



Abbott GmbH & Co. KG

Beobachtungsplan AGIL (GER 08-05)

Langzeitdokumentation zu Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter HUMIRA® (Adalimumab) in der klinischen Routine (AGIL)

Produktname: HUMIRA®

Art der Studie: Nicht-interventionelle Studie (NIS)

Datum: 17. Mai 2010

Klinischer Leiter der Studie: [REDACTED] Tel [REDACTED]
Leiter der Rheumatologischen
Klinischen Forschung
J.W. Goethe Univ.
60590 Frankfurt am Main

[REDACTED] [REDACTED]
Schwerpunkt Rheumatologie/
Klinische Immunologie,
Medizinische Klinik und
Poliklinik II,
Universität Würzburg
97080 Würzburg

Datenmanagement und Biometrie: [REDACTED] Tel [REDACTED]
Bölschestr. 63
12587 Berlin

Sponsor: Abbott GmbH & Co. KG Tel +49-(0)6122-581610
Max-Planck-Ring 2 Fax +49-(0)6122-581640
65205 Wiesbaden

Diese nicht-interventionelle Studie wird unter Einhaltung dieses Beobachtungsplans durchgeführt. Nutzung oder Weitergabe des Plans außerhalb von Abbott ist ohne vorherige schriftliche Genehmigung durch Abbott GmbH & Co. KG untersagt.



1 Synopsis

Sponsor	Abbott GmbH & Co. KG Max Planck Ring 2 65205 Wiesbaden
Titel	Langzeitdokumentation zu Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter HUMIRA® (Adalimumab) in der klinischen Routine
Kurztitel	AGIL
Studientyp	Nicht interventionelle Studie (NIS)
Produkt, Dosis und Darreichungsform	Adalimumab (HUMIRA®): 40 mg subkutan (s.c.) jede zweite Woche
Projektcode	GER 08 05
Indikation	Mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis (RA) gemäß der Fachinformation HUMIRA®
Studienziele	<p>Mit dieser NIS wird eine Langzeitdokumentation der Behandlung von RA Patienten mit Adalimumab über 60 Monate mit 8 Dokumentationszeitpunkten (Visiten) angestrebt. Die Dokumentation erfolgt durch den Arzt sowie durch Angaben und Selbstbeurteilungen des Patienten.</p> <p><u>Primäres Studienziel</u> der NIS ist die Exploration des Therapieerfolgs durch Adalimumab. In erster Linie werden Veränderungen in der Arbeitsproduktivität im Vergleich zum Ausgangswert geprüft. Die Arbeitsproduktivität wird durch folgende Scores und Skalen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen (AU Tage)• Selbstbeurteilte Arbeitsfähigkeit (modifizierter WAI, modifizierter WPAI GH) <p><u>Co-primäre Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Schweregrad der Krankheitsaktivität: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (insgesamt je 28 Gelenke), CRP bzw. BSG, DAS28)• Schweregrad der Funktionseinschränkung (HAQ)• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ 5D) <p><u>Sekundäres Studienziel</u> der NIS ist die Exploration des Therapieerfolgs in folgenden Zielgrößen (geprüft werden die Veränderungen zum Ausgangswert):</p> <ul style="list-style-type: none">• Anzahl von Arztbesuchen• Anzahl und Dauer von stationären Krankenhaus aufhalten• Anzahl von Tagen mit Einschränkungen in außer beruflichen Aktivitäten• Dauer der Morgensteifigkeit, Schmerzen, Erschöpfung/ Müdigkeit



- Reduktion der Anzahl der Begleitmedikationen
- Beurteilung der Adalimumab Therapie durch den Patienten im Vergleich zu vorherigen Therapien

Zielgrößen zur Beurteilung der Sicherheit von Adalimumab sind:

- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit durch Dokumentation und Analyse von Unerwünschten Ereignissen (UE) und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Adalimumab Behandlung für Patientengruppen mit den häufigsten Begleit erkrankungen, wie Diabetes Typ II, Herz Kreislauf , Leber und Nierenfunktionseinschränkungen, Osteoporose, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen etc. und entsprechender Begleitmedikationen.

Studienpopulation

Männer und Frauen; mindestens 18 Jahre alt; diagnostiziert mit mäßiger bis schwerer aktiver RA gemäß der Fachinformation HUMIRA®

Studiendesign

einarmige, multizentrische, prospektive Kohortenstudie

Behandlungsdauer

5 Jahre

Methodologie

Disease Activity Score (DAS28), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ 5D), Work Ability Index modifiziert (WAI) und Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health modifiziert (WPAI GH)

Gesamtzahl an Patienten

2500 Patienten

Unerwünschte Ereignisse

Wie vom Patienten berichtet und bei den Visiten festgestellt



Datenanalyseplan

Der allgemeine biometrische Ansatz besteht in der deskriptiv statistischen Darstellung von Veränderungen im Therapieverlauf sowie in der regressionsstatischen Analyse von Einflussgrößen auf den Therapieerfolg, ergänzt durch Subgruppenanalysen.

Mit Hilfe der schrittweisen multiplen Regressionsanalyse (Vorwärts und Rückwärtstechnik) werden diejenigen Patienten und Krankheitsmerkmale (Ausgangswerte aller Zielvariablen, Krankheitsdauer, Vorbehandlungen, demographische und anthropometrische Daten, Lebensqualitätsindex) identifiziert, die einen statistisch signifikanten partialen Zusammenhang zum Therapieerfolg zum Monat 3 aufweisen, beurteilt aufgrund der Verbesserungen in den AU Tagen, im modifizierten WAI/WPAI GH, in der Anzahl der betroffenen Gelenke (DAS28) und im HAQ. Durch die eindeutige zeitliche Relation der Ausgangswerte zu den Behandlungseffekten zum Monat 3 können die so ermittelten Prädiktoren sowohl kausal erklärend als auch prognostisch als therapiemodifizierende Einflussgrößen interpretiert werden. Über die Signifikanzüberlegungen hinaus wird das Ausmaß des Einflusses der Prädiktoren auf den Therapieerfolg bestimmt.

Der Einfluss der regressionsanalytisch ermittelten relevanten Merkmale auf den Therapieerfolg wird zusätzlich durch die Darstellung nach Subgruppierungen veranschaulicht.

Der Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität (EQ 5D), die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte, die Tage mit Einschränkungen in außerberuflichen Aktivitäten und die subjektive Symptomatik (Morgensteifigkeit, Schmerz, Erschöpfung/Müdigkeit) werden deskriptiv beschrieben und durch zusätzliche Extremgruppenvergleiche analysiert.

Zwei Interimsanalysen sind geplant.

Geplante Rekrutierungszeit

Mai 2009 bis Mai 2012

Geplante Studiendauer

Mai 2009 bis Mai 2018

Hersteller des Produkts

Abbott



2 Abkürzungen und Definitionen

AMG	Arzneimittelgesetz
AU	Arbeitsunfähigkeit
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclisches citrulliniertes Peptid
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization (Auftragsforschungsinstitut)
CRP	C-reaktives Protein (oder Capsel-reaktives Protein)
DAS28	Disease Activity Score (Krankheits-Aktivitäts-Score auf der Grundlage von 28 definierten Gelenken)
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EQ-5D	EuroQol Questionnaire 5 Dimensions (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
HAQ	Health Assessment Questionnaire (Fragebogen zur Funktionseinschränkung durch Arthritis)
Hb	Hämoglobin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NIS	Nicht-interventionelle Studie
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SAP	Statistischer Analyseplan
SDV	Source Data Verification
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UE	Unerwünschtes Ereignis
WAI	Work Ability Index (Fragebogen zur Arbeitsfähigkeit)
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire- General Health (Fragebogen zu Arbeitsfähigkeit und –leistung)



3 Inhaltsverzeichnis

1	Synopsis.....	2
2	Abkürzungen und Definitionen	5
3	Inhaltsverzeichnis	6
4	Einleitung.....	8
5	Rationale	10
6	Studienziele	11
7	Beobachtungsplan	13
7.1	Auswahl der Studienpopulation	13
7.2	Anzahl der einzuschließenden Patienten	13
7.3	Selektionskriterien Arzt.....	13
7.4	Studiendauer	14
7.5	Studiendurchführung	14
7.5.1	Ablauf der Langzeitdokumentation	14
7.5.2	Beschreibung der Studienaktivitäten	18
7.5.3	Erhebungsinstrumente	21
7.5.4	Studienmedikation.....	24
8	Unerwünschte Ereignisse	25
8.1	Definition Unerwünschter Ereignisse und Kategorien Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse	25
8.2	Schweregrad	26
8.3	Zusammenhang mit dem Arzneimittel	27
8.4	Beobachtungszeitraum für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	28
8.5	Meldung Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse	28
8.6	Meldung von Schwangerschaften.....	29
9	Ethische Aspekte und Qualitätskontrolle.....	30
10	Dokumentationsbögen	32
11	Datenanalyseplan	33
11.1	Fallzahlschätzung	33



11.2	Analysepopulation(en)	33
11.3	Fehlende Werte.....	34
11.4	Signifikanzniveau	34
11.5	Biometrisches Konzept.....	34
11.6	Zeitpunkte der statistischen Analysen.....	36
12	Finaler Report und Publikationen	37
13	Literatur.....	38



4 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Entzündung der Gelenke, die häufig zu fortschreitender Gelenkdestruktion führt. Dies ist für den Patienten mit z.T. erheblichen Funktionseinschränkungen, Behinderungen und Einbußen an Lebensqualität verbunden. Auf gesellschaftlicher Ebene entstehen beträchtliche Kosten durch die mit den Funktionseinschränkungen verbundene Behinderung und den Verlust an Produktivität (1), (2).

Ein wichtiges Zytokin, das die Entzündung bei der rheumatoiden Arthritis auslöst und verstärkt, ist der Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Die Einführung der TNF- α -Hemmer vor etwa 10 Jahren revolutionierte daher die Behandlungsmöglichkeiten der RA und führte zur Entwicklung weiterer rekombinanter Antikörper bzw. Fusionsprodukte, die unter dem Begriff Biologika zusammengefasst werden. Zu diesen gehört Adalimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , der seit 2003 in Deutschland unter dem Handelsnamen HUMIRA® zur Behandlung der RA zugelassen ist. Adalimumab verhindert die Interaktion von TNF- α mit seinen Rezeptoren und unterbindet so die biologische Wirkung dieses pro-inflammatorischen Zytokins. HUMIRA® wird als subkutane Injektion mit einer empfohlenen Dosis von 40 mg alle 14 Tage verabreicht.

Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien zeigen, dass Adalimumab sowohl die klinischen Symptome der RA reduziert als auch die strukturelle Gelenkzerstörung verlangsamt und auf diese Weise die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.

Patienten, die im Rahmen einer nicht-interventionellen Langzeitstudie mit Adalimumab unter Alltagsbedingungen der rheumatologischen Praxis behandelt wurden, wiesen eine langjährige Erkrankungsdauer (im Mittel 12 Jahre) und eine hohe Krankheitsaktivität (Disease Activity Index, DAS28 = 5,8) auf. Bei diesen Patienten erzielte die Therapie mit Adalimumab nach 24 Monaten Behandlung (Zwischenauswertung Juli 2007) eine signifikante Reduktion der klinischen Zeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis. 20 % der Patienten erreichten eine



klinische Remission und über 40 % eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (3).

Die neue geplante NIS zur RA soll im Unterschied zu der bisherigen Dokumentation verstärkt Daten zur Arbeitsproduktivität und Arbeitsfähigkeit sowie zur Lebensqualität erfassen, entsprechend umfänglich ist der Dokumentationsteil für den Patienten. Zur Verbesserung der Qualität werden alle ausgefüllten Dokumentationsbögen auf Vollständigkeit geprüft und fehlende Daten durch schriftliche Rückfragen ergänzt. Die teilnehmenden Ärzte werden zu einem festgelegten Anteil auditiert, die Daten werden von einer unabhängigen Contract Research Organisation (CRO) doppelt eingegeben, auf Plausibilität geprüft und nach den im Beobachtungsplan festgelegten Kriterien statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden nach Abschluss der Auswertung publiziert.

Die geplante Dokumentation ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS) nach §4 Abs. 23, Satz 3, Arzneimittelgesetz (AMG) und wird entsprechend den Empfehlungen des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller durchgeführt.



5 Rationale

Diese NIS dient der Erweiterung der Erkenntnisse zu Behandlungseffekten von Adalimumab in der Langzeittherapie von Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA unter Alltagsbedingungen der rheumatologischen Versorgung. Im Unterschied zu klinischen Prüfungen werden in die NIS alle Patienten einbezogen, die in der ärztlichen Routine versorgt werden, unabhängig von Komorbiditäten, Begleitmedikation, Schweregrad der Erkrankung und Merkmalen wie Alter und Geschlecht.

Dokumentiert werden sollen der Verlauf der Arbeitsproduktivität und Arbeitsfähigkeit, der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der klinische Verlauf sowie Veränderungen in der Funktionsfähigkeit unter einer langfristigen Behandlung mit Adalimumab. Der Umfang des Patientenkollektivs erlaubt es, die Einflüsse von Krankheits- und Patientenmerkmalen auf den Therapieerfolg zu identifizieren und zu quantifizieren.



6 Studienziele

Mit dieser NIS wird eine Langzeitdokumentation der Behandlung von RA-Patienten mit Adalimumab über 60 Monate mit 8 Dokumentationszeitpunkten (Visiten) angestrebt. Die Dokumentation erfolgt durch den Arzt sowie durch Angaben und Selbstbeurteilungen des Patienten.

Primäres Studienziel der NIS ist die Exploration des Therapieerfolgs durch Adalimumab. In erster Linie werden Veränderungen in der Arbeitsproduktivität im Vergleich zum Ausgangswert geprüft. Die Arbeitsproduktivität wird durch folgende Scores und Skalen erfasst:

- Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen (AU-Tage)
- Selbstbeurteilte Arbeitsfähigkeit (modifizierter WAI, modifizierter WPAI-GH)

Co-primäre Variablen:

- Schweregrad der Krankheitsaktivität: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (insgesamt je 28 Gelenke), CRP bzw. BSG, DAS28
- Schweregrad der Funktionseinschränkung (HAQ)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Sekundäres Studienziel der NIS ist die Exploration des Therapieerfolgs in folgenden Zielgrößen (geprüft werden die Veränderungen zum Ausgangswert):

- Anzahl von Arztbesuchen
- Anzahl und Dauer von stationären Krankenhausaufenthalten
- Anzahl von Tagen mit Einschränkungen in außerberuflichen Aktivitäten
- Dauer der Morgensteifigkeit, Schmerzen, Erschöpfung/Müdigkeit



- Reduktion der Anzahl der Begleitmedikationen
- Beurteilung der Adalimumab-Therapie durch den Patienten im Vergleich zu vorherigen Therapien

Zielgrößen zur Beurteilung der Sicherheit von Adalimumab sind:

- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit durch Dokumentation und Analyse von Unerwünschten Ereignissen (UE) und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Adalimumab-Behandlung für Patientengruppen mit den häufigsten Begleiterkrankungen, wie Diabetes Typ II, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen, Osteoporose, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen etc. und entsprechender Begleitmedikationen.



7 Beobachtungsplan

7.1 Auswahl der Studienpopulation

Erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis entsprechend der Zulassung von HUMIRA®.

Patienten, die mit anderen Biologika einschließlich TNF-Blockern vorbehandelt wurden, können in die NIS einbezogen werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen der in der Zulassung für HUMIRA® genannten Indikationsstellung. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien werden auf Grund des nicht-interventionellen Charakters der Studie nicht angewendet.

Die aufzunehmenden Patienten werden über die NIS und die Verwendung ihrer anonymisierten Daten informiert. Teilnahmewillige Patienten unterzeichnen eine Einverständniserklärung, die in der Krankenakte des Patienten verbleibt.

7.2 Anzahl der einzuschließenden Patienten

Es werden ca. 2500 Patienten in die Dokumentation eingeschlossen, um für die Endauswertung der AU-Tage eine Fallzahl von $n = 850$ erwerbstätigen Patienten zu erzielen, die während der Dokumentation zeitweise krankgeschrieben sind (siehe auch Abschnitt 11.1 „Fallzahlschätzung“).

7.3 Selektionskriterien Arzt

Die Dokumentation wird an Einrichtungen durchgeführt, an denen Patienten mit RA routinemäßig medizinisch versorgt werden. Dies sind rheumatologische Kliniken und Schwerpunktpraxen. Ärzte aus ca. 200 Praxen oder Kliniken, geographisch verteilt über ganz Deutschland, werden an der Studie teilnehmen.



Leiter der Studie:

██████████

Leiter der Rheumatologischen Klinischen Forschung
J.W. Goethe Univ.
60590 Frankfurt am Main

██████████

Schwerpunkt Rheumatologie/Klinische Immunologie
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universität Würzburg
97080 Würzburg

7.4 Studiendauer

Die Dauer der gesamten nicht-interventionellen Studie wird auf 9 Jahre geschätzt.

Studienbeginn: Mai 2009

Rekrutierungsphase: Mai 2009 – Mai 2012

Datenkomplettierung: Mai 2017

Datenanalyse und Abschlussbericht: Mai 2017 – Mai 2018

Für einen individuellen Patienten beginnt die nicht-interventionelle Studie mit der Aufnahme in die Langzeitdokumentation und endet nach 5 Jahren bzw. mit Abbruch der Therapie mit Adalimumab.

7.5 Studiendurchführung

7.5.1 Ablauf der Langzeitdokumentation

Diese nicht-interventionelle Studie wird als einarmige, multizentrische, prospektive Kohortenstudie durchgeführt.

Nicht-interventionelle Studien sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse zu auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln zu gewinnen. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitestgehende Nichtbeeinflussung des individuellen Arzt-Patienten-Verhältnisses in Bezug auf Indikationsstellung sowie



Wahl und Durchführung der Therapie bei gleichzeitiger, strukturierter und systematisierter Erfassung von Behandlungsdaten (siehe auch Abschnitt 5). Adalimumab darf nicht zu dem Zweck verschrieben werden, einen Patienten in die NIS einzuschließen.

Die Patienten werden über die Art der Therapie, Alternativtherapien und Risiken informiert und müssen vor Therapiebeginn ihr schriftliches Einverständnis für die Erhebung von Daten mittels des Dokumentationsbogens geben. Die Bearbeitungszeit des Bogens beläuft sich im Mittel auf 50 Minuten für den Patienten und auf 45 Minuten für den Arzt. Das Vorhandensein der schriftlichen Einverständniserklärung wird auf dem Basisdokumentationsbogen festgehalten. Vor der Aufnahme in die nicht-interventionelle Studie zu Adalimumab werden die Patienten verschlüsselt. Abbott erhält nur Zugang zu verschlüsselten Daten. Die Patienten können durch Abbott nur mit Hilfe einer Patientenummer identifiziert werden.

Die im Rahmen dieser Dokumentation festgelegten Visitenzeitpunkte entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Die Dokumentation erfolgt durch Angaben und Selbstbeurteilungen des Patienten sowie durch Beurteilungen des Arztes. Der Studienablauf ist schematisch anhand der pro Visite zu dokumentierenden Daten in Tabelle 1 für den Arzt und in Tabelle 2 für den Patienten dargestellt.

Auf Grund der großen zeitlichen Abstände der Visiten von einem Jahr nach dem 12. Behandlungsmonat enthält die Dokumentation Zwischendokumentationsbögen für ungeplante Visiten, um Patienten mit klinisch bedeutsamen Ereignissen zusätzlich zu dokumentieren.



Tabelle 1. Übersicht für den Arzt

	Monat							
	0	3	6	12	24	36	48	60 ¹
Aktuelle HUMIRA® Therapie ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Aufnahme in die NIS AGIL	X							
Einverständniserklärung	X							
Indikation HUMIRA®	X							
Demographische Daten	X							
Diagnose	X							
Erstdiagnose RA	X							
Radiologischer Befund ³	X			X	X	X	X	X
RA-bedingte Begleitmedikation ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Bisherige Biologika-Therapien	X							
Begleiterkrankungen und Behandlungen ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X
Krankheitsaktivität (Arzteinschätzung)	X	X	X	X	X	X	X	X
Morgensteifigkeit	X	X	X	X	X	X	X	X
Rheumaknoten	X							
Gelenk(ersatz)operationen	X		X	X	X	X	X	X
Aktueller Gelenkstatus (28 druckschmerzempfindliche und geschwollene Gelenke) ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: RF, CCP	X							
Labor: CRP ⁶ , BSG ⁶ , Hb-Wert	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: Hepatitis B, Hepatitis C, Tuberkulose-Screening, ggf. TB- Prophylaxe, Schwangerschaftstest	X	X ⁷	X ⁷	X ⁷				
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X	X	X	X
Abschlussbeurteilung								X
Ende der Beobachtung								X

¹ Monat 60 oder letzte Visite

² nach der Eingangsvisite (Monat 0) nur bei Änderungen der Therapie bzw. Dosis

³ nach der Eingangsvisite (Monat 0) zu dokumentieren, wenn aktuelle Röntgenaufnahmen vorhanden bzw. durchzuführen wenn indiziert

⁴ nach der Eingangsvisite (Monat 0) nur bei Abbruch oder Neueinleitung einer Therapie

⁵ nach der Eingangsvisite (Monat 0) nur bei Neuerkrankungen oder geänderter Behandlung

⁶ Daten gehen in den Disease Activity Score (DAS28) ein

⁷ Abfrage nur TB-Prophylaxe



Tabelle 2. Übersicht für den Patienten

	Monat							
	0	3	6	12	24	36	48	60
Persönliche Daten	X	X	X	X	X	X	X	X
Schule/Ausbildung	X							
Berufliche Situation	X		X	X	X	X	X	X
AU-Tage (letzte 6/12 Monate) ¹	X		X	X	X	X	X	X
Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte (letzte 6/12 Monate) ¹	X		X	X	X	X	X	X
Tage mit Einschränkungen in außerberuflichen Aktivitäten (letzte 6/12 Monate) ¹	X		X	X	X	X	X	X
Arbeitsfähigkeit (WAI modifiziert, WPAI-GH modifiziert)	X	X	X	X	X	X	X	X
Krankheitsaktivität (Patienteneinschätzung) ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Erschöpfung/Müdigkeit (letzte 7 Tage)	X	X	X	X	X	X	X	X
Schmerzen (letzte 7 Tage)	X	X	X	X	X	X	X	X
Verabreichung		X	X	X	X	X	X	X
Funktionsfähigkeit (HAQ)	X	X	X	X	X	X	X	X
Lebensqualität (EQ-5D)	X	X	X	X	X	X	X	X
Therapie im Vergleich zu vorherigen		X	X	X	X	X	X	X
Teilnahme Abbott Care Serviceprogramm	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Bis einschließlich Monat 12 wird für ein Zeitintervall von 6 Monaten abgefragt, ab Monat 24 für ein Zeitintervall von 12 Monaten.

² Daten gehen in den Disease Activity Score (DAS28) ein

7.5.2 Beschreibung der Studienaktivitäten

Die folgenden Daten werden erhoben (falls sie im Rahmen der normalen Behandlung gesammelt werden):

Arzt:

Basisuntersuchung (Monat 0)

Demographie und Vorgeschichte

Aktuelle HUMIRA®-Therapie (Beginn der Therapie, Dosis, Frequenz)

Datum der Entscheidung zur Aufnahme in die NIS

Datum der Einverständniserklärung

Diagnose

Indikation für die aktuelle HUMIRA®-Therapie (hohe Krankheitsaktivität, Unverträglichkeit der vorherigen Therapie, mangelnde Wirksamkeit der vorangegangenen Therapie, rasche radiologische Progression, andere)

Demographische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht)

Anamnese (Tabak- und Alkoholkonsum, Erstdiagnose RA)

Radiologischer Befund (Datum der aktuellen Röntgenaufnahme, arthritistypische erosive Veränderungen, betroffene Gelenke)

Bisherige und aktuelle RA-Therapie (MTX mit Dosisangabe, SASP, Leflunomid, Glukokortikoide mit Prednisolon-Äquivalenzdosis, NSAID, Coxibe, Analgetika, sonstige)

Bisherige Biologikatherapien (Wirkstoffe: Infliximab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab, sonstige; Dauer der Therapie; Hauptgrund für Absetzen)

Begleiterkrankungen und deren Therapie (Arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Hyperlipidämie, Diabetes Typ I und II, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, chronische obstruktive Atemwegserkrankung, Osteoporose, degenerative Gelenkerkrankung, degenerative Wirbelsäulenerkrankung, psychische Erkrankungen, sonstige Erkrankungen, insbesondere andere Autoimmunerkrankungen, neurologische Erkrankungen etc.)

Krankheitsaktivität (Einschätzung des Arztes)

Gelenkstatus (Morgensteifigkeit, Rheumaknoten, Gelenkoperationen, 28 druckschmerzempfindliche und geschwollene Gelenke)

Labor (RF, CCP, CRP, BSG, Hb, chronische Verlaufsform Hepatitis B und C, Tuberkulosescreening, TB-Prophylaxe, Schwangerschaftstest, übrige Laborwerte außerhalb der Norm)



Verlaufsuntersuchungen (Monat 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60)

Zwischenanamnese (Infektionen, UE, SUE, Schwangerschaft)
Aktuelle Therapien (Änderungen bei RA-Therapie und Begleittherapien, temporäres Aussetzen der HUMIRA®-Therapie)
Änderungen bei Begleiterkrankungen und deren Therapie
Krankheitsaktivität (Arzteinschätzung)
Gelenkstatus (Morgensteifigkeit, 28 druckschmerzempfindliche und geschwollene Gelenke)
Gelenk(ersatz)operationen (ab Monat 6)
Radiologischer Befund (ab Monat 12)
Labor (CRP, BSG, Hb-Wert, weitere Laboruntersuchungen, wenn indiziert, Monat 3, 6, 12 Abfrage TB-Prophylaxe)
Abschlussbeurteilung
Ende der Beobachtung

Zwischenvisiten (bei Bedarf)

Zwischenanamnese (Infektionen, UE, SUE, Schwangerschaft)
Aktuelle Therapien (Änderungen bei RA-Therapie und Begleittherapien, temporäres Aussetzen der HUMIRA®-Therapie)
Änderungen bei Begleiterkrankungen und deren Therapie
Krankheitsaktivität (Arzteinschätzung)
Gelenkstatus (Morgensteifigkeit, 28 druckschmerzempfindliche und geschwollene Gelenke)
Labor (CRP, BSG, Hb-Wert, weitere Laboruntersuchungen, wenn indiziert)



Patient:

Basisuntersuchung (Monat 0)

Schule/Ausbildung
Berufliche Situation
AU-Tage, Tage mit Einschränkungen in außerberuflichen Aktivitäten,
Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte
modifizierter WAI, modifizierter WPAI-GH, HAQ und EQ-5D
Krankheitsaktivität (Patienteneinschätzung)
Erschöpfung/Müdigkeit, Schmerz
Teilnahme am Abbott Care Serviceprogramm

Verlaufsuntersuchungen (Monat 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60)

modifizierter WAI, modifizierter WPAI-GH, HAQ und EQ-5D
Erschöpfung/Müdigkeit, Schmerz
Krankheitsaktivität (Patienteneinschätzung)
Verabreichung von HUMIRA®
Therapiebeurteilung
Teilnahme am Abbott Care Serviceprogramm

Verlaufsuntersuchungen (Monat 6, 12, 24, 36, 48, 60)

Wie oben, zusätzlich:
AU-Tage, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte, Tage mit Einschränkungen
in außerberuflichen Aktivitäten
Veränderungen in der beruflichen Situation

Zwischensichten (bei Bedarf):

Krankheitsaktivität (Patienteneinschätzung)
Erschöpfung/Müdigkeit, Schmerz
HAQ

7.5.3 Erhebungsinstrumente

Folgende Scores werden aus den dokumentierten Daten abgeleitet:

Disease Activity Score (DAS28): Der DAS28 gilt als Maß des Schweregrades der RA. Der Score variiert zwischen 0 und 10, wobei 10 den höchsten Schweregrad angibt. Folgende im Arztbogen dokumentierte Daten gehen in den DAS28 ein:

- Gelenkstatus: Anzahl der geschwollenen und Anzahl der schmerzhaften Gelenke (Maximum jeweils 28)
- BSG (mm/1.Std.) oder CRP (mg/l)
- Beurteilung der aktuellen Krankheitsaktivität durch den Patienten (von 0 = inaktiv bis 10 = hoch aktiv).

Die Verrechnung der Daten zum DAS28-Score erfolgt auf Grund eines validierten Algorithmus (4), (5).

Health Assessment Questionnaire (HAQ): Der HAQ ist das international gebräuchlichste Instrument zur Einschätzung der RA-bedingten Funktionsbeeinträchtigung. Der HAQ verlangt vom Patienten die Beantwortung von 20 Fragen nach der Beeinträchtigung beim Ausführen von Tätigkeiten des täglichen Lebens in folgenden 8 Bereichen:

- Anziehen & Körperpflege
- Aufstehen
- Essen
- Gehen
- Hygiene
- Nach etwas greifen
- Greifen und Öffnen
- Andere Tätigkeiten

Zur Beantwortung der Fragen steht eine 4-stufige Skala von 0 (ohne Schwierigkeiten) bis 3 (konnte ich nicht) zur Verfügung. Der Bezugsrahmen der Beurteilung ist die vorangegangene Woche. Die höchsten (schlechtesten) Antwortwerte aus jedem



Bereich werden zu einem Mittelwert verrechnet, der das Ausmaß der Beeinträchtigung (HAQ-Disability Index: 0 - 3) definiert.

Work Ability Index (WAI), modifiziert: Der WAI ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Arbeitsfähigkeit. In dieser Beobachtungsstudie wird ein modifizierter, gegenüber den 7 Dimensionen des Originals auf folgende 5 Dimensionen verkürzter Fragebogen verwendet:

- Derzeitige Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu der besten je erreichten Arbeitsfähigkeit (11-stufige Beurteilung)
- Arbeitsfähigkeit in Relation zu den Arbeitsanforderungen (2 je 5-stufige Beurteilungen)
- Geschätzte Beeinträchtigung der Arbeitsleistung durch Krankheiten (Mehrfachwahlantwort)
- Einschätzung der eigenen Arbeitsfähigkeit in zwei Jahren (3-stufige Beurteilung)
- Psychische Leistungsreserven (3 je 5-stufige Beurteilungen)

Die codierten Urteile werden zu einem Summenscore zusammengefasst. Ein hoher Score steht für geringe Arbeitsfähigkeit (6).

Work Productivity and Activity Index-General Health (WPAI-GH), modifiziert: Der WPAI-GH ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit und -produktivität in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand. In dieser Beobachtungsstudie wird ein modifizierter, gegenüber den 5 Dimensionen des Originals auf folgende 4 Dimensionen verkürzter Fragebogen verwendet. Alle Fragen beziehen sich auf die vergangenen 7 Tage:

- Fehlstunden bei der Arbeit auf Grund gesundheitlicher Probleme und aus anderen Gründen, z.B. Urlaub oder Feiertage (Gesamtzahl der Stunden angeben)
- Tatsächliche Arbeitsstunden (Gesamtzahl der Stunden angeben)
- Geschätzte Beeinträchtigung der Arbeitsleistung und Beeinträchtigung von täglichen nicht-beruflichen Aktivitäten (2 je 10-stufige Beurteilungen).



Aus den Ergebnissen des Fragebogens lassen sich 4 Scores ableiten:

- Beeinträchtigung der Aktivität
- Arbeitsversäumnis/Fehlzeiten (Absentismus)
- Arbeitseinsatz trotz Krankheit, reduzierte Effektivität bei der Arbeit (Präsentismus)
- Abnahme der Arbeitsproduktivität (übergeordnete Arbeitsbeeinträchtigung/ Absentismus plus Präsentismus)

EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D): Der EQ-5D ist ein generisches (nicht krankheitsspezifisches) Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Patientenfragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält Aussagen zu folgenden fünf Bereichen (Dimensionen):

- Beweglichkeit/Mobilität
- Für sich selbst sorgen
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen, körperliche Beschwerden
- Angst, Niedergeschlagenheit

Zu jeder Dimension wird vom Patienten (der Patientin) ein dreistufiges Urteil zu seinem (ihrem) heutigen Gesundheitszustand verlangt: „keine Probleme“ (1), „einige Probleme“ (2), „extreme Probleme“ (3). Aus den möglichen Kombinationen der fünf dreistufigen Ausprägungen ergeben sich 241 unterscheidbare Gesundheitszustände.

Der zweite Teil ist eine Thermometerskala (EQ VAS), auf der die Patienten ihren heutigen Gesundheitszustand zwischen den Endpunkten „best denkbarer Gesundheitszustand“ (100) und „schlechtest denkbarer Gesundheitszustand“ (0) angeben.



7.5.4 Studienmedikation

Dies ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit HUMIRA®. HUMIRA® wird gemäß der Zulassung für die rheumatoide Arthritis vom behandelnden Arzt verschrieben. Abbott stellt keine Medikation zur Verfügung.

HUMIRA®-Injektionslösung liegt als Fertigspritze und als vorgefüllter Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN) vor und enthält 40 mg Adalimumab.

Die empfohlene Dosierung von HUMIRA® für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt 40 mg s.c. jede zweite Woche.



8 Unerwünschte Ereignisse

8.1 Definition Unerwünschter Ereignisse und Kategorien Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Als Unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes nachteilige Vorkommnis definiert, das einem Patienten widerfährt und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit seiner Behandlung steht. Ein Unerwünschtes Ereignis kann somit jedes nachteilige oder unerwartete Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborwertes), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Nutzung eines Arzneimittels steht, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Nutzung des Arzneimittels besteht oder nicht.

Ein solches Ereignis kann Folge der fachgerechten Anwendung des Medikaments sein oder auch Folge einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung, eines Medikamentenmissbrauchs oder des Absetzens des Medikaments. Jede Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustandes oder einer Krankheit wird als Unerwünschtes Ereignis betrachtet.

Falls ein Unerwünschtes Ereignis eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird es als **Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)** betrachtet:

Tod des Patienten: Ein Ereignis, das zum Tod eines Patienten führt.

Lebensbedrohlich: Ein Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfers zum sofortigen Tod geführt hätte, wenn keine medizinische Intervention stattgefunden hätte. Hierin nicht eingeschlossen ist ein Ereignis, das hätte tödlich verlaufen können, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre.

Stationäre Behandlung: Ein Ereignis, das eine stationäre Aufnahme zur Folge hat. Ein Besuch in der Notaufnahme oder die Aufnahme zur ambulanten Behandlung sind nicht mit eingeschlossen.

Verlängerung einer stationären Behandlung: Ein Ereignis, das während einer stationären Behandlung des Patienten auftritt und zur Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt.



Kongenitale Anomalie: Eine Anomalie, die bei oder nach der Geburt entdeckt wird, oder die zum Verlust des Fetus führt.

Bleibende oder schwerwiegende Behinderung: Ein Ereignis, das zu einem Zustand führt, der die Aktivitäten des täglichen Lebens des Patienten deutlich beeinträchtigt. Behinderung soll keine Vorkommnisse von medizinisch eher geringer Signifikanz wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Grippe oder Unfalltrauma (z.B. ein verstauchter Knöchel) einschließen.

Wichtiges medizinisches Ereignis, das medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung eines schwerwiegenden Ausgangs nötig macht:

Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht augenblicklich lebensbedrohlich ist, zum Tod oder zur stationären Aufnahme führt, das aber nach ärztlichem Urteil den Patienten gefährdet und das ärztlicher oder chirurgischer Intervention bedarf, um einen der oben aufgelisteten Ausgänge (d.h. Tod des Patienten, lebensbedrohlich, stationäre Behandlung, Verlängerung einer stationären Behandlung, kongenitale Anomalie oder bleibende oder schwerwiegende Behinderung) zu vermeiden. Beispiele für solche Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die in einer Notaufnahme oder zu Hause intensiv behandelt werden müssen, Krämpfe, die nicht zur stationären Aufnahme führen, oder die Entwicklung von Medikamentenabhängigkeit oder -missbrauch.

Spontanabort: Fehlgeburt bei einer Patientin.

Schwangerschaftsabbruch: Künstlicher Schwangerschaftsabbruch bei einer Patientin.

8.2 Schweregrad

Der Arzt wird die folgenden Definitionen benutzen, um den Schweregrad der während der nicht-interventionellen Studie gemeldeten UEs und SUEs zu beurteilen:

Leicht: Das Unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Patienten leicht zu ertragen.



Mäßig: Das Unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Aktivitäten.

Schwer: Das Unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten und macht ihn möglicherweise arbeitsunfähig oder ist lebensbedrohlich.

8.3 Zusammenhang mit dem Arzneimittel

Mit folgenden Definitionen kann der kausale Zusammenhang eines (Schwerwiegenden) Unerwünschten Ereignisses mit dem Arzneimittel seitens des Arztes bestimmt werden:

Wahrscheinlicher Zusammenhang: Ein Unerwünschtes Ereignis, das einen starken zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts hat oder bei erneuter Exposition wieder auftritt, und bei dem eine andere Ätiologie unwahrscheinlich oder beträchtlich weniger wahrscheinlich ist.

Möglicher Zusammenhang: Ein Unerwünschtes Ereignis, das einen starken zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts hat, und bei dem eine andere Ätiologie ebenso oder weniger wahrscheinlich im Vergleich zu dem potenziellen Zusammenhang mit dem Prüfprodukt ist.

Wahrscheinlich kein Zusammenhang: Ein Unerwünschtes Ereignis, das einen geringen oder keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts zeigt und/oder bei dem eine wahrscheinlichere alternative Ätiologie existiert.

Kein Zusammenhang: Ein Unerwünschtes Ereignis, das durch eine Grund- oder Begleiterkrankung oder die Wirkung eines anderen Medikaments zustande kommt und keinen Zusammenhang mit dem Prüfprodukt aufweist (z.B. keinerlei zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfprodukts zeigt oder eine sehr viel wahrscheinlichere alternative Ätiologie besitzt).

Falls ein Prüfer „möglicher Zusammenhang“, „wahrscheinlich kein Zusammenhang“ oder „kein Zusammenhang“ als Beurteilung des Zusammenhangs mit dem



Prüfprodukt angegeben hat, **muss eine alternative Ätiologie für das Unerwünschte Ereignis vom Prüfer angeführt werden.**

8.4 Beobachtungszeitraum für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse werden ab dem Zeitpunkt, an dem der Arzt die Erlaubnis des Patienten, seine Daten zu nutzen und weiterzugeben (oder die Einverständniserklärung des Patienten) erhält, und bis 70 Tage oder 5 Halbwertszeiten nach der Einnahme der letzten ärztlich verschriebenen Medikamentendosis an Abbott gemeldet.

8.5 Meldung Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse

Im Falle eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses - unabhängig davon, ob es im Zusammenhang mit einem Abbott-Erzeugnis oder einem Vergleichsprodukt (falls anwendbar) steht oder nicht - wird der Arzt die nachstehend angeführte Abbott Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden, nachdem der Arzt auf das Ereignis aufmerksam geworden ist, per Fax auf dem Bogen „Bericht über Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ informieren:

Arzneimittelsicherheit, Abbott GmbH & Co. KG,

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden

Tel. +49 6122 58 0

Fax +49 6122 58 3199.



8.6 Meldung von Schwangerschaften

Im Falle einer Schwangerschaft wird der Arzt die nachstehend angeführte Abbott Arzneimittelsicherheit innerhalb von 24 Stunden, nachdem der Arzt auf die Schwangerschaft aufmerksam geworden ist, per Fax auf dem Basisbogen informieren:

Arzneimittelsicherheit, Abbott GmbH & Co. KG,

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden

Tel. +49 6122 58 0

Fax +49 6122 58 3199.

Gemeldete Schwangerschaften werden wie SUEs berichtet.



9 Ethische Aspekte und Qualitätskontrolle

In Übereinstimmung mit den Richtlinien des Verbands der forschenden Arzneimittelindustrie wird der Leiter der Studie, Dr. F. Behrens, den Beobachtungsplan der zuständigen Ethikkommission vorlegen:

Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Haus 1

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt

Darüber hinaus muss der Patient vor Aufnahme in die Beobachtungsstudie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Erhebung und Verwendung personen- und gesundheitsbezogener Daten abgeben. Der Patient willigt ein, dass seine Daten in verschlüsselter Form elektronisch für 10 Jahre gespeichert werden und im Auftrag der Abbott GmbH & Co. KG ausgewertet werden. Zusätzlich stimmt der Patient zu, dass ein Beauftragter der Abbott GmbH & Co. KG die beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten einsehen kann. Dieses Einverständnis wird in der Patientenakte archiviert und auf den Erfassungsbögen dokumentiert. Die nicht-interventionelle Studie wird außerdem gemäß §67 Absatz 6 AMG bei der kassenärztlichen Bundesvereinigung, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt.

Die in den Erfassungsbögen des Patienten dokumentierten Daten werden ohne Nennung des Namens des Patienten zur Auswertung an die Abbott GmbH & Co. KG weitergeleitet. Die Patienten-Initialen werden durch Patientennummern ersetzt, die bereits in den Datenerfassungsbögen vorgedruckt vergeben werden. Das Geburtsdatum wird durch das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns ersetzt. Hiermit wird sichergestellt, dass die Anonymität des Patienten gegenüber der Abbott GmbH & Co. KG gewahrt wird.

Die von den Studienzentren eingehenden Dokumentationsbögen werden von der mit dem Datenmanagement beauftragten CRO auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Rückfragen an die Studienzentren werden durch den Sponsor vorgenommen.



Eine Überprüfung der dokumentierten Daten durch Vergleich mit der Krankenakte (Source Data Verification) durch den Monitor des Sponsors ist für 5% der eingeschlossenen Patienten geplant. Dabei werden die Einverständniserklärung, die Ein- und Ausschlusskriterien und die Gesamtheit der vorliegenden Source Data überprüft.

Die Durchführung der nicht-interventionellen Studie wird von der Firma Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Medizinische Abteilung, finanziert.



10 Dokumentationsbögen

Alle in Abschnitt 7.5 aufgeführten Daten werden auf Erfassungsbögen (Case Report Forms, CRF) dokumentiert. Für jede Visite gibt es Erfassungsbögen sowohl für den Arzt als auch für den Patienten. Jedes Zentrum erhält einen Ordner, in dem alle benötigten Unterlagen zur Basis- und Verlaufsdokumentation für fünf Patienten enthalten sind.

Alle beobachteten Unerwünschten Ereignisse in der Zeit von bis zu 60 Monaten ab Beginn der Adalimumab-Therapie müssen auf dem Bogen „Bericht über Unerwünschte Ereignisse“ berichtet und bezüglich des Schweregrades bewertet werden. Erfüllt das Ereignis die Kriterien für ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, muss zusätzlich der Bogen „Bericht über Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ ausgefüllt werden.



11 Datenanalyseplan

Die statistischen Analysen werden detailliert in einem Statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben. Der SAP wird vom verantwortlichen Biometriker in Zusammenarbeit mit dem Sponsor entwickelt. Der SAP wird vor der ersten Interimsanalyse finalisiert und vom verantwortlichen Biometriker, vom Sponsor und vom Leiter der Studie unterzeichnet.

11.1 Fallzahlschätzung

Primärer Parameter der Dokumentation ist die Arbeitsproduktivität, erfasst durch die Anzahl der AU-Tage. Die Fallzahlschätzung beruht auf den Ergebnissen der Zwischenauswertung einer Dokumentation von Adalimumab in der RA mit 4640 Patienten, von denen 1417 Patienten Teil- oder Vollzeit erwerbstätig waren: Die Fehlzeit beträgt in dieser Dokumentation in den letzten 12 Monaten vor der Adalimumab-Behandlung im Mittel 26 Tage bei einer Standardabweichung von 55 Tagen, die Korrelation zwischen den Angaben zu Studienbeginn und Studienende wird mit $r = 0.5$ geschätzt. Hiernach werden 850 erwerbstätige Patienten mit auswertbaren Dokumentationen benötigt, um Veränderungen von 5 Tagen innerhalb von 12 Monaten in den Fehlzeiten auf einem Signifikanzniveau von 5% bei zweiseitiger Fragestellung mit einer Power von 80% entdecken zu können. Bei insgesamt 30% erwerbstätigen Patienten wird eine Gesamtzahl von ca. 2500 erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen Patienten benötigt, um den vorgegebenen Unterschied in den Arbeitsausfalltagen zu erkennen.

11.2 Analysepopulation(en)

Die dokumentierten Daten aller Patienten gehen in die statistische Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit von Adalimumab ein. Für die Analyse der Wirksamkeit werden die Daten von Patienten, deren RA bereits mit Adalimumab vorbehandelt wurde, ausgeschlossen.

11.3 Fehlende Werte

Fehlende Werte werden als solche dokumentiert und im Allgemeinen nicht ersetzt. Im SAP werden Instruktionen für die Minimaldokumentation gegeben, die für die Verwertbarkeit der Daten eines Patienten erforderlich ist.

Alle Daten werden analysiert, soweit sie vorhanden und verwertbar sind („observed cases approach“). Für die Analysen von Daten zum Krankheitsverlauf, zu gesundheitsökonomischen Daten und zur Lebensqualität – insoweit sie sich auf Veränderungen zum Ausgangswert beziehen – wird zusätzlich ein Ansatz verfolgt, bei dem nur Patienten mit vollständigen Daten an allen Visiten berücksichtigt werden.

11.4 Signifikanzniveau

Inferenzstatistische Verfahren werden zum nominellen Signifikanzniveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Dem explorativen Charakter der Analysen entsprechend ist keine Anpassung der resultierenden p-Werte wegen multiplen Testens vorgesehen.

Eine Ausnahme bilden hierbei die schrittweisen Regressionsanalysen: Die mittels F-Test gewonnenen p-Werte werden nicht zur inferenzstatistischen Absicherung, sondern zur Selektion der primären Prädiktoren eingesetzt.

11.5 Biometrisches Konzept

Der allgemeine biometrische Ansatz besteht in der Realisierung der in Kapitel 6 „Studienziele“ beschriebenen Analysen. Hierbei kommen neben der deskriptiv-statistischen Darstellung von Veränderungen im Therapieverlauf im Wesentlichen regressionsstatistische Methoden und Subgruppenanalysen zum Einsatz.

Mit Hilfe der schrittweisen multiplen Regressionsanalyse (Vorwärts- und Rückwärtstechnik) werden diejenigen Patienten- und Krankheitsmerkmale (Ausgangswerte aller Zielvariablen, Krankheitsdauer, Vorbehandlungen, demographische und anthropometrische Daten, Lebensqualitätsindex etc.) identifiziert, die einen statistisch signifikanten partiellen Zusammenhang zum Therapieerfolg zum Monat 3 aufweisen, beurteilt aufgrund der Verbesserungen in der Anzahl der betroffenen Gelenke (DAS28), des HAQ, in den AU-Tagen und im



modifizierten WAI/modifizierter WPAI-GH. Durch die eindeutige zeitliche Relation der Ausgangswerte zu den Behandlungseffekten zum Monat 3 können die so ermittelten Prädiktoren sowohl kausal erklärend als auch prognostisch als therapiemodifizierende Einflussgrößen interpretiert werden, insofern als ein Einfluss der 3-Monatswerte rückwirkend auf die Ausgangswerte sachlogisch auszuschließen ist. Über die Signifikanzüberlegungen hinaus wird das quantitative Ausmaß des Einflusses der Prädiktoren auf den Therapieerfolg bestimmt.

Der Einfluss der regressionsanalytisch ermittelten relevanten Merkmale auf den Therapieerfolg wird zusätzlich durch die Darstellung nach Subgruppierungen veranschaulicht. Die Klassifizierung der Patientengruppen wird in der Regel nach inhaltlichen Überlegungen vorgenommen. So werden z.B. für die Krankheitsaktivität Patientengruppen mit DAS28-Werten kleiner oder größer als 5,1 Einheiten gebildet. Bezüglich einer Subgruppierung nach Alter werden die Altersgruppen kleiner oder größer als 40 Jahre gewählt.

Der Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität (EQ-5D), die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte, die Tage mit Einschränkungen in außerberuflichen Aktivitäten und Verpflichtungen und die subjektive Symptomatik (Morgensteifigkeit, Schmerz, Erschöpfung/Müdigkeit) werden deskriptiv beschrieben und durch zusätzliche Extremgruppenvergleiche analysiert.

Die Verträglichkeitsanalyse stützt sich auf die nach MedDRA codierten UEs und SUEs. Berichtet werden Inzidenzraten auf der Ebene des „Preferred Term“ und der „System Organ Class“. Die Analysen erfolgen sowohl für alle Patienten als auch für Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichen Vor- und Begleiterkrankungen (Vor- und Begleitmedikationen), Komorbiditäten und unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten.

11.6 Zeitpunkte der statistischen Analysen

Interimsanalysen sind nach 3 und 5 Jahren nach Einbeziehung des ersten Patienten geplant, so dass für die Zeiträume von 12 und 24 Monaten mit ca. 800 Patienten ausreichend große Gruppen vorliegen. Die Abschlussanalyse wird nach Datenkomplettierung aller Patienten 8 Jahre nach Beginn der Dokumentation durchgeführt.

12 Finaler Report und Publikationen

Nach Beendigung der nicht-interventionellen Studie wird ein integrierter Studienbericht in Zusammenarbeit mit dem Leiter der Studie erstellt, der den Bericht auch unterzeichnet. Der Bericht enthält eine Beschreibung der Ziele der NIS, der angewandten Methoden und Ergebnisse sowie der Schlussfolgerungen. Die ausgefüllten Dokumentationsbögen und der Bericht sind als Eigentum der Abbott GmbH & Co. KG vertraulich zu behandeln. Die Ergebnisse dieser NIS können von Abbott, dem Leiter der Dokumentation oder dem Leiter der klinischen Studie publiziert werden. Die Studie wird in das Register des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. gestellt.



13 Literatur

- (1) Lee, D.M., Weinblatt, M-E. (2001). Rheumatoid arthritis. *Lancet*; 358, 903-911.
- (2) Backman, C.L. (2004). Employment and work disability in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*; 16, 148-152.
- (3) Tony H.-P., Hein G., Richter C. et al. (2007). Adalimumab: Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland: Zwischenauswertung der Langzeitdokumentation HUM03-1 im Alltag der rheumatologischen Praxis mit 4600 Patienten nach 24 Monaten Behandlung. *Zeitschrift für Rheumatology*, 60, Suppl. 1, S42.05.
- (4) Van der Cruyssen, B., Van Looy, S., Wyns, B. et.al. (2005). DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Research & Therapy*; 7, R1063-R1071.
- (5) Van der Heijde, D.M.F.M., van't Hof, M.A., van Riel, P.L.C.M. et al. (1990). Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 49, 916-920.
- (6) Tuomi, K., Ilmarinen, J., Jahkola, A., Katajarinne, L., Tulkki, A. (2001). *Arbeitsbewältigungsindex – Work Ability Index (1. Auflage)*. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Übersetzung, Ü 14).



Beobachtungsplan AGIL (GER-08-05)

Langzeitdokumentation zu Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter HUMIRA® (Adalimumab) in der klinischen Routine (AGIL)

Verantwortlichkeiten:

Autor des Protokolls:

Abbott GmbH & Co. KG
Max Planck Ring 2
65205 Wiesbaden

17. Mai 2010

Datum

Klinische Leiter
der Studie:

Leiter der Rheumatologischen
Klinischen Forschung
J.W. Goethe Univ.
60590 Frankfurt am Main

17. Mai 2010

Datum

Schwerpunkt Rheumatologie/
Klinische Immunologie,
Medizinische Klinik und
Poliklinik II,
Universität Würzburg
97080 Würzburg

17. Mai 2010

Datum

Datenmanagement
und Biometrie:

ICRC Weyer
Bölschestr. 63
12587 Berlin

17. Mai 2010

Datum

Leiter der medizinisch
wissenschaftlichen
Abteilung Immunologie

Abbott GmbH & Co. KG
Max Planck Ring 2
65205 Wiesbaden

17. Mai 2010

Datum

Hiermit bestätige ich, dass ich den Beobachtungsplan gelesen habe und versichere, die Studie unter Einhaltung dieses Beobachtungsplans durchzuführen.

Behandelnder Arzt

Datum

Unterschrift

(Original 2 Durchschläge)