

NICHTINTERVENTIONELLE STUDIE

Avastin[®]

OTILIA

Ovarian Cancer Treatment first-line with Avastin

Beobachtungsplan

(Inkl. Amendment 2)

ML27765

Final Version 3.0 vom 25.07.2014



Roche Pharma AG
Grenzach-Wyhlen

Mit dem vorliegenden konsolidierten Beobachtungsplan inkl. Amendment 2 (Final Version 3.0 vom 14.07.2014) resultierend aus dem Beobachtungsplan Version 2.0 vom 06.02.2014 werden folgende Punkte aktualisiert bzw. ergänzt:

- Altersspezifische Subgruppenauswertung, die eine Erhöhung der Fallzahl und der Zentrenzahl erfordert
- Studiendauer verlängert sich
- Retrospektiver Einschluss (bis zu einem Zyklus) möglich

INHALTSVERZEICHNIS

1	KONTAKTE	5
2	LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN.....	7
3	ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS	9
4	ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE.....	11
4.1	Hintergrund.....	11
4.2	Informationen zu Bevacizumab (Avastin®).....	11
4.3	Formulierung der Fragestellung	13
4.4	Begründung der Methodenwahl	14
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.....	15
6	DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE	15
6.1	Dauer und vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie.....	15
6.2	Ablauf	16
7	BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION	17
7.1	Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens	17
7.2	Erhebungsvariablen	18
7.3	Einfluss- und Störgrößen	20
7.4	Unerwünschte Ereignisse	20
7.4.1	Unerwünschte Ereignisse.....	20
7.4.2	Im beschleunigten Verfahren zu meldende Ereignisse	21
7.4.3	Schwangerschaften	21
8	BIOMETRISCHE ASPEKTE	21
8.1	Anzahl der Patienten/Patientinnen.....	21
8.2	Auswahl der Zentren	22
8.3	Analysenplan.....	22
8.4	Interimsanalysen	23
9	BERICHT	23
10	ADMINISTRATIVES	24
10.1	Ethische Beratung.....	24
10.2	Rechtliche Grundlagen und Anzeige.....	24
10.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	24
10.3.1	Monitoring	24
10.3.2	Datenmanagement	25
10.3.3	Archivierung.....	26
10.4	Öffentliches Studienregister und Publikation	26
11	ERSTATTUNG UND HONORIERUNG	27
12	LITERATUR.....	28
13	UNTERSCHRIFTEN	30
14	ANHÄNGE	31
14.1	Patienteninformation und -Einwilligungserklärung	31

14.2	"German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Adverse Event Form (English/German)"	31
14.3	"German Local Drug Safety Bilingual RO-GNE: Pregnancy Report Form (English/German)"	31
14.4	Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28.....	31

1 KONTAKTE

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.

Arzneimittelsicherheit, Roche Grenzach:

[REDACTED]

Bei Fragen zur Durchführung der Nichtinterventionellen Studie:

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis, UE)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit
ASCO	American Society of Clinical Oncology
Berufliche Exposition	Dies bezieht sich auf die beruflich bedingte Exposition gegenüber einem Humanarzneimittel (engl. Occupational exposure)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic Case Report Form (Prüfbogen)
EOC	Epithelial Ovarian Cancer (Epitheliales Ovarialkarzinom)
Fehlgebrauch	Ein unbeabsichtigter oder vorsätzlicher unsachgemäßer Gebrauch ständig oder sporadisch auf eine Art und Weise, die nicht den Empfehlungen der Produktinformation oder der gängigen medizinischen Praxis entspricht bzw. keinen Bezug dazu hat (engl. Misuse)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FL	First-line
FTC	Fallopian Tube Carcinoma (Eileiterkarzinom)
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOG	Gynecologic Oncology Group
HR	Hazard Ratio
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
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)
NIS	Nichtinterventionelle Studie
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PPC	Primary Peritoneal Carcinoma (Primäres Peritonealkarzinom)
QLQ	Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität)

QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SUE)
SAP	Statistischer Analyseplan
SMO	Site Management Organisation ([REDACTED])
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE)
TNM	Tumor/Lymphknotenmetastasen/Fernmetastasen
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)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

3 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

CTMS No.:	ML27765
Title:	OTILIA – Ovarian cancer treatment first-line with Avastin Non-interventional surveillance study (NIS) on first-line (FL) Bevacizumab (Avastin®) in combination with carboplatin/paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer
Version and date:	Final Version 3.0 vom 25.07.2014
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	The objective of this NIS according to §67 Abs 6 AMG is Primary objective: the documentation of data concerning the efficacy, safety and patient reported quality of life of first-line Bevacizumab (Avastin®) treatment in combination with carboplatin/paclitaxel according to SmPC. Secondary objectives: Additionally, information on selection criteria of ovarian cancer patients treated first-line with Bevacizumab (Avastin®) and their treatment duration will be collected. This NIS also addresses the question if and to what extent the positive results of pivotal trials can turn into clinical daily routine in Germany. The implementation of this NIS doesn't influence the physician's decision regarding diagnostics, therapy or frequency of medical examination during and after the treatment.
Selected patient population:	Patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube carcinoma (FTC) or primary peritoneal carcinomas (PPC) with indication for a platin/paclitaxel chemotherapy in combination with Bevacizumab (Avastin®) according to SmPC. The second phase of the trial focusses on patients ≥70 yrs to enable a age-dependent subgroup analysis.
Planned number of patients:	1190
Selected physician population:	Oncologists and gynecologists in clinics, outpatient clinics and office-based physicians specialized in oncology. Internet access at site is obligatory.
Planned number of centers:	350
Selection criteria:	Selection criteria: <ul style="list-style-type: none"> Phase of Study 1: Age ≥ 18 years Phase of Study 2: Age: due to the extended research question in the 2nd phase of the study (presumably starting in July 2014): ≥ 70 years Written and signed informed consent prior to onset of documentation Patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube carcinoma (FTC) or primary peritoneal carcinomas (PPC) with indication for a first-line carboplatin/paclitaxel chemotherapy in combination with Bevacizumab (Avastin®).

Exclusion criteria:

- | Contraindications for Bevacizumab (Avastin[®]) according to SmPC

Main parameters of interest:

The following questions are of particular importance:

- | Demographic characteristics and medical history of the patient
- | Evaluation of potential predictive variables: ECOG performance status, co-morbidity, tumor stage, type of histological classification, histologic grading, primary surgery method, residual tumor burden
- | Time-based efficacy parameters of Bevacizumab (Avastin[®]) in combination with carboplatin/paclitaxel (in clinically relevant subgroups, especially in patients ≥70 yrs)
- | Effective treatment duration, reason for treatment discontinuations and modifications
- | Which criteria determine the selection of patients treated first-line with Bevacizumab (Avastin[®]) in combination with carboplatin/paclitaxel?
- | Safety of Bevacizumab (Avastin[®]) therapy in combination with carboplatin/paclitaxel with special regard to the management of bevacizumab-related adverse events
- | The overall and domain-related quality of life during Bevacizumab (Avastin[®]) treatment

Procedures:

Baseline, up to 15 months of detailed documentation (each therapy cycle i.e. every 3 weeks), followed by six-monthly documentation for 12 months

Statistical considerations:

Descriptive statistics or frequency counts for all variables as appropriate.

Kaplan-Meier estimates and Cox-regression will be used to model progression free survival and other event based data. Changes from baseline in the quality of life questionnaire will be analysed by means of a t-test for paired samples.

Duration:

First patient in: January 2012

Last patient in: September 2015

Detailed treatment duration documentation: up to 15 months

Less detailed sequel treatment documentation: six-monthly for 12 months

Last Patient Out (i.e. last patient last treatment): December 2016

Last Patient Last Visit (End of Follow-Up for last patient): December 2017

4 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

4.1 Hintergrund

Allgemeines zur Therapie des Ovarialkarzinoms

Weltweit ist ein Ovarialkarzinom die vierthäufigste Ursache für tumorbedingten Tod bei Frauen. Durchschnittlich erkranken weltweit 230.000 Frauen an Ovarialkarzinom, 140.000 davon mit tödlichem Ausgang [1]. In Deutschland zählt das epitheliale Ovarialkarzinom zu den fünfthäufigsten Fällen von krebsbedingten Todesfällen bei Frauen. Bei den gynäkologischen Krebserkrankungen hat das Ovarialkarzinom die höchste Mortalitätsrate [2]. Das Robert-Koch Institut nennt für 2006 9.670 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Karzinom und 5636 Patientinnen, die an dieser Erkrankung versterben. Die Erkrankung tritt v.a. bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren auf, aber auch jüngere Frauen sind betroffen. Bei früherem Auftreten eines anderen Krebsleidens (z.B. Brust- oder Dickdarmkrebs) kommt das Ovarialkarzinom häufiger vor [2].

Trotz der Fortschritte bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen, die vor allem in den frühen Stadien erzielt werden konnten, sind die Verlängerungen beim Overall Survival (OS) nur gering und damit die Rate der Mortalität weiter hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 35% und 49%, sind aber stark abhängig vom Erkrankungsstadium.

So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen im frühen Stadium (I) bis zu 90%, bei Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien (III/IV) kann sie bis auf 10% reduziert sein [3].

Die Prognose wird in erster Linie durch das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. Ovarialkarzinome werden gemäß der WHO-Klassifikation eingestuft. Des Weiteren werden die Einstufung nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) oder der TNM (tumor, nodes, metastasis) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingesetzt [4].

Die Langzeitprognose ist außerdem abhängig vom histologischen Typ und Malignität/ Grading des Eierstockkrebses und dem Erfolg der Operation. Daher ist die erfolgreiche radikale operative Entfernung aller Tumoranteile eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen. Ein nach der Operation verbleibender Tumorrest ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [5,6].

Die Symptome sind beim Ovarialkarzinom zunächst meistens unspezifisch und zeigen sich z. B. als gastrointestinale Beschwerden, Aszitesbildung, Rückenschmerzen, Miktionsbeschwerden oder Leistungsminderung. Auch mehr oder weniger starke vaginale Blutungen treten bei einem Teil der Betroffenen auf. Diese nicht eindeutig zuzuordnenden Beschwerden und die fehlende bzw. nicht spürbare Raumforderung bedingen die Problematik dieser Tumorentität [7-9]. Die Diagnose erfolgt oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium (FIGO III-IV), eine Therapie hat zu diesem Zeitpunkt nur noch einen eingeschränkten Erfolg. Da der Tumor direkt in benachbarte Organe einwächst und über die Lymphgefäße Tumorzellen in die umliegenden Lymphknoten verstreut werden, treten bei dieser Erkrankung typischerweise sehr früh Metastasen in den verschiedensten Organen, v.a. in Peritoneum, Pleura und Leber, auf.

Bei fast allen Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium (ab FIGO IIb) wird die Erkrankung abhängig vom Risikoprofil und dem Therapieverlauf progredient und damit inkurabel.

Der therapeutische Bedarf innerhalb dieser tödlichen Erkrankung ist deshalb insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien ausgesprochen hoch. Zumal nur limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die seit 15 Jahren keinen Fortschritt gezeigt haben.

Die derzeitige Standardprimärtherapie sieht eine operative Tumoresektion vor, wobei eine komplette Tumoresektion angestrebt werden sollte, gefolgt von einem platin- und taxanbasierten Chemotherapie regime [10,11]. Die Kombinationstherapie Carboplatin/ Paclitaxel gilt als Therapiestandard in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms [11].

4.2 Informationen zu Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper, der gegen den wichtigsten pro-angiogenen Faktor VEGF, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular

endothelial growth factor), gerichtet ist und somit die von diesem Wachstumsfaktor vermittelten Prozesse hemmt.

Bevacizumab ist in mehr als 1000 Phase I bis IV Studien mit über 40.000 Patienten bei einer Vielzahl von Tumoren als Monotherapie oder in Kombination mit der Chemotherapie geprüft worden. Die Kombination von Bevacizumab mit Chemotherapie hat dabei das Progressionsfreie Überleben (PFS) und/ oder das Gesamtüberleben bei metastasiertem kolorektalen Karzinom, metastasiertem Mammakarzinom, metastasiertem Nierenzellkarzinom und fortgeschrittenen nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom verbessert. Auf Basis dieser Studien wurde Bevacizumab (Avastin[®]) in mehr als 100 Ländern zur Behandlung von bestimmten Formen von Darmkrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs und Nierenzellkrebs zugelassen. Die Zulassung von Bevacizumab (Avastin[®]) in der Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stadium IIIB-IV) wurde im Dezember 2011 erteilt. Bis heute wurden über 1 Million Patienten mit Avastin behandelt.

Antiangiogener Therapieansatz und Wirkmechanismus

Für das Tumorwachstum ist die Ausbildung eines den Tumor ausreichend perfundierenden Gefäßnetzwerkes essentiell. Hierfür werden ab einem Tumolvolumen von wenigen Kubikmillimetern verschiedene angiogene Mediatoren gebildet, die eine Gefäßversorgung des Tumors und damit sein Überleben sicherstellen sollen. Für die neoplastische Angiogenese solider Tumoren spielt der pro-angiogene Faktor VEGF hier eine Schlüsselrolle. Erhöhte Spiegel an VEGF wurden in unterschiedlichen Tumorarten (Lunge, Brust, GI-Trakt, Ovar, Blase, Pankreas u.a.) gefunden (Investigator Brochure Avastin[®]). Bevacizumab (Avastin[®]) neutralisiert diesen Faktor, bevor er an die Rezeptoren von Endothelzellen binden kann. Dadurch verhindert Bevacizumab (Avastin[®]) die Gefäßneubildung zur Versorgung des Tumors. Daneben wird die Permeabilität bestehender Tumor-assoziiierter Kapillaren reduziert, wodurch die Wirksamkeit chemotherapeutischer Behandlungen durch Verminderung des interstitiellen Drucks und dadurch verbesserte Perfusion mit Chemotherapeutika erhöht wird [12].

Eine gezielte VEGF-Hemmung ist gerade beim Ovarialkarzinom wirksam. Dass VEGF eine Schlüsselrolle im weiblichen Reproduktionszyklus innehat, macht das Ovarialkarzinom zu einer VEGF- gesteuerten Erkrankung [13]. VEGF konnte in über 97% aller Ovarialkarzinome immunhistologisch nachgewiesen werden [14]. In Studien wurde gezeigt, dass die VEGF-Expression von Tumorzellen mit der Bildung von Aszites, maligner Progression und einer schlechteren Überlebensprognose der Patienten assoziiert ist [15, 16].

Klinische Studien mit Bevacizumab beim Ovarialkarzinom:

Mit drei positiven Phase III Studien konnte aktuell mit Bevacizumab 15 Jahre nach Einführung von Paclitaxel erstmals wieder ein klinisch relevanter Fortschritt für Patienten mit epitheliales Ovarial-, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom gezeigt werden [23-27].

Im Vorfeld haben mehrere Phase II-Studien Bevacizumab in Ovarialkarzinomen als Mono- und Kombinationstherapie untersucht [17-22]. Zielparameter schlossen Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit ein. Die Phase II-Studien wiesen durchweg eine gute Verträglichkeit und gute Ansprechraten aus, so dass Phase III-Studien initiiert wurden.

Die GOG-0218 und die ICON7-Studien wurden entwickelt, um zu untersuchen, ob die frühe und kontinuierliche Gabe von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängern kann [23-26].

GOG 218 war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie mit Carboplatin/ Paclitaxel ± Bevacizumab (15 mg/kg KG i.v.q3w) in der Primärtherapie von 1.873 Patienten mit fortgeschrittenem, nicht rezidiviertem, epitheliales Ovarialkarzinom (EOC), primärem Peritonealkarzinom (PPC) oder primärem Eileiterkarzinom (FTC) der FIGO-Stadien III/IV. Nach der PrimärOP wurden die Patienten in einen der drei Studienarme randomisiert: Patienten in Arm 1 erhielten sechs Zyklen der Standardchemotherapie Carboplatin/ Paclitaxel, Patienten in Arm 2 6 Zyklen Carboplatin/ Paclitaxel und zusätzlich Bevacizumab für 5 Zyklen, Patienten in Arm 3 dieselbe Chemotherapie Kombination und Bevacizumab über 22 Zyklen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt PFS. Das mediane PFS war bei Patientinnen, die Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie über 15 Monate erhielten (Thera-

piearm 3) gegenüber Arm 1 signifikant um 3,8 Monate verlängert (in der IRC Analyse 6 Monate) (HR=0,717, $p < 0,0001$) [23,24]. Dieser Vorteil war in allen Subgruppen vorhanden. Im Gegensatz dazu zeigte Arm 2 keine PFS Verbesserung gegenüber dem Kontrollarm 1.

AGO-OVAR11/ICON7 war eine randomisierte zweiarmige Phase III Studie, die 1.528 Patienten mit frühem (Hochrisiko) oder fortgeschrittenem Eierstockkrebs einschloss. Die Patienten erhielten 6 Zyklen der Carboplatin/ Paclitaxel Chemotherapie, die im experimentellem Arm mit Bevacizumab (7,5 mg/kg KG i.v. q3w) über 18 Zyklen kombiniert wurde. Auch in dieser Studie war das PFS bei früher Kombination von Bevacizumab und Standard-Chemotherapie mit anschließender kontinuierlicher Gabe von Bevacizumab über insgesamt 12 Monate gegenüber der alleinigen Chemotherapie im Median signifikant um 1,7 Monate verlängert (HR 0,81 $p < 0,0041$) [26]. Der PFS Benefit war konsistent über alle Subgruppen. Eine von den Zulassungsbehörden FDA und EMA eingeforderte Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS) in der Studie ICON7 bekräftigt zudem den Trend, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie einen Vorteil hinsichtlich des OS bietet [Kristensen 2011]. In einer Subgruppe mit hohem Rezidivrisiko (Stadium III/Residual-tumor > 1 cm und IV nach Operation) reduzierte Bevacizumab das Sterberisiko signifikant um 36 Prozent (HR = 0,64; $p = 0,0022$) [25, 26]

OCEANS, eine plazebokontrollierte Phase III-Studie, untersuchte den therapeutischen Nutzen der Kombination von Carboplatin, Gemcitabin in der Kombination mit Bevacizumab. Von 4/97 bis 1/2010 wurden 484 Patientinnen eingeschlossen. Die Ergebnisse der OCEANS-Studie [27] legen einen Vorteil einer frühen und kontinuierlichen Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie mit anschließender Bevacizumab-Monotherapie nahe. Gegenüber der alleinigen Chemotherapie war das PFS signifikant um 4 Monate verlängert (median PFS 12,4 vs. 8,4 Monate; HR = 0,484, $p < 0,0001$). Das entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos um 52%. Bevacizumab erhöhte die Gesamtansprechrate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 21,1 Prozent auf 78,5% ($p < 0,0001$). Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS) war bei dieser Studie jedoch aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen bislang limitiert.

Damit wurden die Ergebnisse der zwei vorangegangenen Phase III Studien (GOG-0218 und ICON7) zu Bevacizumab in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ergänzt [23-26]. Die GOG-0218 Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des PFS um median 6,0 Monate bei einer frühen Kombination von Bevacizumab zur Chemotherapie mit anschließender Bevacizumab-Monotherapie über insgesamt 15 Monate [23, 24].

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab wurde im Jahr 2010 von der GCIG als Standardtherapieoption im Rahmen klinischer Studien empfohlen [28].

Die Zulassung von Bevacizumab für die Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom stellt eine wesentliche Innovation in der Therapie dieser Erkrankung dar.

4.3 Formulierung der Fragestellung

Hauptziel dieser Nichtinterventionellen Studie (NIS) nach §67 Abs 6 AMG Arzneimittelgesetz) ist die Erfassung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bevacizumab (Avastin[®]) in der Routinebehandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinom und primären Peritonealkarzinoms. Weitere Ziele sind die Erhebung der Lebensqualität sowie die Evaluierung von Auswahlkriterien und therapeutischen Entscheidungsprozessen.

Über die Evaluation der Behandlungsqualität in der klinischen Routine hinaus wird in einer zweiten Studienphase (voraussichtlich ab Juli 2014) überprüft, ob sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab auch bei Patientinnen ≥ 70 Jahre aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (eine Zusammenfassung der medizinischen Rationale siehe Kapitel 8.1) im klinischen Alltag abbilden lässt.

Was sind die Entscheidungsfaktoren und Patientinnenmerkmale für die Behandlung mit Bevacizumab (Avastin[®])?

Um über die primäre Fragestellung hinaus Einflussfaktoren und nähere Informationen zum Therapieverlauf zu erfassen, werden folgende Fragen untersucht:

- Demographie und medizinische Vorgeschichte/Status der Patientinnen
- Evaluation potentieller prediktiver/prognostischer Variablen: ECOG Performance Status, Begleiterkrankungen, Tumorstadium (Stage), Histologische Klassifikation (Type) und Grading, Primäre Operationsmethode, postoperativer Tumorrest.

- Ärztlicherseits angegebene Entscheidungsfaktoren für die Therapie
- Wie wirksam ist eine Bevacizumab (Avastin[®]) Kombinationstherapie gemessen an zeitlichen Verlaufsparemtern (progressionsfreies Überleben), auch in klinisch relevanten Subgruppen
- Wie lang wird effektiv mit Bevacizumab behandelt? Was ist die Häufigkeit und die Gründe für Therapiemodifikationen und Therapieabbrüche?
- Wie sicher und verträglich ist die Therapie mit Bevacizumab (Avastin[®]) bei Anwendung unter Routinebedingungen?
- Wie oft wird ein Bluthochdruck oder eine Proteinurie unter der zu beobachtenden Kombinationstherapie im Therapiealltag festgestellt?
- Wie stellt sich die Lebensqualität und die möglicherweise erlebten Arzneimittelnebenwirkungen aus Sicht der Patientinnen über den Zeitverlauf der Kombinationstherapie und Altersgruppen dar? (Fragebogen: EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28, Anlage 14.4)

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

4.4 Begründung der Methodenwahl

Diese Studie ist in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht nicht-intervenierend. Die Vorgehensweise der beteiligten Ärzte/Ärztinnen wird durch diese Studie nicht beeinflusst. Der Arzt/die Ärztin ist völlig frei in seiner/ihrer Entscheidung, welche Patientinnen er/sie mit dem in dieser Studie beobachteten Medikament behandelt, welche diagnostischen Maßnahmen er/sie ergreift, wie er/sie den Verlauf der Behandlung überwacht oder welche Begleit- oder Zusatzmedikation er/sie verordnet. Die Termine für die Arzt-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. Mit Hilfe dieses nicht-intervenierenden Ansatzes soll überprüft werden, ob der klinisch relevante Fortschritt, der in Phase III Studien für Patienten mit Ovarialkarzinom in der Primärtherapie gezeigt wurde [23-26] sich auch im klinischen Alltag bestätigt. Dazu werden Daten zur Wirksamkeit erfasst nebst Sicherheit und Verträglichkeit.

5 SELEKTIONSKRITERIEN

5.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

Die Therapie des Ovarialkarzinoms bedarf einer besonderen onkologisch-therapeutischen Erfahrung. An der Studie werden onkologisch erfahrene Ärzte/Ärztinnen, schwerpunktmäßig aus den Bereichen Gynäkologie und Innere Medizin teilnehmen. Es können sowohl Ärzte/Ärztinnen aus Kliniken als auch niedergelassene Ärzte/Ärztinnen teilnehmen, um das Ärztespektrum zu dieser Indikation repräsentativ abbilden zu können. Es ist geplant, rund 350 Zentren in die Nichtinterventionelle Studie einzubeziehen. Die Begründung für die Anzahl der Zentren kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden. Die Ärzte/Ärztinnen werden durch die medizinische Abteilung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, rekrutiert.

5.2 Beschreibung des Patientenzugangs

Im Sinne der Fragestellung dieser Nichtinterventionellen Studie werden Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in diese Nichtinterventionelle Studie aufgenommen, die im Rahmen der Behandlung einer Carboplatin/ Paclitaxel Chemotherapie bedürfen und bei denen der behandeln-

de Arzt/die behandelnde Ärztin die individuelle Entscheidung trifft, eine Therapie mit Bevacizumab (Avastin[®]) durchzuführen.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für die vereinbarte Zahl von Patientinnen zu dokumentieren, für die er/sie im Zeitraum von 3 Jahren nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, die medikamentöse Behandlung mit Bevacizumab (Avastin[®]) im Rahmen der Zulassung durchzuführen. Ein retrospektiver Einschluss von Patientinnen ist bis zu einem Zyklus möglich, d.h. der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin darf eine Patientin, die zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme maximal einen Zyklus lang therapiert worden ist, in diese Nichtinterventionelle Studie einschließen und diesen vorangegangenen Zyklus im eCRF nachdokumentieren. Unter „erstem Zyklus“ ist die Primärtherapie von Beginn an zu verstehen, d.h. auch wenn die Therapie zuerst mit Carboplatin/ Paclitaxel allein begonnen wird und Avastin[®] erst in einem späteren Zyklus hinzu gegeben wird, entspricht der erste Zyklus Chemotherapie dem ersten Zyklus, der dokumentiert werden soll.

Die individuelle Entscheidung, die medikamentöse Behandlung mit dem Arzneimittel Bevacizumab (Avastin[®]) durchzuführen, erfolgt unabhängig von der Nichtinterventionellen Studie allein aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit. Bei Erreichen der vorgesehenen Gesamt-Patientenzahl im Rahmen der Nichtinterventionellen Studie wird der Arzt/die Ärztin auf Anweisung von Roche keine weiteren Patienten mehr in die Studie einschließen, selbst wenn die insgesamt vertraglich vereinbarte Anzahl Patienten noch nicht rekrutiert wurde.

Überdies kann Roche die Nichtinterventionelle Studie jederzeit beenden. In diesem Fall wird Roche dem Zentrum bzw. Arzt mitteilen, wie mit noch nicht abgeschlossenen Dokumentationen zu verfahren ist.

5.3 Kriterien zur Auswahl der Patienten

Im Rahmen dieser Nichtinterventionelle Studie können nur Behandlungen von Patienten dokumentiert werden, bei denen die Gabe des zu beobachtenden Arzneimittels gemäß der geltenden Zulassung erfolgt. 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:

Einschlusskriterien

- Studienphase 1: Alter ≥ 18 Jahre
- Studienphase 2: Alter: aufgrund der geänderten wissenschaftlichen Fragestellung in der zweiten Studienphase (voraussichtlich ab Juli 2014): ≥ 70 Jahre
- Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung nach Aufklärung der Patientin über diese nichtinterventionelle Studie
- Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die im Rahmen der Erstlinienbehandlung einer Carboplatin/ Paclitaxel Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab (Avastin[®]) bedürfen.

Ausschlusskriterien

- Kontraindikationen für die Behandlung mit Bevacizumab (Avastin[®]) gemäß der jeweils aktuell gültigen Fachinformation

Die geänderte wissenschaftliche Fragestellung in der zweiten Studienphase (voraussichtlich ab Juli 2014) fokussiert ausschließlich auf Daten von Patientinnen ≥ 70 Jahre, um eine entsprechende altersspezifische Subgruppenanalyse durchführen zu können.

6 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

6.1 Dauer und vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie

Die Nichtinterventionelle Studie hat im Januar 2012 begonnen und wird voraussichtlich im Dezember 2017 (mit dem letzten Follow-Up der letzten Patientin) beendet werden. Die individuelle

Dauer der Dokumentation einer Patientin beträgt bis zu 27 Monate. Die Patientin wird bis zu 15 Monate unter der Avastin[®]-haltigen Therapie intensiv (zu jedem Zyklus) dokumentiert. Wenn die Patientin einen Progress erleidet, die Therapie mit dem Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) abgebrochen wird oder die intensive Dokumentation eine Dauer von 15 Monaten erreicht, so schließt sich eine weniger intensive Dokumentation im Sinne einer Verlaufsdokumentation an. In dieser wird im Zeitraum von 12 Monaten alle sechs Monate eine Dokumentation über den weiteren Therapieverlauf geführt.

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

Unabhängig von der getroffenen Therapieentscheidung sollte bei jeder Patientin nach Ablauf von längstens 27 Monaten die letzte Verlaufsdokumentation vorgenommen werden, bei Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch nach 12 Monaten nach Abbruch.

Die Nichtinterventionelle Studie kann u.U. vorzeitig abgebrochen werden, z.B. bei ungenügender Rekrutierung (z.B. wenn absehbar wird, dass die geplante Anzahl der ≥ 70 Jahre alten Patientinnen nicht bis spätestens Ende 2015 erreicht werden kann) oder bei neuen medizinischen Erkenntnissen, die mit einer Fortführung nicht vereinbar sind.

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

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

Der Dokumentationsablauf pro Patientin ist folgender:

- a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt unabhängig von der Studie
- b) Patienteninformation
- c) Einwilligungserklärung
- d) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung zu Studienbeginn
- e) Eventuelle Zwischenbefunde
- f) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung bei Abschluß der Bevacizumab (Avastin[®])-Behandlung.
- g) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Der Abschluss der Verlaufsdokumentation sollte in der Regel 27 Monate nach dem ersten erfassten Dokumentationszeitpunkt erfolgen, bei vorzeitigem Therapieabbruch 12 Monate nach Therapieabbruch.

7 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

7.1 Allgemeiner Aufbau des Dokumentationsbogens

Vor Einschluss in die Nichtinterventionelle Studie überprüft der Arzt/die Ärztin, ob die Patientin alle Einschluss- und Ausschlusskriterien für einen Studieneinschluss erfüllt. Die Patientin wird durch den Arzt/die Ärztin über die Nichtinterventionelle Studie informiert. Vor Teilnahme (Einschluss) in die Nichtinterventionelle Studie unterzeichnet die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 14.1). Davon verbleibt eine Kopie beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und wird nicht Teil des eCRF (electronic Case Report Form). Die zweite Kopie wird der Patientin ausgehändigt. Der Arzt/die Ärztin bestätigt mittels Eingabe des Datums der Einverständniserklärung im eCRF die korrekte Ausfertigung und Unterschrift der Einverständniserklärung. Vorher ist eine weitere Dokumentation nicht möglich. Nimmt die Patientin auch an den Untersuchungen mittels Patientenfragebögen zur Lebensqualität teil (gesonderte Einwilligung in der Einverständniserklärung nötig), wird ein Registrierungsformular pro Patientin direkt nach Einschluss an die [REDACTED] (Site Management Organisation) übermittelt.

Die Dokumentation erfolgt online. Alle erhobenen Befunde werden vom Arzt/von der Ärztin direkt in einen eCRF (Datenbank III) eingetragen.

Dieser eCRF muss für jede Patientin, die an der Nichtinterventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt werden und vom Arzt/von der Ärztin datiert und elektronisch unterzeichnet werden. Dies gilt auch für Patientinnen, bei denen eine Initialbehandlung begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

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

Im Teil „Baseline“ werden anamnestische Daten und Daten der Ovarialkarzinomkrankung sowie die Datensätze zur ärztlichen Therapieentscheidung und Parameter zur späteren Berechnung des Charlson-Scores (u.a. Vor-/Begleiterkrankungen) erfasst. Das Einlesen der Daten der patientenseitigen Fragebögen in die Fragebogen-Scan-Datenbank (Datenbank II) wird vor Beginn der Nichtinterventionellen Studie getestet und validiert.

Im Teil „Behandlung“ (Intensivdokumentation) werden pro Therapiezyklus die Daten zum Therapieverlauf (Antikörper- und Chemotherapieapplikation, eventuell auftretende unerwünschte Ereignisse (UE), noch einmal gesondert Daten zu hämatologischen/ laborchemischen Parametern (fakultativ) usw.) erfasst. Zur „Baseline“ und zu den Zeitpunkten Woche 12, 24, 39, 66 nach Einschluß werden Lebensqualitätsdaten anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28 erfasst.

Die Durchführung einer Tumorevaluation nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) liegt im Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin und sollten z. B. bei klinischem Hinweis auf Progress der Erkrankung durchgeführt werden.

Im Teil „Abschluss“ werden Daten zur Tumorevaluation, Abschlussgrund, andauernde (S)UEs, bestehende Supportivtherapie, Laborparameter und - falls aufgetreten - zum Abbruch der Therapie führende Schwangerschaften erfasst.

Die Patientin, welche an den Untersuchungen zur Lebensqualität teilnimmt, erhält von der behandelnden Ärztin/vom behandelnden Arzt den ersten Fragebogen zur patientenseitigen Abfrage der Lebensqualität („baseline“) (siehe Anlage 14.4) vor Behandlungsbeginn zu Beginn der Nichtinterventionellen Studie. Die erste Fragebogennummer des ersten Lebensqualitäts-Baseline-Fragebogens wird bei erster Dokumentation der Patientin im eCRF (Datenbank III) durch den Arzt / Ärztin einmalig erfasst. Weitere Fragebögen im Verlauf der Studie werden von der [REDACTED] direkt an die Patientin gesendet (Details hierzu siehe 10.3.2). Die ausgefüllten Fragebögen werden anschließend von der Patientin in einem neutralen Rückumschlag (ohne Absenderdaten) direkt an die [REDACTED] (CRO) geschickt und von dieser halbbautomatisch in die Datenbank II eingelesen. Beim Einlesen der Fragebögen in die Fragebogen-Scan-Datenbank (Datenbank II) werden Datenfelder zur Identifizierung (Geburtsjahr und Fragebogennummer) und das Dokumentationsdatum in jedem Fall manuell überprüft. Bei den übrigen Datenfeldern werden vom System nicht eindeutig erkannte Einträge ebenfalls dem Er-

fasser zur Bestätigung / Korrektur angezeigt und können somit verifiziert und ggf. korrigiert werden.

Die für Dokumentation und Studienmanagement notwendige Online-Software [REDACTED] ist Eigentum der Firma [REDACTED] und wird den Zentren für die Dauer der Nichtinterventionellen Studie zur Verfügung gestellt. Das System ist praxiserprobt, validiert und nach [REDACTED] zertifiziert. Korrekturen und Änderungen werden durch den elektronischen Audit-Trail nachvollziehbar dokumentiert.

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

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

7.2 Erhebungsvariablen

Die vorliegende Nichtinterventionelle Studie beeinflusst den individuellen Behandlungsablauf nicht und nimmt keinerlei Einfluss auf die ärztlichen Entscheidungen und Vorgehensweisen. Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin wird jedoch gebeten, die getroffenen Entscheidungen und durchgeführten Maßnahmen im online-Dokumentationsbogen dieser Nichtinterventionellen Studie zu dokumentieren. Die Dokumentationsunterlagen versuchen, dem üblichen Behandlungsverlauf möglichst nahe zu kommen und damit die Dokumentation zu erleichtern. Keinesfalls sind sie als Vorgaben für die Behandlung misszuverstehen.

Als Ausgangsbefunde werden in der Baseline folgende Angaben dokumentiert:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Demographische und anamnestische Daten des Patienten inkl. Geburtsjahr, Baseline-Fragebogennummer und Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Größe, Performance-Status)
- Begleit-/Vorerkrankungen
- Tumoranamnese bei Erstdiagnose und Therapiebeginn
- Primäroperation inklusive korrektem Staging, Histologie, Grading, postoperativer Tumorrest
- Vorbehandlung
- Ausgewählte hämatologische und biochemische Laborparameter (fakultativ)
- Ca-125 Wert, wenn vorhanden
- Bei bekanntem Bluthochdruck Daten zur bisherigen / aktuellen Therapie
- Schwangerschaft
- Angaben zur ärztlichen Therapieentscheidung

Patientenseitig:

- Lebensqualität (Fragebogen EORTC QLQ-C30 UND QLQ-OV28; Anlage 14.4)

Zu jedem Therapiezyklus (Intensivdokumentation) werden folgende Angaben erfasst:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Tumorevaluation
- Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Performance-Status)
- Ausgewählte hämatologische und laborchemische Laborparameter (fakultativ)
- Ca-125 Wert, wenn vorhanden
- Bestehende Supportivtherapie

- (S)UEs
- Daten zur Bevacizumab (Avastin[®])-Applikation

Patientenseitig:

- Lebensqualität (Fragebogen EORTC QLQ-C30 UND QLQ-OV28: Anlage 14.4) zu den Wochen 12, 24, 39, 66 nach Einschluß.

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

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

- Tumorevaluation
- Angaben zum Patientenstatus (Gewicht, Performance-Status)
- Daten zur Bevacizumab (Avastin[®])-Applikation
- Daten zu einer ggf. begleitenden palliativen Radiotherapie
- Bewertung der Therapie aus ärztlicher Sicht
- Grund der vorzeitigen Beendigung
- Andauernde (S)UEs
- Ausgewählte hämatologische und laborchemische Laborparameter (fakultativ)
- Ca-125 Wert, wenn vorhanden
- Bestehende Supportivtherapie
- Schwangerschaft

Nach dem Abschluss bzw. vorzeitiger Beendigung (siehe 4.3) der Behandlungsdokumentation (Intensivdokumentation) wird zusätzlich noch der weitere Verlauf der Behandlung in halbjährigen Dokumentationsabständen für 12 Monate mit folgenden Angaben erfasst:

In der Arztpraxis/Ambulanz/Klinik:

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

Erfassung von unerwünschten Ereignissen

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

- Beschreibung des Ereignisses
- Start- und Enddatum
- Klassifizierung des Ereignisses (*)
- Seriousness-Kriterien (siehe Kapitel 7.4.2)
- Ausgang des Ereignisses
- 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 ein unerwünschtes Ereignis schwerwiegend ist (siehe Kapitel 7.4.2), wird im Dokumentationsbogen festgehalten.

Erfassung von Schwangerschaften

Für die Erfassung von Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit) werden mindestens 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

Die wesentlichen demographischen und krankheitsbezogenen Variablen, Therapieergebnisse von Bevacizumab (Avastin[®]), Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie Daten aus den Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität (EORTC QLQ C-30 und QLQ-OV28) werden erfasst. Bei Beurteilung der Auswirkungen eines Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentielle Störgrößen durch das Heranziehen entsprechend stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

7.4 Unerwünschte Ereignisse

7.4.1 Unerwünschte Ereignisse

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

Ereignisse, die nicht im beschleunigten Meldeverfahren zu melden sind, sind **innerhalb von 30 Tagen** im Dokumentationsbogen zu erfassen:

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 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, Behandlungsunterbrechung, Abbruch der Behandlung)
 - sie eine medizinische Intervention erfordern
 - sie vom Arzt/ von der Ärztin als klinisch relevant bewertet werden
- Besondere Situationen, d.h. Überdosierung (*Overdose*), Abhängigkeit (*Abuse*), Missbrauch, Fehlgebrauch (*Misuse*), auch unabsichtlicher Medikationsfehler (*Medication Error or Near-misses*)
- Verdachtsfall einer Infektion durch Produktkontamination (*Suspected Transmission of Infectious Agent by Medicinal Product, STIAMP*)
- Ereignisse aus Wechselwirkungen (*Drug Interactions*) mit anderen Produkten
- Ereignisse im Zusammenhang mit Qualitätsmängeln/ Produktbeanstandungen (*Product Quality and/or Technical Complaints*)
- Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimittelfälschung oder Fälschungsverdacht (*Reports Involving Suspect Counterfeit or Counterfeit Drugs (Falsified Medicinal Products)*)
- Mangelnde Wirksamkeit (Lack of Efficacy, LoE)
- Die Progression der Grunderkrankung (Progression of Disease) wird in diesem Studi-

ensetting als Endpunkt erfasst und im Abschlussbericht aufgenommen, so dass hier keine zusätzliche Dokumentation als unerwünschtes Ereignis notwendig ist, sondern im eCRF unter Tumorevaluation Abschluss bzw. Verlaufsdocumentation dokumentiert wird.

7.4.2 Im beschleunigten Verfahren zu meldende Ereignisse

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

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, definiert als Ereignis das
 - o tödlich oder lebensbedrohend ist oder
 - o eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder
 - o zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder
 - o eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder
 - o 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 eines Zustandes erfordern, der den in der Definition „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ genannten Kriterien entspricht.

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

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 (Kontaktinformationen s. Kapitel 1).

Schwangerschaften (Schwangerschaft / Stillzeit) 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/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.

8 BIOMETRISCHE ASPEKTE

8.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen

Die primäre Fragestellung der Studie bezieht sich auf die Schätzgenauigkeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Altersgruppe der ≥ 70 jährigen Patientinnen. In einer ersten Studienphase werden alle Patientinnen unabhängig vom Alter rekrutiert. In der zweiten Studienphase liegt der Fokus der Rekrutierung auf den älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre). Die Fallzahlplanung basiert modellhaft auf einem exponentialverteilt-

ten parametrischen Schätzer, für den die Konfidenzintervallbreite berechnet wird [29]. Basierend auf einem erwarteten medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 19 Monaten (Ergebnisse ICON7 und GOG218 [23-25]), und einem Beobachtungszeitraum von bis zu 27 Monaten je Patientin (max. 15 Monate Intensivdokumentation plus 12 Monate Follow-up) bedarf es für eine Konfidenzintervallbreite von +/- 2 Monaten etwa n=730 Patienten (gegeben ein 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall; bedingte Wahrscheinlichkeit, die gewünschte Genauigkeit zu erreichen 90%). Bei einer erwarteten Dropout-Rate von 10% ergibt sich für die erste Studienphase eine Patientenzahl von n=800 Patienten. Da die Fallzahlplanung ein parametrisches Modell unterstellt, die Auswertung jedoch über Kaplan-Meier-Schätzer läuft, ist die tatsächlich zu erwartende Genauigkeit etwas geringer, etwa +/- 3 Monate.

Bei der Präzision des PFS Schätzers wurde von +/-3 Monaten ausgegangen. Dieses Delta wurde übereinstimmend von Experten als „minimal clinical difference for PFS“ definiert.

Um eine altersspezifische Subgruppenanalyse der Patientinnen ≥ 70 Jahre durchführen zu können, zielt die zweite Studienphase (voraussichtlich ab Juli 2014) auf die Dokumentation von Patientinnen ≥ 70 Jahre. Während Patientinnen in allen Alters-Subgruppen der GOG-218 Studie gleichermaßen von Avastin profitieren [23-24], gibt es Hinweise aus ICON7, der Phase II Studie OCTAVIA und anderen Tumorentitäten, dass ältere Patienten einen geringeren Vorteil von Avastin haben [25, 30, 31, 32, 33]. Basierend auf diesen Daten wird für ältere Patientinnen ≥ 70 Jahre kürzeres PFS von median 18 Monaten angenommen. Die erwartete Differenz zur Gesamtpopulation von einem Monat liegt im klinisch irrelevanten Bereich.

Um in der Gruppe der älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) eine Konfidenzintervallbreite von +/- 3 Monaten schätzen zu können, beträgt die Fallzahl bei einem erwarteten medianen PFS von 18 Monaten etwa 580 Patientinnen. Unter Berücksichtigung einer erwarteten Dropout-Rate von 10% ergibt sich für die Altersgruppe der älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) eine insgesamt zu rekrutierende Patientenzahl von 640 Patientinnen. Da der Anteil an Patientinnen ≥ 70 Jahre in der ersten Studienphase bei etwa 31% liegt, bedarf es einer noch zu rekrutierenden Patientenzahl von 390 Patientinnen (≥ 70 Jahre) in der zweiten Studienphase.

Die Gesamtfallzahl der zwei Studienphasen beläuft sich somit auf 1190 Patientinnen.

Mit dieser Fallzahl kann außerdem eine hinreichend präzise Schätzung der Inzidenz von seltenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung bestehend aus Bevacizumab (Avastin[®]) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der routinemäßigen, klinischen Anwendung gewährleistet werden. Mit einer geplanten Fallzahl von 1190 Patientinnen können unter der Behandlung mit Bevacizumab (Avastin[®]) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse diese mit einer Inzidenz von ca. 0,3 % mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit mit mindestens einem Ereignis beobachtet werden.

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Rahmen der Fragestellung von besonderem Interesse sind, ist die Fallzahl ausreichend, um Aussagen zur Häufigkeit von Hypertonien (erwartete Inzidenz 22,9% (\geq Grad 2) [23] – 25,9% (alle Grade) [26]), arteriellen Thromboembolien (Inzidenzen von 0,7% (alle Grade) [23] – 3,6% (alle Grade) [26]) und gastrointestinalen Perforationen (Inzidenzen von 1,3% (alle Grade) [26] – 2,6% (\geq Grad 2) [23]) machen zu können.

Sowohl in der Gesamtgruppengröße von 1190 Patientinnen als auch in der Subgruppe der älteren Patientinnen ist es möglich, bei einer erwarteten Rücklaufquote von ca. 70% der EORTC-Lebensqualitätsfragebögen (QLQ-C30 und QLQ-OV28) eine minimal klinisch relevante durchschnittliche Veränderung von 5,0 Punkten auf der QoL-Skala im Vergleich zum Ausgangswert mit einem zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 5% und mit einer Power $> 90\%$ zu entdecken (Annahmen: Standardabweichung = 35 Punkte, $r=0,6$).

8.2 Auswahl der Zentren

Durch die große Anzahl von ca. 350 Zentren, die über die gesamte Bundesrepublik verteilt sein werden, und 1190 einzuschließenden Patienten wird gewährleistet, dass eine für Deutschland repräsentative Patienten- und Arztauswahl stattfindet.

8.3 Analysenplan

Die primäre Variable wird inferenziell und zudem wie alle anderen erhobenen Variablen deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Median, dem 25% und 75%-Quartil, dem Minimum und dem Maximum dargestellt. Kategorieelle Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt.

Es erfolgt eine Auswertung der primären Variable sowohl für die Patienten der ersten Studienphase (Gesamtpopulation) als auch für die älteren Patienten ≥ 70 Jahre aus beiden Studienphasen. Um sicherzustellen, dass sich Patienten ≥ 70 Jahre aus beiden Studienphasen hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterscheiden, werden die Effektschätzer zusammen mit 95% Konfidenzintervallen präsentiert. Alle (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA codiert und je Patientin gelistet, zusammen mit Informationen zum Beginn, Dauer, der Häufigkeit, Schweregrad, Seriousness-Kriterien, kausalem Zusammenhang mit der Behandlung, sowie Ausgang des (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisses. Die erfassten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse werden auf Grundlage der Preferred Terms mit absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. Für die relativen Häufigkeiten werden 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

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

Die Überlebensrate nach einem Jahr und die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung werden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es werden 95%-Konfidenzintervalle für den Median der Zeit bis zum Eintritt der Ereignisse angegeben. Effekte möglicher Einfluss- und Störgrößen (besonders ECOG Performance Status, Begleiterkrankungen, Tumorstadium, histologische Klassifikation, primäre Operationsmethoden und postoperativer Tumorstadium) werden mittels Cox Regression-Modellen geschätzt.

Veränderungen in den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 UND QLQ-OV28 zum Ausgangswert werden mit einem t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz untersucht ($\alpha=0,05$; zweiseitig). Die Formulierung von Hypothesen zu Unterschieden in der Verlaufsentwicklung zwischen den Behandlungsarmen ist aufgrund der unzureichenden Datenbasis nicht möglich.

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

8.4 Interimsanalysen

Es sind 3 Interimsanalysen vorgesehen. Die 1. Zwischenauswertung findet statt, sobald 1/3 der Patientinnen (=270) der ersten Studienphase für 19 Monate (entspricht der erwarteten medianen progressionsfreien Überlebenszeit) beobachtet wurden (voraussichtlich im Juli 2014). Die genauen Zeitpunkte der weiteren Interimsanalysen sind abhängig vom Rekrutierungsverlauf. Die Details der Interimsanalysen werden im SAP vor der ersten Auswertung festgelegt. Die Zwischenauswertungen erfolgen rein deskriptiv, daher erfolgt keine Anpassung des Signifikanzniveaus.

9 BERICHT

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

- Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patientinnen
- Anzahl der teilnehmenden Zentren
- Darstellung aller erhobenen Beobachtungsvariablen
- Überprüfung der Repräsentativität der einbezogenen Zentren und Patientinnen
- Darstellung des Effektes von Störgrößen und der Bedeutung für die Interpretation der

Ergebnisse.

- Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die bisherigen Empfehlungen zur Behandlung
- Allgemeine Beurteilung der Studie

10 ADMINISTRATIVES

10.1 Ethische Beratung

Es ist eine Begutachtung der Nichtinterventionellen Studie durch die Ethikkommission vorgesehen. Der Wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteninformation und Einwilligungserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Das aus dieser Beratung hervorgehende Ergebnis wird von Roche allen teilnehmenden Ärzten zur Verfügung gestellt.

Jeder teilnehmende Arzt ist für die Einhaltung seiner berufsrechtlichen Pflichten insbesondere einer möglichen Beratungspflicht gemäß der für ihn geltenden Berufsordnung bei der für ihn zuständigen Ethikkommission verantwortlich.

Für eine Beratung durch die für ihn zuständige Ethikkommission im Rahmen seiner berufsrechtlichen Verpflichtung darf der teilnehmende Arzt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteninformation und -Einwilligungserklärung an diese Ethikkommission weitergeben. Darüber hinaus sollte er der zuständigen Ethikkommission das Beratungsergebnis der Ethikkommission des Wissenschaftlichen Leiters zur Verfügung stellen.

Falls sich der teilnehmende Arzt die für seine berufsrechtliche Beratung durch die Ethikkommission erhobenen Gebühren von Roche erstatten lassen möchte, sind die diesbezüglichen Vorgaben im Vertrag über die Durchführung der Nichtinterventionellen Studie zu beachten, insbesondere die Rücksprache mit Roche vor Einholung der Beratung und die Übermittlung des von der Ethikkommission erhaltenen Beratungsergebnisses an Roche. Dieses Ergebnis kann Roche bei Bedarf auch anderen teilnehmenden Ärzten übermitteln.

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

10.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige

Die vorliegende Erhebung ist eine Nichtinterventionelle 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 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 den teilnehmenden Ärzten wird den 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).

10.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

10.3.1 Monitoring

Das Vorliegen einer 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 oder durch Interviewtechnik durch das beauftragte Institut bearbeitet.

10.3.2 Datenmanagement

Die ausgefüllten 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 Eintragungen im Dokumentationsbogen nicht plausibel oder unvollständig sind oder Irrtümer in der Datenübertragung vermutet werden.

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

Zu Beginn der Nichtinterventionellen Studie wird der erste Fragebogen zur Lebensqualität unter der Therapie von der behandelnden Ärztin/vom behandelnden Arzt direkt an die Patientinnen ausgegeben. Die erste Fragebogensnummer des ersten Lebensqualitäts-Baseline-Fragebogens wird bei erster Dokumentation der Patientin im eCRF (Datenbank III) durch den Arzt / Ärztin einmalig erfasst. Dies geschieht, um eine zusätzliche Absicherung dieser zu Beginn wichtigen Information sicherzustellen. Im Verlauf der Nichtinterventionellen Studie werden Fragebögen zu den im Beobachtungsplan vorgesehenen Zeitpunkten direkt an die Patientinnen durch die [REDACTED] [REDACTED] versandt. Für den Versand werden die Stammdaten der Patientinnen (Name, Geburtsjahr, Telefonnummer, Adresse, Zentrums-ID, einmalig initiale Baseline-Fragebogensnummer) benötigt und vom Zentrum bei vorliegender Einverständniserklärung und Einschluss der Patientinnen direkt an die [REDACTED] [REDACTED] gefaxt. Die [REDACTED] [REDACTED] ist ein von der [REDACTED] [REDACTED] unabhängiges Tochterunternehmen, das in dieser Nichtinterventionellen Studie den Versand der Fragebögen organisiert. Erhält der Mitarbeiter der [REDACTED] [REDACTED] vom Zentrum ein Fax mit den Daten einer an der Beobachtungsstudie und dem Fragebogenprogramm teilnehmenden Patientin, gibt er deren Stammdaten in ein kennwortgeschütztes Fragebogenerfassungsprogramm (Datenbank I) ein. Die erfassten Stammdaten werden in der Datenbank I auf einem separaten Server der [REDACTED] [REDACTED] mit eigener Benutzerverwaltung gespeichert. In der Datenbank I sind die jeweiligen Ausgabeintervalle der verschiedenen Fragebögen hinterlegt, so dass diese rechtzeitig an die Patientin verschickt werden können. Jeder Fragebogen, der verschickt wird, ist mit einer eindeutigen einmaligen Nummer gekennzeichnet. Diese Nummer wird beim Versand des Fragebogens in der Datenbank I (Patientenstammdaten) gespeichert, so dass eindeutig zuzuordnen ist, welcher Fragebogen zu welchem Erhebungszeitpunkt an welche Patientin verschickt wurde. Die ausgefüllten, pseudonymen Fragebögen werden von der Patientin in einem neutralen Rückumschlag (ohne Absenderdaten) an die [REDACTED] [REDACTED] gesandt. Zur Kontrolle des Fragebogenrücklaufs wird ausschließlich die Fragebogensnummer von der [REDACTED] [REDACTED] an die [REDACTED] [REDACTED] übermittelt. Die [REDACTED] [REDACTED] erfasst den Fragebogenrücklauf in der Datenbank I. Mittels dieser Datenbank I kann also sowohl die Versendung der Fragebögen selbst, als auch die Versendung von Erinnerungsschreiben koordiniert werden. Ausschließlich Mitarbeiter der [REDACTED] [REDACTED] sind aufgrund eines Kennwortschutzes auf diese Datenbank I (Patientenstammdaten) zugriffsberechtigt.

Nach Erhalt der von der Patientin ausgefüllten Fragebögen werden diese durch die [REDACTED] [REDACTED] in eine separate Datenbank II (Scan-Datenbank) eingelesen. Die Zuordnung der ausgefüllten Fragebögen zu den im eCRF (Datenbank III) erfassten Patientendaten erfolgt folgendermaßen: Aus der Datenbank I wird mittels einer kennwortgeschützten Routine durch die [REDACTED] [REDACTED] eine Tabelle erstellt, die lediglich das Geburtsjahr der Patientin, die Nummer ihrer Fragebögen und die Kennnummer des sie behandelnden Zentrums enthält. Diese Liste mit Geburtsjahr und Zentrumsnummer wird der [REDACTED] [REDACTED] übermittelt und stellt die Verbindung zu

den Patientinnendaten im eCRF (Datenbank III) her, die Nummer ihrer Fragebögen ist die Verbindung zu den erfassten Daten in der Datenbank II. Falls in einem Zentrum mehrere Patientinnen mit dem gleichen Geburtsjahr erfasst sind, wird zudem auf die Patientinnennummer, die im eCRF (Datenbank III) vergeben wurde, zurückgegriffen. Dann erfolgt die Abklärung über die [REDACTED]. Die Stammdaten der Patientinnen werden unmittelbar nach dem Bekanntwerden des Abschlusses der intensiven Dokumentation der Patientin und vollständigem Rücklauf der Fragebögen (bzw. Abbruch der Rücklaufnachverfolgung) in der Datenbank I gelöscht (siehe Abbildung 1).

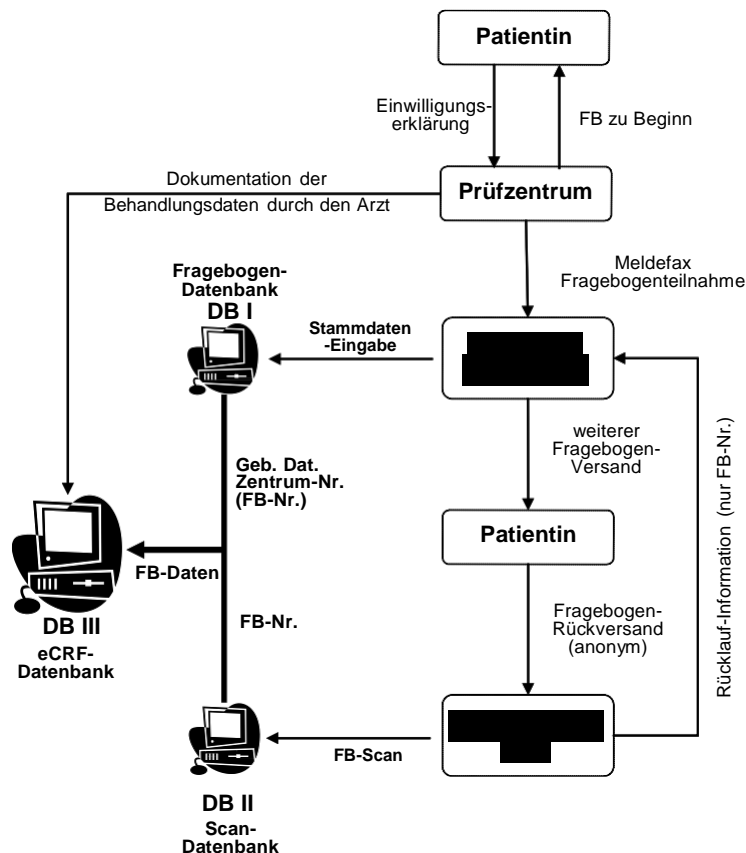


Abbildung 1: Administration der Fragebögen

10.3.3 Archivierung

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

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

10.4 Öffentliches Studienregister und Publikation

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

ten. Gemäß § 67 Abs. 6 AMG wird der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung ein Abschlussbericht übermittelt.

11 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der Nichtinterventionellen Studie (Beobachtungsstudie) entsprechend werden die Kosten für das verordnete Präparat sowie die ärztlichen Leistungen im Rahmen der routinemäßigen Behandlung von den üblichen Kostenträgern erstattet. Das Honorar für die Nichtinterventionelle Studie versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Erfassung der routinemäßig erhobenen Daten in dem studienspezifischen eCRF.

Die Dokumentation der Behandlungsdaten einer Patientin wird gemäß der Angaben im Beobachtungsplan honoriert.

Eine Untersuchung gilt als auswertbar und somit honorierbar, wenn die durch den Arzt eingegebenen Daten in den elektronischen Dokumentationsbogen zur Evaluierung der Fragestellungen im Sinne des Beobachtungsplans herangezogen werden können.

Sollten einzelne essentielle Datenfelder (Definition liegt bei der CRO vor) 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 vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten einer Patientin wird mit maximal 1000,00 Euro honoriert. Sollte die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet oder weniger Visiten dokumentiert worden sein, so wird entsprechend anteilig vergütet.

Die Honorierung kann nur vorgenommen werden, sofern die an Roche bzw. die CRO übermittelten Daten im Sinne dieses Beobachtungsplanes auswertbar sind. Um dies zu gewährleisten, sind die Vorgaben des Beobachtungsplans exakt einzuhalten. Insbesondere müssen bei jeder Dokumentation die Kriterien zur Auswahl der Patienten erfüllt sein (siehe Kapitel 5.2).

Die Berechnung der Vergütung orientiert sich an der GOÄ (Vergütungsziffern 85, maximal 2,3-facher Steigerungsfaktor).

Das Honorar beträgt unter der Annahme einer maximalen Anzahl von dokumentierten Besuchen der Patientin im Studienzentrum **1000,00 Euro** je vollständig dokumentierter Patientin. Die Honorierung soll gestaffelt erfolgen entsprechend nachfolgender Aufstellung:

- a) Dokumentation der im Abschnitt Baseline zu dokumentierenden Daten in der Arztpraxis/Klinik/Ambulanz: 100 € (geschätzter Aufwand für die Dokumentation ca. 1,5 Stunden (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz)
- b) pro Monat intensiver Therapie-Dokumentation (bis zu 15 Monate): 50 € (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 45 Minuten)
- c) Die Dokumentation des Abschlusses der intensiven Therapiedokumentation (einmalig am Monat 15 der Intensivdokumentation oder bei vorzeitigem Ende der Avastin-haltigen Therapie) wird mit 50 € vergütet (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 45 Minuten)
- d) Die Dokumentation des weiteren Verlaufs nach Abschluss der Avastin-haltigen Therapie wird je Dokumentation (bis zu zwei Dokumentationen in halbjährlichen Abständen) mit 50 € vergütet (GOÄ, Ziffer 85, 2,3facher Satz, ca. 45 Minuten)

Eine unvollständige Patientendokumentation seitens des Arztes / der Ärztin im eCRF wird nicht vergütet. Die Vergütung der erbrachten Leistungen erfolgt halbjährlich mittels Gutschriftverfahren.

12 LITERATUR

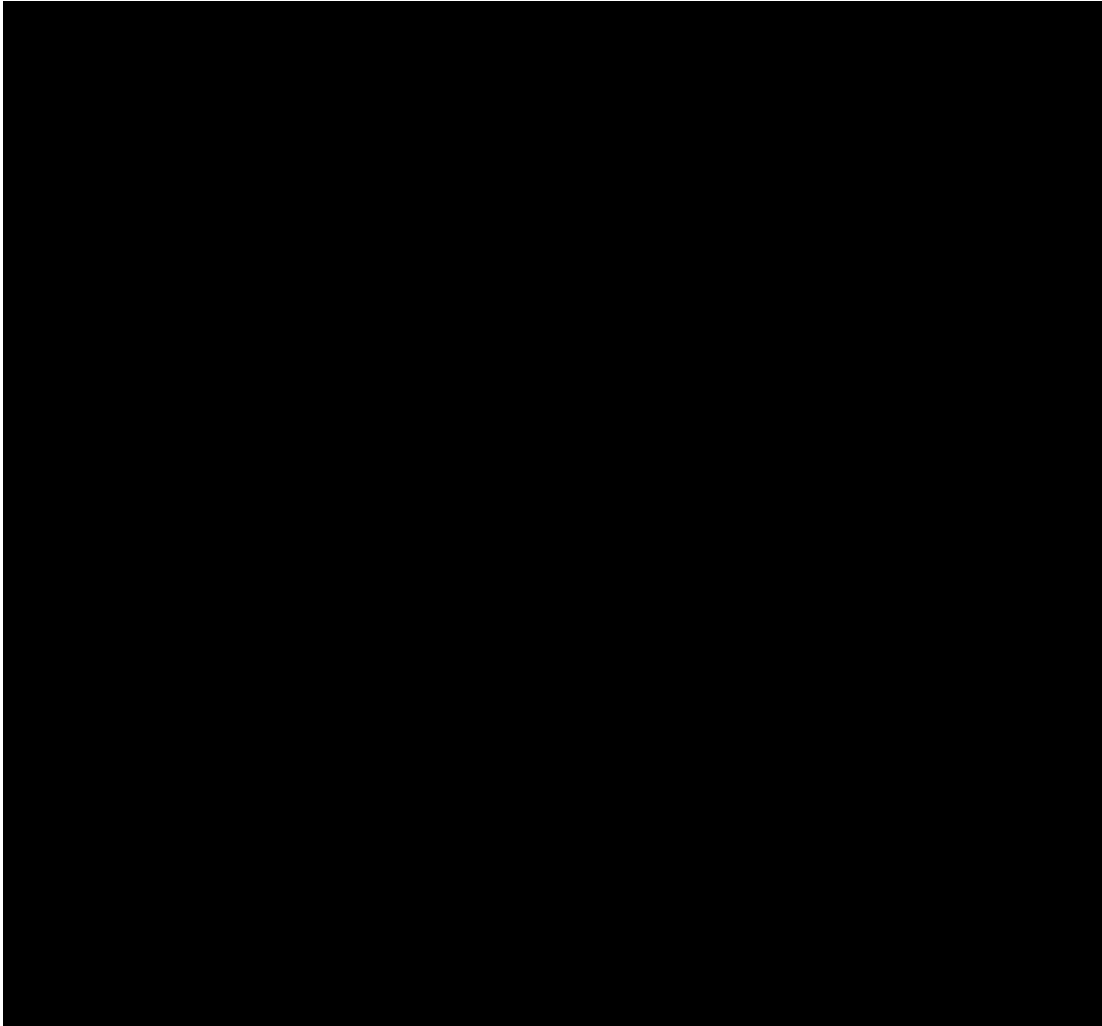
1. Garcia M et al. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, American Cancer Society, 2007
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. P, editors. Eierstöcke. In: Krebs in Deutschland 2005/06. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch Institut; 2010. p. 80-83
3. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. Am Fam Physician. 2009 Sep 15;80(6):609-616
4. Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie e.v. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., editor. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren [Internet]. München: Zuckschwerdt Verlag; 2007. http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_ovar_2010.pdf
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J. Clin. Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1248-1259
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009 März 15;115(6):1234-1244
7. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005 Jul 1;112(7):857-865
8. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2004 Jun 9;291(22):2705 -2712.
9. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Int. J. Gynecol. Pathol. 2000 Jan;19(1):7-15
10. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Ovar, „Empfehlung für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Aktualisierte Empfehlung der Kommission Ovar auf Grundlage des S2k Leitlinie (Version 1.0, Mai 2007)“, Juni 2011. http://www.ago-online.de/_download/unprotected/ovar_empfehlungen_maligner_tumoren_de_11.pdf
12. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat. Rev. Cancer. 2003 Jun;3(6):401-410
13. Ramakrishnan S, Subramanian IV, Yokoyama Y, Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries. Angiogenesis 2005 Aug: 169-182
14. Schmalfeld B, Burges A, Harter P (2009) „Targeted therapy“ des Ovarialkarzinoms. Der Gynäkologe 3, 179-184
15. Kobold S, Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? Oncologist. 2009 Dec;14(12):1242-51
16. Carpini D, Karam AK, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer Angiogenesis. 2010 Mar;13(1):43-58
17. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J. Clin. Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5180-5186

18. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, et al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mul-terian tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):154-159
19. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J. Clin. Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):76-82
20. Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007 Aug;17(4):771-776
21. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in per-sistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165-71
22. McGonigle KF, Muntz HG, Vuky J, et al. Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer (OV). *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): abstract 5551
23. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473-2483
24. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29(15S) 337s, Abstr 5023
25. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian can-cer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-2496.
26. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7: A phase III gynaecologic cancer intergroup (GCIG) trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy in women with newly diag-nosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8), Abstr LBA4, angenommen *N Engl J Med*
27. Aghajanian C et al., OCEANS, a phase III, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of Carboplatin and Gemcitabine plus Bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29(18S) 781s, Abstr LBA5007
28. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, u. a. 2010 G y-necologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian can-cer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011 Mai;21(4):750-755.
29. Hogg SA, Ciampi A, Lawless J. GGDMLE: a computer program which finds maximum likeli-hood estimates for the generalized log gamma distribution. *Comput Programs Biomed.* 1982 Dec;15(3):201-15
30. Gonzalez-Martin 2013 *JEur J Cancer* 49(18), 3831-3838
31. Zhou M, Yu P, Qu X et al. Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2013; 8 (12)
32. Kabbavar FF, Hurwitz HI, Yi J et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 199-205
33. Pivov X, Schneeweiss A, Verma S et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or meta-static breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2387-2395

13 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan (Draft Version 3.0 vom 25.07.2014) sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die Nichtinterventionelle Studie entsprechend den gesetzlichen Grundlagen (AMG) und den Vorgaben des Planes durchzuführen.

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



14 ANHÄNGE

14.1 Patienteninformation und -Einwilligungserklärung

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 Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28