study nurse) weitergegeben werden; dieser Zugang erlaubt nur die Eingabe und das Zwischenspeichern von Daten sowie das Lesen bereits gespeicherter Daten, NICHT jedoch das Abschließen und die Freigabe einer Dokumentation sowie die Freigabe und Übermittlung von SUAW- oder Schwangerschaftsmeldungen. Der zweite Zugang/das zweite Passwort umfasst ebenfalls alle Dokumentationsrechte, aber zusätzlich auch die Rechte zur Freigabe von Dokumentationsabschlüssen und von SUAW- und Schwangerschaftsmeldungen („elektronische Signatur“); dieser Zugang ist allein dem Arzt/der Ärztin vorbehalten und darf nicht weitergegeben werden.

Der elektronische Dokumentationsbogen ist inhaltlich aus fünf Teilen aufgebaut (siehe auch unten, Kapitel 8.2.):

- Der **erste Teil „Baseline“** erhebt die demographischen, anamnestischen und tumorspezifischen Daten des Patienten.
- Der **zweite Teil „Behandlung“** fragt die Untersuchungs- und Behandlungsdaten zu den Therapiezyklen ab. Zudem wird in diesem Teil am Ende, also nach Abschluss der Therapiephase, das Ansprechen auf die Therapie bei Therapieende dokumentiert.

- Der **dritte Teil „Nachbeobachtung“** fragt die Untersuchungsdaten in den Nachbeobachtungsvisiten ab.
- Der **vierte Teil („Erhebung von unerwünschten Ereignissen“)** kann separat bei jeder Visite aufgerufen und ausgefüllt werden. Hier werden alle UEs bzw. SUEs erfasst.
- Der **„Abschluss der Beobachtung“ bildet den fünften und letzten Teil** des elektronischen Dokumentationsbogens. Hier wird der Studienabschluss dokumentiert.

Ein elektronischer Dokumentationsbogen muss für jeden Patienten/jede Patientin, der/die an der nicht-interventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und die einzelnen Abschnitte von dem Arzt/der Ärztin per elektronischer Signatur datiert und unterzeichnet werden. Dies gilt auch für Patienten/Patientinnen, bei denen eine Initial-Behandlung begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Patientennamen oder andere Angaben, die die Pseudonymisierung aufheben würden (z.B. Patienteninitialen oder vollständiges Geburtsdatum), dürfen nicht auf dem elektronischen Dokumentationsbogen oder in anderen Dokumenten, die dem Auftraggeber zugeleitet werden, genannt werden.

Der elektronische Dokumentationsbogen soll entsprechend der programmierten Menü-Führung vollständig ausgefüllt werden. Eine detaillierte und anschauliche Information über die Nutzung des Online-Portals wird jedem teilnehmenden Zentrum zusammen mit dem Passwort von der CRO zugestellt. Außerdem richtet die CRO für die teilnehmenden Zentren eine telefonische Hotline zur technischen Beratung über die Benutzung des elektronischen Dokumentationssystems ein.

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

## 7.2 Erhebungsvariablen

- 1) Im **ersten Teil („Baseline“)** des elektronischen Dokumentationsbogens werden folgende Daten erhoben:
  - Patienteneinwilligung und Erfüllung der Einschlusskriterien (um zu gewährleisten, dass die Voraussetzungen für den Einschluss erfüllt sind)
  - Demographische und allgemeine Daten (um ggf. mögliche Subgruppen analysieren zu können)
  - Historie der CLL-Erkrankung, inklusive Informationen zu vorhergehenden Therapien (um den Einfluss von Vortherapien und insbesondere einer Re-Therapie mit Rituximab untersuchen zu können)
  - aktuelle Anamnese und Diagnose inklusive Allgemeinzustand (ECOG Performance Status bzw. Karnofsky-Index, Binet Stadium, CIRS Score, Kreatinin-Clearance) und aktuellen Routine-Laborwertuntersuchungen, sofern erhoben (um die Resultate verschiedenen Stadien und ggf. prognostischen Faktoren etc. zuordnen zu können)
  - Symptome (um den Therapieerfolg anhand des Verlaufes dieser Parameter zu bewerten)
  - Therapieindikation und Therapieziele (um zu erheben, wann und warum Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie in der ärztlichen Routine eingesetzt wird)
  - geplante aktuelle Therapie (um intendierte Therapieschemata zu erfassen und ggf. Abweichungen zu erkennen)
- 2) Der **zweite Teil („Behandlung“)** teilt sich in die Visiten für die einzelnen Therapiezyklen. Für jeden Therapiezyklus werden folgende Daten erhoben:
  - aktuelle allgemeine Anamnese inklusive Allgemeinzustand (ECOG Performance Status bzw. Karnofsky-Index) (um ggf. die Entwicklung des Zustandes des Patienten im Verlaufe der NIS nachvollziehen zu können)

- aktuelle Untersuchungsergebnisse zum CLL-Krankheitsstatus bzw. zum Therapieansprechen und Ergebnisse aus aktuellen Routine-Laborwertuntersuchungen, sofern erhoben (um den Verlauf des Therapieerfolgs über die Beobachtungszeit zu erfassen und die therapeutische Effizienz beurteilen zu können)
- erfolgte Hospitalisierungen und Transfusionen (um anhand solcher Parameter, auch in Zusammenhang mit der Entwicklung des Körpergewichtes und des Allgemeinzustandes, den Einfluss der Therapie auf das Wohlergehen der Patienten zu bewerten)
- sonstige aktuelle Symptome (um diese Daten mit den entsprechenden Baseline-Daten vergleichen und den Therapieerfolg anhand des Verlaufes dieser Parameter bewerten zu können)
- tatsächlich erfolgte Therapiemaßnahmen (um den Therapieverlauf und ggf. Abweichungen vom Therapieplan zu erfassen)

Am Ende dieses Teils, also nach Abschluss der Therapiephase, wird außerdem dokumentiert:

- Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapieende (um das Ansprechen auf die Therapie als wichtigen Parameter für die therapeutische Effizienz zu analysieren)

3) Der **dritte Teil („Nachbeobachtung“)** teilt sich in die einzelnen Nachbeobachtungsvisiten. Es werden folgende Daten erhoben:

- aktuelle allgemeine Anamnese inklusive Allgemeinzustand (ECOG Performance Status bzw. Karnofsky-Index) (um ggf. die Entwicklung des Zustandes des Patienten im Verlaufe der NIS nachvollziehen zu können)
- aktuelle Untersuchungsergebnisse zum CLL-Krankheitsstatus bzw. zum Therapieansprechen und Ergebnisse aus aktuellen Routine-Laborwertuntersuchungen, sofern erhoben (um den Verlauf des Therapieerfolgs über die Beobachtungszeit zu erfassen und die therapeutische Effizienz beurteilen zu können)
- erfolgte Hospitalisierungen und Transfusionen (um anhand solcher Parameter, auch in Zusammenhang mit der Entwicklung des Körpergewichtes und des Allgemeinzustandes, den Einfluss der Therapie auf das Wohlergehen der Patienten zu bewerten)
- sonstige aktuelle Symptome (um diese Daten mit den entsprechenden Baseline-Daten vergleichen und den Therapieerfolg anhand des Verlaufes dieser Parameter bewerten zu können)

4) Der **vierte Teil („Erhebung von unerwünschten Ereignissen“)** kann separat bei jeder Visite aufgerufen und ausgefüllt werden. Hier werden alle UEs bzw. SUEs erfasst.

Erfassung von unerwünschten Ereignissen

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

- Beschreibung des Ereignisses
- Start- und Enddatum
- Klassifizierung des Ereignisses (\*)
- Seriousness-Kriterien
- Ausgang des Events
- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung
- Therapie

(\*) 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 eine unerwünschte Ereignis schwerwiegend ist, wird im Dokumentationsbogen festgehalten.

#### Erfassung von Schwangerschaften

Für die Erfassung von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) 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) Der **fünfte Teil („Abschluss der Beobachtung“)** muss entweder nach planmäßiger Beendigung der 24-monatigen Beobachtungszeit ODER im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studie aufgerufen und ausgefüllt werden.

Zu beachten ist, dass vor dem Abschluss die Daten der letzten Visite (inklusive der zu dem Zeitpunkt erfolgten Untersuchungen) dokumentiert worden sein müssen.

Im Teil „Abschluss“ werden folgende Daten erhoben:

- Gründe für die Beendigung der Beobachtung (um zu erfassen, ob die Beobachtung des Patienten vollständig dokumentiert wurde, und ggf. zu erfahren, warum die Beobachtung vorzeitig abgebrochen wurde)
- Therapieansprechen am Ende der Beobachtung und ob eine (und ggf. welche) neue Therapie eingeleitet wird (diese Daten sind entscheidend für die Untersuchung des Therapieerfolges und der therapeutischen Effizienz)

### **7.3 Einfluss- und Störgrößen**

Wesentliche Einflussgrößen sind die demographischen und allgemeinen Daten. Hier werden insbesondere das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten in der Analyse berücksichtigt (z.B. durch Stratifizierung oder als Einflussgröße in statistischen Modellen). Diese besitzen wesentlichen Einfluss auf die Therapie. Die krankheitsspezifischen Daten werden ebenso in der Analyse berücksichtigt, da der spezifische Zustand des Patienten und das Stadium der CLL wesentliche Einflussgrößen sind. Blutbildveränderungen, die als „Nebenwirkungen“ dokumentiert werden, sind relevante Störgrößen, die separat analysiert werden. Bei der Beurteilung der Auswirkung eines bestimmten Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentiellen Störgrößen durch das Heranziehen entsprechender stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

### **7.4 Unerwünschte Ereignisse**

Alle unerwünschten Ereignisse werden unabhängig davon, ob sie schwerwiegend sind oder nicht, während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tagen nach der Beendigung der Therapiephase auf der dafür vorgesehenen Seite im eCRF dokumentiert.

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
- Besonderen Situationen, d.h. Überdosierung (Overdose), Abhängigkeit (Abuse), Missbrauch (Misuse), absichtlicher oder unabsichtlicher Fehlgebrauch / Medikationsfehler (Medication Error or Near-misses)
- Mangelnde Wirksamkeit (*Lack of Efficacy, LoE*)
  - 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.
- Verdachtsfall einer Infektion durch Produktkontamination (Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP)
- Ereignisse aus Wechselwirkungen (Drug Interactions) mit anderen Produkten
- Ereignisse im Zusammenhang mit Qualitätsmangel / Produktbeanstandungen (Product Quality and/or Technical Complaints)
- Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimittelfälschung oder Fälschungsverdacht / (Reports Involving Suspect Counterfeit or Counterfeit Drugs (Falsified Medicinal Products))

## 7.5 Beschleunigtes Meldeverfahren

Gemäß Roche Standard werden in dieser Nichtinterventionellen Studie alle als Unerwünschtes Ereignis dokumentierten Einzelfälle innerhalb von 24h 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/die Patienten/-in 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 (Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP)

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 „Adverse Event Form“ (siehe Anhang 15.2). oder alternativ das Kontaktformular unter folgendem Link:

<https://www.roche.de/service/kontakt.php>

Bei Fragen zu Unerwünschten Ereignissen oder bei Problemen mit der automatischen Versendung der

Meldefomulare (sofern diese nicht technischer Natur sind und mit Unterstützung durch die Telefon-Hotline der CRO für technische Beratung geklärt werden können) muss sich der Arzt innerhalb von 24 Std. wenden an:



## 7.6 Schwangerschaften

Das Auftreten von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) werden gemäß Roche Standard während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 90 Tagen nach Beendigung der Therapiephase im Dokumentationsbogen erfasst und sind 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 15.3) an Roche zu melden (Ansprechpartner siehe Kapitel „Kontakt“).

Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit, Exposition des Vaters) sind auch im Falle von unerwünschten Ereignissen / unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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.

Schwangerschaften von Partnerinnen betroffener Personen sollten ebenfalls dokumentiert 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

Entsprechend der Fragestellung dieser nicht-interventionellen Studie (vgl. Kapitel 3.2.) unterteilt sich das Patientenkollektiv in zwei Subpopulationen.

Der nicht nach Komorbiditäten selektierten Teilpopulation des ersten Teils dieser nicht-interventionellen Studie lag folgende Fallzahlplanung zu Grunde: Unter den Annahmen, (i) dass die Rate des progressionsfreien Überlebens ca. 60% beträgt, und (ii) dass 30% der Beobachtungen zensiert sind, ergab sich für die nicht selektierte Teilpopulation ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall von 10.2% (je +/- 5.1%) bei einer Fallzahl von n= 500 Patienten.

Die Fallzahlplanung für die neu zu rekrutierende Teilpopulation der „Slow Go“ Patient stellt sich wie folgt dar: Es soll ein asymptotisches symmetrisches zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall für die Rate des progressionsfreien Überlebens mit einer Länge von  $\leq 20\%$  erreicht werden. Unter den Annahmen, (i) dass die Rate des progressionsfreien Überlebens ca. 50% beträgt [5], und (ii) dass 30% der Beobachtungen zensiert sind, ergibt sich für die Subgruppe „Slow Go“ ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall von 16.6% (je +/- 8.3%) bei einer Fallzahl von n= 200 Patienten. Die Interimsanalyse der Charakteristika bisher in die Studie eingeschlossener Patienten zeigt mit 40% einen hohen Anteil an Rezidivpatienten auf. Für das Patientenkollektiv des Amendments wird ein ähnlicher Wert erwartet. Deshalb wird abweichend von der Literatur ein Anteil der Beobachtungen für das progressionsfreie Überleben von 40% angenommen, was eine entsprechende Länge von 16.2% (je +/- 8.1%) ergibt.

Mit diesen Fallzahlen ist bei zutreffender Annahmen eine Unterscheidung der beiden Subpopulationen (sekundärer Endpunkt) möglich (s. Kap. 1).

## 8.2 Auswahl der Zentren

Durch die Auswahl von 100 Zentren mit vorgesehenen durchschnittlich 5 Patienten pro Zentrum, maximal 10 Patienten pro Zentrum, soll eine (für Deutschland) repräsentative Auswahl von Ärzten und Fällen dokumentiert werden.

Auch die 200 geplanten Patienten der Slow Go Population werden von den bereits teilnehmenden Zentren rekrutiert. Ausgeschiedene Zentren werden durch neue Zentren ersetzt, so dass mit insgesamt ca. 120 teilnehmenden Zentren geplant wird.

## 8.3 Analysenplan

Die Auswertung erfolgt in Subgruppen nach Komorbiditätsstatus (ca. 500 unselektierte Patienten versus ca. 200 Patienten mit CIRS-Score >6 und/oder Kreatinin-Clearance <70 ml/min).

Primäres Ziel der Studie ist die Schätzung der Rate progressionsfreien Überlebens (PFS) nach zweijähriger Beobachtungszeit (nach Beginn der Therapie mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie) sowie die Schätzung der Überlebensrate (OS) nach dieser Zeit. Die Schätzung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode unter Angabe von zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen.

Um den Therapieerfolg auch qualitativ (im Sinne des Patientennutzens bzw. der Lebensqualität) zu erfassen, werden z.B. folgende dokumentierte Parameter als „Surrogat-Endpunkte“ verwendet und jeweils der Verlauf über die Zeit während der Therapie und der Nachbeobachtungszeit analysiert: Allgemeinzustand (ECOG Performance Status bzw. Karnofsky-Index), Körpergewicht, Hospitalisierungen, Transfusionsbedarf, Symptome. Zusätzlich werden hierzu auch die Abweichungen vom Therapieplan sowie das Bestehen einer weiteren Behandlungsbedürftigkeit nach Therapieende herangezogen.

Der Einfluss verschiedener Risikofaktoren und Therapiemodalitäten auf das PFS wird unifaktoriell durch den Log-Rank-Test für qualitative Einflussfaktoren oder eine Cox-Regression für quantitative Einflussfaktoren untersucht. Die dabei resultierenden Testergebnisse und Konfidenzintervalle/p-Werte sind rein explorativ zu verstehen. Das Zusammenwirken mehrerer Faktoren soll im Rahmen multifaktorieller Cox-Regressionsanalysen untersucht werden.

Die Darstellung der in der NIS routinemäßig eingesetzten Therapie- und Anwendungsmodalitäten wird anhand der dazu erhobenen Parameter analysiert.

Die dokumentierten Nebenwirkungen werden entsprechend der festgelegten Kriterien des elektronischen Dokumentationsbogens nach System Organ Class (SOC), dem ‚preferred term‘ für die Event Bezeichnung und dem Schweregrad (NCI CTCAE-Toxizitätsgrad) ausgewertet.

Alle dokumentierten Nebenwirkungen werden sowohl pro Organsystem als auch pro Patient (höchster vorkommender Schweregrad pro Patient) dargestellt.

Die Schweregrade bei diesen Darstellungen der Nebenwirkungen werden zusätzlich wie folgt eingeteilt und ausgewertet:

- keine Nebenwirkung (Grad 0) versus Nebenwirkung aufgetreten (Grad 1-5)
- keine bzw. geringe Intensität der Nebenwirkungen (Grad 0-2) versus schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4)

Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Therapie werden das Therapieansprechen und der Grund für einen nicht planmäßigen Therapieabschluss deskriptiv dargestellt und mit den Ergebnissen aus publizierten klinischen Studien verglichen.

Alle erhobenen Parameter werden zusätzlich deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Median und dem Maximum dargestellt. Kategorielle Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt.

Wo immer möglich und sinnvoll, sollen die erhaltenen Resultate mit entsprechenden Daten aus klinischen Prüfungen verglichen und diese Vergleiche dargestellt werden.

## **9 BERICHT**

Spätestens 6 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 aufgenommenen Patienten/Patientinnen
- Anzahl der teilnehmenden Zentren
- Deskriptive Darstellung aller erhobenen Beobachtungsvariablen
- Ergebnisse entsprechend dem Analyseplan in Kapitel 7.3
- 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 nicht-interventionellen Studie durch die Ethikkommission vorgesehen. Der Wissenschaftliche Leiter legt das Amendment des Beobachtungsplans, sowie den aktualisierten Beobachtungsplan zusammen mit der aktuellen Patienteneinverständniserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt/jede teilnehmende Ärztin im Rahmen seiner/ihrer berufrechtlichen Verpflichtung durch die für ihn/sie zuständigen Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck darf der aktuelle Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung weitergegeben werden.

Die Beratung durch die Ethikkommission soll u. a. gewährleisten, dass Patientenrechte nicht beeinträchtigt werden und die nicht-interventionelle Studie 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, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV), dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der privaten Krankenversicherung (PKV) durch Roche angezeigt. Dabei werden Ort, Zeit und Ziel der Nichtinterventionellen Studie angegeben und der Beobachtungsplan beigelegt. Gegenüber den KBV, dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der PKV werden die beteiligten Ärzte namentlich genannt, und eine Kopie des Mustervertrages zwischen Roche und den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen wird den KBV dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der PKV 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 die KBV, an den GKV-Spitzenverband und an den Verband der PKV.

Roche hat das Einverständnis hierzu von den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen vertraglich eingeholt.

### **10.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung**

#### **10.3.1 Monitoring**

Das Vorliegen einer vom Patienten/ von der Patientin unterzeichneten Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Übermittlung pseudonymisierter Daten. 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, durch Interviewtechnik sowie durch das Query-System des eCRF durch das beauftragte Institut (CRO) bearbeitet.

### 10.3.2 Datenmanagement

Die Dokumentation erfolgt online über eine Internet-basierte Plattform. Die Dokumentation erfolgt direkt im Zentrum durch den Arzt/die Ärztin, die Eingaben werden somit online auf die Datenbank übertragen. Die Dokumentation wird zum überwiegenden Teil über Validatoren bereits bei der Eingabe auf Vollständigkeit und Plausibilität und durch die beauftragte CRO auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen 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.

Eventuelle Fragen werden durch Abgleich mit der Dokumentation oder falls nötig per Rückfrage mit dem Arzt/der Ärztin geklärt. 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 vom Arzt/von der Ärztin im Vorfeld darüber zu informieren.

## 10.4 Öffentliches Studienregister und Publikation

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

## 11 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der nicht-interventionellen 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 Nicht-interventionelle Studie versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Aufzeichnung der Daten.

Die vollständige Dokumentation der Behandlungs- und Nachbeobachtungsdaten eines Patienten/ einer Patientin wird mit € 575,- honoriert, wobei gestaffelt ausgezahlt wird: Die erste Rate von € 175,- wird nach Aufklärung des Patienten und Dokumentation der Baseline Daten geleistet. Dieser Betrag schlüsselt sich auf in € 150,- für die Erhebung und Dokumentation der um die CIRS-Kriterien und die Kreatinin-Clearance erweiterten Baseline Daten, sowie in € 25,- für einen möglichen Screening Fehler. Nach dem ersten Halbjahr der 24-monatigen Gesamtbeobachtungszeit, in welchem i.d.R. die Therapievisiten stattfinden, erfolgt die Vergütung der Dokumentation der in diesem Zeitraum erfolgten Visiten in Höhe von € 200,- falls 6 Visiten dokumentiert wurden. Jeweils nach dem zweiten, dritten und vierten Halbjahr der Gesamtbeobachtungszeit, in dieser Zeit finden i.d.R. die Nachbeobachtungsvisiten statt, wird die Dokumentation der in den entsprechenden Zeiträumen erfolgten Visiten mit einem Honorar von jeweils € 50,- pro Halbjahr vergütet, sofern jeweils 2 Visiten pro Halbjahr dokumentiert wurden. Sollte im jeweiligen Abrechnungszeitraum die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet oder weniger Visiten dokumentiert worden sein, so wird entsprechend anteilig vergütet. Nach erfolgter Dokumentation im Abschlussbogen wird eine weitere Honorar-Rate in Höhe von € 50,- geleistet. Durch die Umstellung der Dokumentation von „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ auf die zusätzliche Dokumentation von „unerwünschten Ereignissen“ am 2. Juli 2012 und den damit verbundenen Mehraufwand **wird eine**

Beobachtungsplan Version 2.5 vom 05.06.2013 mit Amendment Nr. 2 Version 1.4 vom 05.06.2013 zum Beobachtungsplan Version 2.0 vom 08.05.2012 mit Amendment Nr. 1 Version 1.1 vom 08.05.2012 zum Beobachtungsplan ML22610, Version 1.3 vom 28.09.2009

weitere Vergütung in Höhe von € 40,- pro Patient mit (S)AE Dokumentation im 1. Dokumentationsjahr und € 20,- pro Patient je weitere 6 Monate Dokumentation gezahlt.

Dies gilt für alle Patientensiten, die nach dem 02.07.2012 stattgefunden haben. Die Auszahlung aller auswertbaren Dokumentationen erfolgt nach Prüfung der Daten durch die CRO über ein Gutschriftverfahren.

## 12 LITERATUR

1. Eichhorst B et al., Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22, 50-54
2. Hallek M et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747), 1164-117
3. Robak T et al., Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10), 1756-1765
4. Thurmes P et al., Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(1), 49-56
5. Hillmen P et al., Oral presentation, Abstract 697, ASH 2010
6. Fischer K. et al., Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (26), 3559-3566
7. Extermann M et al., Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(4), 1582-1587
8. Del Giudice et al., Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: "slow-go". *Leuk Lymphoma* 2011; 52(12), 2207-2216
9. Watson L et al., Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008; 81 (4), 253-258
10. [http://www.lrf.org.uk/media/images/CLL07\\_4693.pdf](http://www.lrf.org.uk/media/images/CLL07_4693.pdf)
11. Fachinformation MabThera<sup>®</sup>, Stand Dezember 2011
12. Byrd JC et al., Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101, (1), 6-14
13. Keating MJ et al., Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18), 4079-88
14. Tam CS et al., Life after fludarabine, cyclophosphamide, & rituximab (FCR) – The clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia who receive salvage treatment after frontline FCR. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 2090.
15. Keating MJ et al. Salvage therapy following failure or relapse after FCR Chemo-immunotherapy as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 7009.

### 13 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan Version 2.5 vom 05.06.2013 sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die nicht-interventionelle 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		
Study Program Management		
Arzneimittelsicherheit		
Projektleiter/in CRO		
Wissenschaftlicher Leiter		

## **14 ANHÄNGE**

### **14.1 Patienteninformation und –einverständniserklärung**

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

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

### **14.4 Fachinformation MabThera<sup>®</sup>**

### **14.5 CTCAE-Kriterien**

### **14.6 CIRS Skala**