

NICHTINTERVENTIONELLE STUDIE

Herceptin[®]

Anti-HER2-ReTherapie mit Herceptin[®] bei Brustkrebs

Beobachtungsplan

(ML 21589)

Version 1.2 vom 21.01.2008



Roche Pharma AG
Grenzach-Wyhlen

INHALTSVERZEICHNIS

KONTAKT	4
1 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN.....	5
2 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS.....	6
3 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE	9
3.1 Hintergrund.....	9
3.2 Formulierung der Fragestellung.....	10
3.3 Begründung der Methodenwahl.....	10
4 SELEKTIONSKRITERIEN	10
4.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen	10
4.2 Beschreibung des Patientenzugangs.....	11
5 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE.....	11
5.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie	11
5.2 Ablauf.....	11
6 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION.....	12
6.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans.....	12
6.2 Erhebungsvariablen.....	13
6.2.1 Ablauf der Dokumentation	14
6.3 Einfluss- und Störgrößen.....	14
6.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	14
6.5 Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	15
6.6 Schwangerschaften	15
7 BIOMETRISCHE ASPEKTE	15
7.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen.....	15
7.2 Auswahl der Zentren	16
7.3 Analysenplan	16
8 BERICHT	16
9 ADMINISTRATIVES.....	16
9.1 Ethische Beratung.....	16
9.2 Rechtliche Grundlagen und Anzeige.....	17
9.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	17
9.3.1 Monitoring.....	17
9.3.2 Datenmanagement	17
9.3.3 Archivierung.....	17
9.4 Öffentliches Studienregister und Publikation	17
10 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG.....	18
11 UNTERSCHRIFTEN	19
12 LITERATUR.....	20

13	ANHÄNGE	20
13.1	Patienteneinverständniserklärung.....	20
13.2	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (Beobachtungsstudie).....	20
13.3	Schwangerschaftsmeldeformular	20
13.4	Fachinformation.....	20

KONTAKT

Im Falle einer schwerwiegenden unerwünschte Arzneimittelwirkung oder einer Schwangerschaft muss innerhalb eines Arbeitstages per Telefon oder Fax mit Roche Verbindung aufgenommen werden:

Arzneimittelsicherheit, Roche Grenzach (bevorzugt):

Adresse: Roche Pharma AG
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen

Telefon-Nr.: +49 7624 142423

Fax-Nr.: +49 7624 143183


Email: grenzach.drug_safety@roche.com

Bei Fragen zur Durchführung der Nichtinterventionellen Studie:

CRO-Projektleiter/in


Adresse: 
iOMEDICO AG
Hanferstrasse 28
79108 Freiburg

Telefon-Nr.: 


Fax-Nr.: 

Email: 

Medical Manager, Roche Grenzach

Adresse: 
Abt. Hämatologie/Onkologie/Rheumatologie

Telefon-Nr.: +49 7624 14 3325

Fax-Nr.: 

Email: 

1 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AC	Adriamycin (Doxorubicin) plus Cyclophosphamid
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit
CISH	Chromogen-in-situ Hybridisierung
DFS	disease free survival
DDFS	distant disease-free survival
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
HERA-Studie	HERceptin Adjuvant-Studie
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IHC	Immunhistochemie
KBV	kassenärztliche Bundesvereinigung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NIS	non interventional study
OS	overall survival
RHEA-Studie	Herceptin Retreatment after adjuvant study
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPIK	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
SUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (Synonym: schwerwiegende Nebenwirkung)
TCH	Docetaxel plus Carboplatin plus Trastuzumab
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Synonym: Nebenwirkung)

2 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

AIMS No.:	ML21589
Title:	Non interventional, post marketing surveillance study (NIS) of Herceptin® in patients who relapsed after anti-HER2-therapy for early breast cancer
Version and Date:	1.0, 27-November-2007
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	<p>The objective of this NIS according to §67 Abs 6 AMG is the documentation of data concerning efficacy and safety of Herceptin® (trastuzumab) in patients with HER2 positive breast cancer, who relapsed after receiving adjuvant anti-HER2-therapy for HER2 positive early breast cancer.</p> <p>The purpose of this investigation is to document the re-application of Herceptin® as a part of routine treatment in Germany. The implementation of this NIS does not influence the physician's decision regarding therapy, diagnostics and frequency of medical examination during and after the treatment.</p>
Selected patient population:	HER2 positive, locally recurrent or metastatic breast cancer patients who relapsed after having received anti-HER2-therapy for HER2 positive, early breast cancer
Planned number of patients:	1.500
Selected physician population:	Oncologists and gynecologists in clinics, outpatient clinics and office-based physicians specialized in oncology
Planned number of centers:	300
Selection criteria:	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none">• age \geq 18 years• Written and signed informed consent obtained prior to onset of documentation• pre- and postmenopausal female patients with histologically and/or cytologically confirmed locally recurrent or first-line metastatic HER2 positive breast cancer• HER2 positive tumor (IHC 3+ and/or FISH/CISH positive)• patients must have received anti-HER2-therapy as systemic treatment for early breast cancer in the neoadjuvant or adjuvant setting• patients relapsing after completed (neo-) adjuvant anti-HER2-therapy <p>Exclusion criteria (according to contraindications and SmPC):</p> <ul style="list-style-type: none">• pregnancy or lactation• patients having relapsed during the (neo-) adjuvant anti-HER2-therapy

- LVEF \leq 50% at baseline, measured by echocardiography or MUGA
- severe dyspnoea at rest
- requirement of supplementary oxygen therapy
- patients with symptomatic heart failure or documented coronary artery disease
- hypersensitivity to Chinese hamster ovary cell products, other recombinant human or humanized antibodies, trastuzumab or any of the excipients.

Internet access at site is obligatory. The sites are selected by the gynecology sales force of Roche Pharma AG.

Main parameters of interest:

The following questions are of particular importance:

- How long is the median time span between the adjuvant treatment and the re-therapy?
- How long is the average duration of re-therapy?
- Which criteria influence the choice of re-therapy?
- Which criteria determine the choice of chemotherapy regimens in combination with Herceptin[®] re-therapy in clinical routine?
- What kind of therapy regimens are chosen in second and further line settings?
- Is there a difference in outcome depending on selected adjuvant anti-HER2-therapy?
- Are the positive effects in terms of disease free survival intervals shown in registration studies reproducible by this non interventional study?
- Are there any new side effects?
- How are the experiences with the handling of cardiac side effects (management of cardiac side effects, frequency of monitoring)?

Procedures:

Each site has access to the internet platform of iOMEDICO Trastuzumab-NIS ML 21589 in order to document the treatment of patients online. For each patient a new file has to be generated. The following information should be documented:

- demographic characteristics and medical history of the patient
- HER2 diagnosis
- adjuvant treatment and outcome
- extension of the tumor and localization of metastasis before onset of re-treatment
- therapy with Herceptin[®] and concomitant medication
- side effects including cardiac side effects, management and outcome

- disease free survival and overall survival

Statistical considerations:

Due to widespread dissemination a representative image of retreatment modalities is warranted.

Duration:

First Patient in: March 2008

Last Patient in: March 2011

Observational Period: up to the date of death or max. 5 years

3 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

3.1 Hintergrund

Eine Überexpression bzw. Genamplifikation des humanen, epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors HER2 tritt bei etwa 20 – 25 % der Patientinnen mit Brustkrebs auf. Die betroffenen Patientinnen haben im Allgemeinen eine schlechtere Prognose, was sich in einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit äußert.

Der auf diese Erkenntnis hin entwickelte murine monoklonale Antikörper 4D5 zeigte *in vivo* eine hohe und gezielte Aktivität gegen HER2-positive Tumore. Die Möglichkeit des klinischen Einsatzes eines Antikörpers eröffnete sich allerdings erst, als es 1992 gelang, diesen so weitgehend zu humanisieren, dass auch nach einjähriger Applikation beim Menschen keine Antikörper gegen Mausimmunglobuline nachweisbar waren.

Die Ergebnisse der Herceptin[®]-Zulassungsstudie zur Monotherapie (Cobleigh et al., 1999) zeigten, dass ein erheblicher Anteil der intensiv vorbehandelten Patientinnen noch von einer Herceptin[®]-Monotherapie profitieren. Die Zulassungsstudien zur Erstlinientherapie in Kombination mit Paclitaxel (Taxol[®]) und Docetaxel (Taxotere[®]) zeigten, dass durch die zusätzliche Gabe von Herceptin[®] zur Chemotherapie für Patientinnen mit starker HER2-Überexpression oder Genamplifikation eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um annähernd 45 % (7 bzw. 8,5 Monate) erreicht werden kann (Slamon et al., 2001, Marty et al., 2005).

Basierend auf den guten klinischen Ergebnissen in der metastasierten Situation wurden weltweit vier große Studien zur Herceptin[®]-Therapie in der Adjuvanz gestartet, u.a. die adjuvante Zulassungsstudie HERA. In der HERA-Studie wurde die Effektivität einer 1-Jahres- Herceptin[®]-Therapie im 3-wöchentlichen Dosierungsschema nach abgeschlossener Operation, Chemotherapie und (sofern indiziert) Strahlentherapie untersucht. Die US-Studien NSABP B31 und NCCTG N9831 untersuchten die Wirksamkeit nach 4 Zyklen AC gefolgt von Paclitaxel in Kombination (in einem Arm auch in Sequenz) mit Herceptin[®] über 1 Jahr. In der BCIRG006-Studie wurde die Gabe von 4 Zyklen AC gefolgt von Docetaxel und Herceptin[®] über 1 Jahr mit einem anthrazyklinfreien Schema aus 6 Zyklen TCH (Docetaxel, Carboplatin und Herceptin[®]) verglichen. Alle vier Studien zeigten in ihren Zwischenanalysen übereinstimmend eine Reduktion des Rezidivrisikos um ca. 50 % sowie einen Gesamtüberlebensvorteil bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil.

Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Herceptin[®] in der Adjuvanz, führen dazu, dass zunehmend immer mehr Patientinnen bereits in dieser Therapiesituation erfolgreich mit Herceptin[®] behandelt werden können. Das Rezidivrisiko nach einer 1-jährigen Herceptin[®]-Behandlung wird in der Literatur mit etwa 23% angegeben. Momentan liegen hierzu nur vereinzelte Erfahrungen aus dem klinischen Alltag vor, da bisher nur wenige Patientinnen einen Rückfall erlitten. In einer internationalen Studie, der sog. RHEA-Studie, soll daher die Effektivität und Sicherheit einer erneuten Herceptin[®]-Behandlung bei Patientinnen untersucht werden, die bereits in der Adjuvanz Herceptin[®] erhielten und frühestens 6 Monaten nach der Therapie progredient wurden. Erste klinische Daten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass zum einen die Rezidivwahrscheinlichkeit vermutlich geringer ist als angenommen und zum anderen rezidierte Patientinnen auf eine erneute Herceptin[®]-Therapie ansprechen können.

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]) wurde im Jahr 2000 in der Europäischen Union und damit in Deutschland für die Therapie des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms als Monotherapie nach Anthrazyklinversagen bzw. in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Die Zulassung um die Kombination mit Docetaxel in der Erstlinien-Therapie wurde 2004 erweitert. Im Mai 2006 wurde Herceptin[®] für Patienten mit HER2-überexprimierenden Brustkrebs im Frühstadium nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (sofern indiziert) zugelassen.

3.2 Formulierung der Fragestellung

Ziel der Nichtinterventionellen Studie (nach §67 Abs. 6 AMG) ist die Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Herceptin® (Trastuzumab) in zugelassener Indikation (HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom), bei Patienten/Patientinnen, die nach einer abgeschlossenen, (neo)adjuvanten Anti-HER2-Therapie einen Rückfall erlitten.

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

Die folgenden Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Nichtinterventionellen Studie untersucht werden:

- Wie groß ist das mediane Zeitintervall zwischen adjuvanter Behandlung und ReTherapie?
- Wie lange ist die durchschnittliche Dauer einer ReTherapie?
- Welche Kriterien beeinflussen die Wahl der ReTherapie?
- Welche Kriterien beeinflussen die Chemotherapiewahl, die in Kombination zur Herceptin®-ReTherapie gewählt werden?
- Welche Therapieregime werden für die zweite und dritte Therapielinie gewählt?
- Gibt es einen Unterschied hinsichtlich des Tumoransprechens bezüglich der gewählten adjuvanten Anti-HER2-Therapie?
- Können die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens in dieser Nichtinterventionellen Studie bestätigt werden?
- Welche bisher ggf. nicht bekannten Nebenwirkungen treten auf?
- Wie sind die Erfahrungen mit kardialen Ereignissen hinsichtlich Häufigkeit, Management und Reversibilität?

3.3 Begründung der Methodenwahl

Diese Prüfung ist in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht nicht-intervenierend. Die Vorgehensweise der beteiligten Ärzte/Ärztinnen wird durch diese Prüfung nicht beeinflusst. Der Arzt/die Ärztin ist völlig frei in seiner/ihrer Entscheidung, welche Patienten/Patientinnen er/sie mit dem in dieser Prüfung selektierten Medikament behandelt, welche 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 Wahl dieses methodischen Ansatzes ergibt sich zwingend aus dem Untersuchungsgegenstand der Nichtinterventionellen Studie, die das Arzt- und Patientenverhalten unter Routinebedingungen zum Inhalt hat.

4 SELEKTIONSKRITERIEN

4.1 Vorgehen bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen

Es ist geplant, rund 300 Zentren in die Nichtinterventionelle Studie einzubeziehen. Die Begründung für die Anzahl der Zentren kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden.

Die Nichtinterventionelle Studie soll in Kliniken, Ambulanzen bei onkologisch und gynäkologisch tätigen Ärzten/Ärztinnen sowie bei niedergelassenen, onkologisch tätigen Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden, da diese in der untersuchten Indikation fast alle Patienten/Patientinnen behandeln. Die Ärzte/Ärztinnen werden durch den Außendienst der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, rekrutiert.

4.2 Beschreibung des Patientenzugangs

Im Sinne der Fragestellung dieser Nichtinterventionellen Studie werden aus der allgemein an HER2-positivem Brustkrebs erkrankten Patientenpopulation, die nach einer abgeschlossenen, (neo)adjuvanten anti-HER2-Therapie einen Rückfall erlitten, diejenigen in diese Nichtinterventionelle Studie aufgenommen, die im Rahmen der Therapie einer medikamentösen Behandlung bedürfen und bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin die individuelle Entscheidung trifft, eine Therapie mit Herceptin® durchzuführen.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für die Patienten/Patientinnen zu dokumentieren, die im Zeitraum von 3 Jahren nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung mit Herceptin® bedürfen.

Die Begründung der Gesamtzahl an Patienten/Patientinnen kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden. Die Zahl der Patienten/Patientinnen pro Zentrum wurde nicht *a priori* festgelegt, da die Zahl möglicherweise geeigneter Patienten/Patientinnen aufgrund der lokalen Gegebenheiten stark schwanken kann.

5 DURCHFÜHRUNG DER NICHTINTERVENTIONELLEN STUDIE

5.1 Dauer und Vorzeitige Beendigung der Nichtinterventionellen Studie

Die Nichtinterventionelle Studie wird im März 2008 beginnen und voraussichtlich im März 2016 beendet werden. Es ist ein Rekrutierungszeitraum von drei Jahren geplant. Die individuelle Dauer der Dokumentation eines Patienten/einer Patientin beträgt ca. 60 Monate. Die Dauer der Beobachtung 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 jedem Patienten/jeder Patientin eine vierteljährliche Statuserhebung vorgenommen werden. Die Abschlusserhebung ist 5 Jahre nach Einschluss des Patienten/der Patientin in die Nichtinterventionelle Studie vorgesehen.

Die Nichtinterventionelle Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn der Leiter der wissenschaftlichen Prüfung die Weiterführung der Nichtinterventionellen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht mehr befürwortet. Roche behält sich das Recht vor, die Nichtinterventionelle Studie aus betriebswirtschaftlichen Überlegungen vorzeitig zu beenden.

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.

5.2 Ablauf

Die vorliegende Prüfung beeinflusst den individuellen Behandlungsablauf nicht. Die Nichtinterventionelle Studie nimmt keinerlei Einfluss auf die ärztlichen Entscheidungen und Vorgehensweisen. Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin wird jedoch gebeten, die getroffenen Entscheidungen und durchgeführten Maßnahmen im online-basierten 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 Patient/Patientin ist folgender:

- a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung erfolgt außerhalb der Studie
- b) Patienteneinverständniserklärung
- c) Patientenstatus inklusive Begleiterkrankungen und Angabe zur Behandlung vor Studienbeginn

- d) Eventuelle Zwischenbefunde
- e) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Das Ende der Grunddokumentation sollte in der Regel 1 Jahr nach Studienbeginn erfolgen oder bei Behandlungsbeendigung, sofern diese früher sein sollte.
- f) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung während des Follow-ups. Der Abschluss der Verlaufsdokumentation sollte in der Regel nach maximal 5 Jahren erfolgen.
- g) Abschlussbogen

6 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

6.1 Allgemeiner Aufbau des Beobachtungsplans

Der online-basierte Beobachtungsbogen ist in 3 Teile untergliedert:

- Aufnahme:
 - Demographische Daten / Anamnese
 - Diagnostik
 - Angaben zu Radiotherapie und/oder Hormontherapie
 - Angaben zur neo-/adjuvanten Chemo-/Immuntherapie
 - Angaben zur neo-/adjuvanten anti-HER2-Therapie
 - Kardiale Diagnostik
 - Aktueller Tumorstatus
- Grunddokumentation (1 Jahr)
 - Angaben zur Chemo-/Immuntherapie und/oder Hormontherapie
 - Angaben zur Herceptin[®]-Therapie
 - Angaben zur Begleitmedikation
 - Kardiales Monitoring
 - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Erfassung von Schwangerschaften
- Verlaufsdokumentation (Vierteljährlich für weitere 4 Jahre)
 - Aktueller Patientenstatus
 - Angaben zur antineoplastischen Therapie ab 2nd-line
 - Angaben zur Hormontherapie
 - Angabe zur anti-HER2-Therapie
 - Kardiales Monitoring
 - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Erfassung von Schwangerschaften

Vor Aufnahme eines Patienten/einer Patientin in die Nichtinterventionelle Studie überprüft der teilnehmende Arzt/ die teilnehmende Ärztin, ob der Patient/die Patientin alle Einschlusskriterien erfüllt. Der Patient/die Patientin wird durch den teilnehmenden Arzt/ die teilnehmende Ärztin über die Nichtinterventionelle Studie informiert. Vor Einschluss in die Nichtinterventionelle Studie unterzeichnet der Patient/die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 13.2). Diese verbleibt beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und ist nicht Teil des Dokumentationsbogens.

Ein elektronischer Dokumentationsbogen muss für jeden Patienten/jede Patientin, der/die an der Nichtinterventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und vom Arzt/von der Ärztin oder von einer durch ihn/sie autorisierten Person datiert und mittels einem von iOMEDICO AG zugewiesenem Passwort auf Visiten-Ebene unterzeichnet werden. Dies gilt auch für Patienten/Patientinnen, bei denen eine Initial-Behandlung begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

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

Alle erhobenen Befunde werden vom Arzt/ von der Ärztin oder von einer durch ihn/ sie autorisierten Person in einen elektronischen Dokumentationsbogen eingetragen. Die notwendige Software *iostudy office* ist Eigentum der Firma iOMEDICO AG und wird für die Dauer der Nichtinterventionellen Studie zur Verfügung gestellt. Das System ist praxiserprobt, validiert und nach ISO 9000:2001 zertifiziert. Korrekturen und Änderungen werden durch ein elektronisches Audit-Trail nachvollziehbar dokumentiert.

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

6.2 Erhebungsvariablen

Die gesamt durchgeführte medikamentöse Anti-HER2-ReTherapie wird dokumentiert, um detaillierte Angaben zur Wahl der Chemotherapie, zur Therapie mit Herceptin® sowie zur zeitlichen Abfolge der unterschiedlichen Chemotherapieregime und Anti-HER2-Therapien im Krankheitsverlauf zu erhalten.

Zur Wirksamkeitsbewertung, auch in Bezug zu demographischen, anamnestischen und therapeutischen Charakteristika, werden folgende Endpunkte herangezogen:

- Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeitraum zwischen Operation und Tod jeglicher Ursache, oder aber, bei noch lebenden Patienten/Patientinnen, zwischen Operation und letztem Beobachtungszeitpunkt (zensierte Beobachtung)
- Krankheitsfreies Überleben (DFS), definiert als Zeitraum zwischen Diagnose des ersten Rezidivs und erneutem Progress oder Tod jeglicher Ursache.
- Distant disease-free survival (DDFS), definiert als Zeitraum zwischen Operation und Dokumentation des ersten Rezidivs.

Für die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden folgende Daten erhoben:

- Beschreibung des Ereignisses (Diagnose)
- Start- und Enddatum
- Schweregrad (mild, moderat, schwer)
- Kriterien für schwerwiegend
- Ausgang des Ereignisses (Diagnose)
- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung
- Therapie

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

Für die Erfassung von Schwangerschaften werden folgende Daten erhoben:

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

Diese Erfassung erfolgt mit Hilfe der Pregnancy Form außerhalb des elektronischen Systems.

6.2.1 Ablauf der Dokumentation

	Anamnese	Grunddokumentation	Verlaufsdokumentation
Registrierung	x		
Patienteneinverständniserklärung	x		
Begleiterkrankungen	x		
Tumoranamnese	x		
Prognosefaktoren	x		
Vortherapien, Systemische Therapie	x		
Vortherapien, Zusatzinformationen	x		
Begleitmedikation		x	x
Chemotherapie und Immuntherapie		x	
Hormontherapie		x	
Anti-HER2-Therapie		x	x
Kardiales Monitoring		x	x
Verlauf		x	x
(Schwere) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ((S)UAW)		x	x
Schwangerschaft		x	x
Therapieende		x	
Dokumenationsende			x
Signatur	x	x	x

6.3 Einfluss- und Störgrößen

Die wesentlichen demographischen, krankheitsbezogenen und therapeutischen Variablen werden erfasst, um ihren Einfluss auf Therapieergebnisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beurteilen zu können.

Bei Beurteilung der Auswirkung eines bestimmten Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentielle Störgrößen durch Heranziehen entsprechender stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

6.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen, deren ursächlicher Zusammenhang mit Herceptin® sicher, wahrscheinlich oder möglich ist, werden unabhängig davon, ob sie schwerwiegend sind oder nicht, im elektronischen Dokumentationsbogen erfasst.

Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden gemäß Roche Standard zusätzlich auf dem "Meldeformular: Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (Beobachtungsstudie)" erfasst (siehe Anhang 13.2) und an Roche gemeldet.

Um eine standardisierte und mit anderen Studien vergleichbare Dokumentation der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Typ, Schweregrad) zu erzielen, orientiert sich diese an den in der Onkologie etablierten NCI CTCAE-Kriterien. Besonderes Augenmerk wird auf die Dokumentation der Herzdiagnostik gelegt, um etwaige kardiale, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Langzeittoxizitäten zuverlässig zu erfassen.

6.5 Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

auf dem dafür vorgesehenen Meldebogen (siehe Anhang 13.2) gemeldet.

Eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung ist gemäß § 3 Abs. 8 GCP-V definiert als jedes Ereignis, das

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

6.6 Schwangerschaften

Das Auftreten von Schwangerschaften ist gemäß Roche SOP (gcp_sop000080) während der Nichtinterventionellen Studie und bis zu 24 Wochen nach Beendigung der Therapiephase zusätzlich auf dem Schwangerschaftsbogen (siehe Anhang 13.3) zu dokumentieren und vom Arzt/von der Ärztin innerhalb eines Arbeitstages an Roche zu melden (Ansprechpartner siehe Kapitel 6.5). Schwangerschaften sind auch im Falle von 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. Das Monitoring der Patientin sollte bis zur Beendigung der Schwangerschaft fortgeführt werden.

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

7 BIOMETRISCHE ASPEKTE

7.1 Anzahl der Patienten/Patientinnen

Mit der geplanten Gesamtzahl von ca. 1500 einzuschließenden Patienten/Patientinnen und einem erwarteten Rücklauf der Grunddokumentationsbögen von ca. 70% ist eine hinreichend präzise Schätzung von relevanten Populationsparametern gewährleistet.

Unter der Annahme, dass nach einjähriger Herceptin-Behandlung das Rezidivrisiko um ca. 50% auf einen Wert von ca. 23% sinkt, sind Schätzungen dieses Parameters in einem Bereich von 23 bis 46% verlangt. Zur Schätzung eines Rezidivrisikos von 23% mit einer Genauigkeitsschranke von 5% zum Konfidenz-

veau von 95% (Power 80%) werden 775 Patienten/Patientinnen benötigt. Liegt das Rezidivrisiko bei 46%, sind für eine Schätzung mit der gleichen Genauigkeit und unter den gleichen Bedingungen 1060 Patienten/Patientinnen erforderlich.

7.2 Auswahl der Zentren

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

7.3 Analysenplan

Die statistischen Analysen zur Beantwortung der Fragestellung dieser NIS (siehe Abschnitt 3.2) sowie Art und Umfang der Datenpräsentation werden detailliert in einem Statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben. Der SAP wird vom verantwortlichen Biometriker entwickelt und vor der ersten Zwischenanalyse finalisiert. Auftraggeber und Biometriker unterzeichnen den SAP gemeinsam.

Alle erhobenen Parameter werden deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Median und dem Maximum dargestellt. Kategorieelle Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt. Die deskriptiv-statistische Auswertung wird ergänzt durch Punkt- und Intervallschätzungen der Zielparameter, z.B. Rezidivanteil nach einjähriger Behandlung, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben, jeweils stratifiziert nach potentiellen Einfluss- und Störgrößen, die im Rahmen von (logistischen) Regressionsmodellen identifiziert werden (siehe auch Abschnitt 6.3).

Überlebenszeiten werden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es werden 95%-Konfidenzintervalle für den Median der Zeit bis zum Eintritt der Ereignisse angegeben. Die Effekte möglicher Einfluss- und Störgrößen werden mit Hilfe von Cox Regressionsmodellen geschätzt.

Alle unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA codiert und auf der Grundlage der „Preferred Terms“, gegliedert nach „System Organ Class“ zusammen mit Informationen zum Schweregrad, zum kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, und zur „Seriousness“ mit absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst.

8 BERICHT

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

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

9 ADMINISTRATIVES

9.1 Ethische Beratung

Es ist eine Begutachtung der Nichtinterventionellen Studie durch die Ethikkommission vorgesehen. Der wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt/jede

teilnehmende Ärztin im Rahmen seiner/ihrer berufsrechtlichen Verpflichtung durch die für ihn/sie zuständigen Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck darf der Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung weitergegeben werden.

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

9.2 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) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (SPIK) unter Nennung der teilnehmenden Ärzte/Ärztinnen durch Roche angezeigt. Eine Kopie des Vertrages zwischen Roche und den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen wird der KBV und dem SPIK übermittelt. Roche hat das Einverständnis hierzu von den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen vertraglich eingeholt.

9.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

9.3.1 Monitoring

Die Datenerhebung wird stichprobenartig durch einen von Roche beauftragte/n Monitor/in durch Abgleich der im Dokumentationsbogen notierten Daten mit den Daten der Patientenakte kontrolliert. Der Patient/die Patientin wird hierüber vor Teilnahme an der Nichtinterventionellen Studie aufgeklärt und um seine/ihre Einwilligung gebeten. Nur Patienten/Patientinnen, die ihre Einwilligung gegeben haben, können im Rahmen der Nichtinterventionellen Studie beobachtet werden.

9.3.2 Datenmanagement

Die ausgefüllten elektronischen Dokumentationsbögen werden durch die iOMEDICO AG elektronisch auf Vollständigkeit, Plausibilität und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusätzlich manuell geprüft. Der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin verpflichtet sich, auf Anfrage alle benötigten Hintergrundinformationen zu seinen Aufzeichnungen zu liefern. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Irrtümer in der Datenübertragung vermutet werden.

Die Patientendaten werden vom Zentrenpersonal einmal in eine elektronische Datenbank eingegeben. Bei einer unvollständigen oder unplausiblen Dokumentation werden automatisch im System hinterlegte Queries generiert, die jedoch nach wie vor eine Speicherung der Dokumentation auf der elektronischen Datenbank zulassen. Eventuelle Fragen werden anschließend, 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.

9.3.3 Archivierung

Der Arzt/die Ärztin ist für die Aufbewahrung und Archivierung aller Unterlagen der Beobachtung für die Dauer von mindestens 10 Jahren verantwortlich. Die Archivierung der elektronischen Dokumentationsunterlagen wird von Roche übernommen.

Ausgenommen von der Möglichkeit der zentralen Archivierung durch Roche sind Quelldokumente (Befundberichte, etc.). Diese verbleiben beim Arzt/bei der Ärztin und werden von diesem/dieser entsprechend der geltenden Vorgaben zur Aufbewahrung von Krankenunterlagen behandelt.

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.

9.4 Öffentliches Studienregister und Publikation

Die Nichtinterventionelle Studie wird vor Beginn in einem öffentlichen Studienregister veröffentlicht. Die Zusammenfassung der Ergebnisse soll spätestens ein Jahr nach Abschluss (Last Patient / Last Visit) der Nichtinterventionellen Studie veröffentlicht werden (z.B. Publikation bzw. Präsentation auf wissenschaftlichen Kongressen). Sie erfolgt in Abstimmung zwischen dem wissenschaftlichen Leiter der Nichtinter-

ventionellen Studie, Herrn Prof. Dr. Manfred Kaufmann, und der Roche Pharma AG. Dies bedeutet jedoch für keinen der Partner das Recht, die Publikation zu zensieren oder zurückzuhalten.

10 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der Nichtinterventionellen Studie (Beobachtungsstudie) entsprechend werden die Kosten für das verordnete Präparat sowie die ärztlichen Leistungen im Rahmen der routinemäßigen Behandlung von den üblichen Kostenträgern erstattet. Das Honorar für die Nichtinterventionelle Studie versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Aufzeichnung der Daten. Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten/einer Patientin wird mit 650,-- Euro honoriert. Die Honorierung kann nur vorgenommen werden, sofern die zur Verfügung gestellten Daten im Sinne dieses Beobachtungsplanes auswertbar sind.





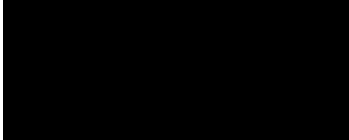
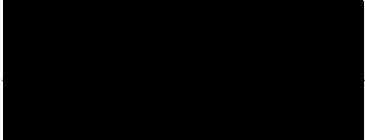
Der Gesamtbetrag für die vollständige Dokumentation des Patienten errechnet sich wie folgt:

- a) Dokumentation der Anamnese, Diagnostik und der (neo-) adjuvanten anti-HER2-Therapie sowie des Verlaufs der ReTherapie über 12 Monate: 250,-- € (geschätzter Aufwand für die Dokumentation: ca. 4h (GOÄ, 2,3-facher Satz))
- b) Dokumentation der weiteren Therapie über 4 Jahre alle 3 Monate, wobei als Zeitaufwand ca. 30 min für Recherche und Dokumentation geschätzt wurden: 100,-- €

11 UNTERSCHRIFTEN

Ich habe den vorliegenden Beobachtungsplan (Version 1.2 vom 21.01.2008) sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die Nichtinterventionelle Studie entsprechend den gesetzlichen Grundlagen (AMG) und den Vorgaben des Planes durchzuführen.

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

	Datum	Unterschrift
Medical Manager/in Roche Pharma AG	<u>24.01.2008</u>	 Hämatologie/Onkologie/Rheumatologie
Arzneimittelsicherheit Roche Pharma AG	<u>24. JAN. 2008</u>	 Arzneimittelsicherheit
Biometriker/in Independent Clinical Research Consulting	<u>29.01.2008</u>	 Scientific Director
Wissenschaftliche/r Leiter/in Klinikum Johann Wolfgang Goethe Universität		
CRO iOMEDICO AG	<u>29.01.2008</u>	 Head of CRO department
iOMEDICO AG	<u>29.01.2008</u>	 Studienkoordinator

12 LITERATUR

Cobleigh et al., 1999

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

Marty et al., 2005

Slamon et al., 2001

13 ANHÄNGE

13.1 Patienteneinverständniserklärung

Patienteneinverständniserklärung vom 21.01.2008

13.2 Meldeformular: Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (Beobachtungsstudie)

13.3 Schwangerschaftsmeldeformular

13.4 Fachinformation (Stand April 2007 und sofern erforderlich aktuelle Version)



ML 21589
Anti-HER2-ReTherapie mit Herceptin® bei Brustkrebs

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name des Patienten/der Patientin:
(in Druckbuchstaben)

Geburtsstag (TT-MMM-JJJJ):

Patienten-Code

Mein(e) behandelnde(r) Arzt/Ärztin, Herr/Frau

hat mich darüber aufgeklärt, dass meine Behandlungsdaten in oben genannte, wissenschaftliche Untersuchung der Roche Pharma AG eingebracht werden sollen. Die Art und Dauer meiner Behandlung sowie entsprechender Begleitmaßnahmen werden durch die Untersuchung nicht beeinflusst. Die Auswertung einer Vielzahl solcher Routine-Behandlungsdaten ermöglicht es der Roche Pharma AG, Erfahrungen aus der alltäglichen Anwendung von Arzneimitteln wissenschaftlich nutzbar zu machen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen der Behandlung ermittelten Daten aufgezeichnet und an die Roche Pharma AG übermittelt werden. Die Übermittlung erfolgt ausschließlich pseudonymisiert, d.h. ohne Nennung meines Namens oder meiner Adresse, lediglich unter einer laufenden Nummer (Patienten-Code), meines Geburtsdatums und Geschlechts. Ein Rückschluss auf meine Person ist der Roche Pharma AG damit praktisch nicht möglich. Beim Umgang mit den Daten werden die datenschutzrechtlichen Bestimmungen beachtet werden.

Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass Beauftragte der Roche Pharma AG unter Umständen in meine Krankenakte Einsicht nehmen, die mit meinen Personalien versehen ist. Dies dient einer Überprüfung der ordnungsgemäßen Dokumentation der Behandlungsdaten, einer vollständigen und korrekten Übertragung der für die wissenschaftliche Bewertung wichtigen Daten sowie zur ordnungsgemäßen Durchführung der Nichtinterventionellen Studie. Beim Umgang mit den Daten werden die datenschutzrechtlichen Bestimmungen beachtet werden.

Diese Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Einsichtnahme in meine Krankenakte durch Beauftragte der Roche Pharma AG und für die Übermittlung meiner pseudonymisierten Daten. Um das Bestehen dieser Voraussetzung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der Roche Pharma AG gegebenenfalls Einblick in diese Erklärung nehmen, die ansonsten bei meinem/meiner behandelnden Arzt/Ärztin verbleibt.

Ich bin ferner darauf hingewiesen worden, dass ich diese Einwilligung jederzeit widerrufen kann, ohne dass dies Einfluss auf meine Behandlung nimmt. Im Fall des Widerrufs dürfen die bereits übermittelten Daten von der Roche Pharma AG weiter verwendet werden.

Ort, Datum

Unterschrift Patient/Patientin

Ort, Datum

Unterschrift behandelnde(r) Arzt/Ärztin

Meldeformular: Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (Nichtinterventionelle Studie)



an Roche Pharma AG, Arzneimittelsicherheit, 79630 Grenzach-Wyhlen

Version 1.1 vom 21.01.2008

Prüfungs-Nr.: ML 21589
Titel: Anti-HER2-ReTherapie mit Herceptin® bei Brustkrebs

Roche Received
Date:

dd	mmm	yyyy

Patienten Nr.	Patienten-Kennung	Geburtsdatum	Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Größe _____ cm	Gewicht _____ kg	ethnische Zugehörigkeit	Schwangerschaftsmonat
---------------	-------------------	--------------	---------------------------------------------------------------------	-------------------	---------------------	-------------------------	-----------------------

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Symptome/Diagnose)

Datum des Auftretens: _____ Dauer: _____ Tage

Arzneimittel / Darreichungsform (bitte auch Begleitmedikation angeben)	Tagesdosis (ggf. Zyklus angeben)	Applikation	gegeben von/bis	Indikation	Zusammenhangsverdacht	
					ja ① gesichert ② wahrscheinlich ③ möglich ④ unwahrscheinlich	nein ⑤ kein Zusammenhang
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grunderkrankung _____ Begleiterkrankung _____

Veränderungen von Laborparametern in Zusammenhang mit der Nebenwirkung (bitte Befunde beifügen)

nein ja, bitte spezifizieren:

Maßnahmen aufgrund der Nebenwirkung

keine (Fortsetzung der Therapie) Behandlung unterbrochen Behandlung beendet unbekannt

Dosisanpassung, bitte spezifizieren: zusätzliche Maßnahmen, wenn ja welche?

Ausgang der Nebenwirkung

wiederhergestellt bleibender Schaden noch nicht wiederhergestellt unbekannt

Exitus ^{*)}, Datum: _____ Sektion: nein ja (ggf. beifügen)

^{*)} Todesursache:

Handelt es sich um eine schwerwiegende Arzneimittelwirkung (Nebenwirkung)?

nein

ja, da eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- Ereignis mit Todesfolge
- lebensbedrohliches Ereignis
- Ereignis, das eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erfordert
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler
- medizinisch relevant/medizinisch besonders bedeutsam

Wer wurde informiert

BfArM PEI Hersteller Arznm.-Komm. Ärzte sonstige

Name des Arztes/der Ärztin _____ Hersteller: ROCHE PHARMA AG
 Fachrichtung _____ PLZ, Adresse _____ 79630 GRENZACH-WYHLEN
 Klinik ja nein _____ Telefon (0 76 24) 14-0
 (ggf. Stempel) _____ (ggf. Stempel) _____ Telefax (0 76 24) 14-31 83

Datum: _____ Unterschrift: _____



Clinical Trial Pregnancy Reporting Form



◆ Protocol:
ML21589

CRTN:

◆ Eudract:

◆* CRF:

◆ Randomization:

For Internal Use Only

MCN:

Roche Received Date: dd mmm yyyy

Complete all Essential Elements (fields marked with ◆ and ◆*). All fields marked with ◆* are Valid Elements and, if missing, the Pregnancy form will be considered invalid.

- This form is to be used to report pregnancy information and adverse events affecting the fetus / baby
- Complete in English
- If not completing electronically, for dates spell out the first three letters of the month, e.g. 14 Apr 2006

For multiple births complete one form per infant

1. SERIOUS ADVERSE EVENTS PREVIOUSLY REPORTED FOR TRIAL SUBJECT

'X' if Serious Adverse Event(s) previously reported for Trial Subject:

◆* Study Medication Name Event(s)

2. TRIAL SUBJECT INFORMATION

◆* Birth date dd mmm yyyy ◆* Subject initials ◆* Sex Male Female

3. PREGNANCY INFORMATION

Dates of: dd mmm yyyy

last menstrual period estimated

conception estimated

estimated delivery

◆* Pregnancy status dd mmm yyyy

Pregnancy ongoing

Delivery

Induced abortion

Spontaneous / Missed abortion

Ectopic pregnancy

Unknown

Lost to Follow-up

4. ◆* FETAL OUTCOME

Go to section:

- Pregnancy ongoing --> 6 Birth defect * (structural / chromosomal disorder) Specify
- Normal baby --> 5 Other disorder * (non-structural, premature birth) Specify
- Unknown --> 6
- Lost to Follow-up --> 6

Death (intrauterine death, still birth, post delivery)

◆* Specify cause of death Death Date dd mmm yyyy

◆ Event Seriousness

Was the event (fetal outcome) serious? Yes No
If Yes, check all that apply:

- Results in death
- Life-threatening
- New in-patient hospitalization
- Prolonged in-patient hospitalization
- Persistent or significant disability / incapacity
- Congenital anomaly / birth defect

OR only when no other criteria applies:

Medically Significant

◆ Possible causes of the event (i.e. fetal outcome)

Check all that apply:

- Pre-existing / Underlying disease specify
- Study treatment specify the drug(s) related to the event
- Other treatment (concomitant or previous) specify
- Protocol-related procedure
- Other (e.g. accident, new or intercurrent illness) specify

Clinical Trial Pregnancy Reporting Form



◆ Protocol:
ML21589

CRTN:

◆ Eudract:

◆* CRF:

◆ Randomization:

5. INFANT INFORMATION

Date of birth / miscarriage / termination		dd	mmm	yyyy	Gestational week at birth	
Sex: Male <input type="checkbox"/>	Length				If multiple births (eg twins) indicate number (note – complete one form for each infant)	
Female <input type="checkbox"/>	Weight					
Unknown <input type="checkbox"/>	Head Circumference				Appgar score (0-10) (at 10 minutes)	

6. RELEVANT DRUG INFORMATION OF TRIAL SUBJECT (Female or Male)

Please complete drug section for all relevant medications taken before pregnancy by Trial Subject including study medication

Reported Drug Name (generic or trade name)	Indication	Time of Exposure				Route	Dosing Regimen & Frequency of Dosing	Start Date			Stop Date			On-going
		pre-conception	Trimester					dd	mmm	yyyy	dd	mmm	yyyy	
			1	2	3									
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>

7. RELEVANT DRUG INFORMATION OF MOTHER (Partner of Male Subject)

Please complete drug section for all relevant medications taken before and during pregnancy by Mother (if not Trial Subject)

Reported Drug Name (generic or trade name)	Indication	Time of Exposure				Route	Dosing Regimen & Frequency of Dosing	Start Date			Stop Date			On-going
		pre-conception	Trimester					dd	mmm	yyyy	dd	mmm	yyyy	
			1	2	3									
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									<input type="checkbox"/>

8. RELEVANT MEDICAL HISTORY OF MOTHER (Female Subject or Partner of Male Subject)

Contraception: (may choose more than one)		Number of Previous: (not including current pregnancy)		Risk Factors:	
Unknown <input type="checkbox"/>	Surgical Sterilization <input type="checkbox"/>	Unknown <input type="checkbox"/>	Unknown <input type="checkbox"/>	Unknown <input type="checkbox"/>	
None <input type="checkbox"/>	Infertility (male) <input type="checkbox"/>	Pregnancies <input type="checkbox"/>	Pregnancies <input type="checkbox"/>	Alcohol <input type="checkbox"/>	
Contraceptive Medication <input type="checkbox"/>	Infertility (female) <input type="checkbox"/>	Abortions <input type="checkbox"/>	Abortions <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>	
Condom <input type="checkbox"/>	Rhythm <input type="checkbox"/>	Miscarriages <input type="checkbox"/>	Miscarriages <input type="checkbox"/>	Infection <input type="checkbox"/>	
Diaphragm <input type="checkbox"/>	Withdrawal <input type="checkbox"/>	Stillbirths <input type="checkbox"/>	Stillbirths <input type="checkbox"/>	Smoking <input type="checkbox"/>	
IUD <input type="checkbox"/>	Abstinence <input type="checkbox"/>	Deliveries <input type="checkbox"/>	Deliveries <input type="checkbox"/>	Drug abuse <input type="checkbox"/>	
Spermicide <input type="checkbox"/>		Child born with defects <input type="checkbox"/>	Child born with defects <input type="checkbox"/>	Other <i>specify</i> _____	
		None <input type="checkbox"/>	None <input type="checkbox"/>	None <input type="checkbox"/>	

Clinical Trial Pregnancy Reporting Form



◆ Protocol:
ML21589

CRTN:

◆ Eudract:

◆* CRF:

◆ Randomization:

9. RELEVANT LAB TESTS & PROCEDURES CARRIED OUT ON MOTHER (Female Subject or Partner of Male Subject)
e.g. ultrasound, amniocentesis etc

Investigation	Date of Test			Result
	dd	mmm	yyyy	

10. ADDITIONAL DETAILS ON PREGNANCY, FETUS AND/OR BABY

11. ◆* INVESTIGATOR NAME AND ADDRESS

Investigator Name

Investigator Address

Investigator Specialty

Print completed form and sign
Investigator / Designee Signature

If Designee, print name

dd mmm yyyy

Date of signature