

Beobachtungsplan X-TREME

Anwendungsbeobachtung zur Therapie-Persistenz von Denosumab (XGEVA®) im
routinemäßigen Einsatz bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund
solider Tumoren

Auftraggeber (Sponsor)	AMGEN GmbH Riesstraße 24 80992 München
Medizinische Betreuung	[REDACTED] AMGEN GmbH München [REDACTED]
Koordination	[REDACTED] AMGEN GmbH München [REDACTED]
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	[REDACTED] Arzneimittelsicherheit AMGEN GmbH München [REDACTED]
Statistik	Metronomia Clinical Research GmbH Paul-Gerhardt-Allee 42 81245 München
Technische Beratung	Metronomia Clinical Research GmbH Paul-Gerhardt-Allee 42 81245 München
Version	6.0
Stand	10.10.2016

Approved

Vertraulichkeitserklärung

Dieses Dokument enthält vertrauliche Informationen der Fa. AMGEN GmbH, die Dritten mit Ausnahme der an dieser Anwendungsbeobachtung beteiligten Ärzte und deren Personal sowie mit Ausnahme der seitens des von AMGEN beauftragten Auftragsforschungsinstitutes beteiligten Mitarbeiter nicht zugänglich gemacht werden dürfen. Die hierin enthaltenen Informationen dürfen ohne vorherige schriftliche Zustimmung der Fa. AMGEN GmbH keinem anderen Verwendungszweck als der Beurteilung bzw. Durchführung dieser Anwendungsbeobachtung (AWB) zugeführt werden.

Einverständnis des teilnehmenden Arztes

Ich habe den beigefügten Beobachtungsplan mit dem Titel Anwendungsbeobachtung zum routinemäßigen Einsatz von Denosumab (XGEVA[®]) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren vom 10. Oktober 2016 gelesen und erkläre mich einverstanden, alle darin dargelegten Bestimmungen einzuhalten.

Ich versichere, dass dieses Dokument bzw. die enthaltenen vertraulichen Informationen ausschließlich zur Durchführung oder Auswertung dieser Beobachtung verwendet werden. Ausnahmeregelungen bedürfen der vorherigen schriftlichen Zustimmung der AMGEN GmbH München.

Unterschrift (Hauptverantwortlicher
teilnehmender Arzt)

Datum

Name des Arztes in
Druckbuchstaben

Approved

ZUSAMMENFASSUNG DES BEOBACHTUNGSPLANES

Titel	Anwendungsbeobachtung zur Therapie-Persistenz von Denosumab (XGEVA [®]) im routinemäßigen Einsatz bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren
Kurztitel	X-TREME
Art der Beobachtung	Anwendungsbeobachtung (AWB) im Sinne von §4 Abs. 23 Satz 3 AMG, Anzeige gemäß §67 (6) AMG
Design	Nicht-interventionell, multizentrisch, retrospektiv und prospektiv
Kontrollgruppe	Keine
Indikation	Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren
Ziele	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Bewertung der Persistenz bei Denosumab (XGEVA[®]) nach 24 Wochen im klinischen Routineeinsatz</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bewertung der Persistenz bei Denosumab (XGEVA[®]) nach 48 Wochen im klinischen Routineeinsatz• Bewertung der Zeit bis zur Nicht-Persistenz bei Denosumab (XGEVA[®]) am Ende des Beobachtungszeitraumes• Beschreibung der primären und sekundären Persistenz-Endpunkte nach Tumorart• Beschreibung der Demographie, des Krankheitsbildes, der begleitenden Tumor-Therapie, der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Denosumab (XGEVA[®]) und der Krankengeschichte von Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA[®]) behandelt werden• Beschreibung der Dosis und Frequenz der Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung bei Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA[®]) behandelt werden <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beschreibung der Veränderung der individuellen Schmerz-Scores zwischen der ersten Denosumab (XGEVA[®])-Applikation und Woche 24 unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) im klinischen Routineeinsatz

- Beschreibung der Veränderung der individuellen Schmerzmedikation zwischen der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und Woche 24 unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) im klinischen Routineeinsatz
- Beschreibung von patientenbezogenen Endpunkten zwischen der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in Form von Patientenbeurteilungen bezüglich Problemen bei Mobilität, Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerzen/körperlichen Beschwerden und Angst/Depression anhand eines präferenzbasierten Gesundheitsfragebogens zur Lebensqualitätsmessung (EQ-5D)
- Beschreibung aller unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Denosumab (XGEVA®)

Messparameter

Primäres Zielkriterium:

- Persistenz (ja/nein) einer Denosumab (XGEVA®)-Therapie nach 24 Wochen – nach 24 Wochen gilt ein Patient dann als „persistent“ unter einer Denosumab (XGEVA®)-Therapie, wenn er mindestens 6 Denosumab (XGEVA®)-Injektionen im Abstand von jeweils nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tagen erhalten hat

Sekundäre Zielkriterien:

- Persistenz (ja/nein) einer Denosumab (XGEVA®)-Therapie nach 48 Wochen – nach 48 Wochen gilt ein Patient dann als „persistent“ unter einer Denosumab (XGEVA®)-Therapie, wenn er mindestens 12 Denosumab (XGEVA®)-Injektionen im Abstand von jeweils nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tagen erhalten hat
- Die Zeit bis zur Nicht-Persistenz wird ermittelt als die Zeit in Tagen zwischen der ersten Injektion und dem Tag der letzten Injektion im Zeitraum, in dem der Patient noch als persistent klassifiziert wurde, plus 4 Wochen (max. 28 Tage)
- Primäre und sekundäre Persistenz-Endpunkte nach Tumorart – die Auswertung der Endpunkte wird für jede Tumorart separat durchgeführt.
- Patientencharakteristika vor Patienteneinschluss zur Beschreibung des Patientenkollektives, das mit Denosumab (XGEVA®) in der klinischen Routine behandelt wird, und der Bezug zur Persistenz/Nicht-Persistenz
- Begleitende Tumor-Therapie, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Denosumab (XGEVA®) und die Krankengeschichte von Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden, und der Bezug zur Persistenz/Nicht-Persistenz

Approved

- Dosis und Frequenz der Einnahme von Kalzium- und Vitamin D-haltigen Präparaten vor und während der gesamten Behandlungszeit mit Denosumab (XGEVA®)

Explorative Zielkriterien:

- Veränderungen des Schmerz-Scores auf einer 10-Punkte Visuellen Analog Skala (VAS) im Therapieverlauf, beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und bei jeder weiteren Applikation bis zu 24 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)
- Veränderungen der Schmerzmedikation mittels eines 8-Punkte Fragebogens (AQA) im Therapieverlauf, beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und bei jeder weiteren Applikation bis zu 24 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)
- Messung der Lebensqualität mittels eines präferenzbasierten Gesundheitsfragebogens (EQ-5D) beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und jeweils zur 4., 7. und 10. Denosumab (XGEVA®)-Applikation bis zu 52 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und nach jeder weiteren Applikation von Denosumab (XGEVA®) bis zu 52 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)

Auswahlkriterien

- Patientenalter mindestens 18 Jahre
- Patientinnen/Patienten mit einem dokumentierten Mamma-, Prostata-, Bronchialkarzinom oder einem anderen soliden Tumor mit dokumentierter Knochenmetastasierung
- Patientinnen/Patienten, die mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden (maximal 2 Denosumab (XGEVA®)-Injektionen vor Einschluss)
- Allgemeinzustand nach ECOG 0-2
- Vorliegen des Einverständnisses zur Weitergabe der persönlichen Daten

Patienten werden aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Patientinnen/Patienten mit einem dokumentierten multiplem Myelom
- Patientinnen/Patienten, die länger als 3 Monate mit einer Denosumab (XGEVA®)-Therapie in einer klinischen Studie oder in klinischer Routine behandelt werden
- Patientinnen/Patienten, die länger als 6 Monate mit einer antiresorptiven Therapie (incl. maximal 2 Denosumab

(XGEVA[®])-Applikationen innerhalb von < 3 Monaten) in einer klinischen Studie oder in klinischer Routine behandelt werden

- Vorherige Behandlung mit einer Radionuklid-Therapie (z. B. Strontium-98, Samarium-153, Radium-223)
- Gleichzeitige Teilnahme an klinischen Studien, deren Studienziel die Prävention/Behandlung von Knochenmetastasen und SREs ist
- Schwere, nicht behandelte Hypokalzämie (z. B. CTCAE \geq Grad 3); eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Denosumab (XGEVA[®])-Therapie korrigiert werden
- Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Denosumab (XGEVA[®])-Injektionslösung (Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz)

Dosierung und Anwendung

Denosumab (XGEVA[®]) wird entsprechend der aktuellen Fachinformation angewendet.
Darbietung: Durchstechflasche mit 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70mg/ml).
Entsprechend der Fachinformation beträgt die Anfangsdosis 120 mg. Diese wird einmal alle 4 Wochen als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm gegeben.
Zusätzlich müssen alle Patienten täglich mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie.

Stichprobenumfang

1 400 Patienten aus ca. 80 Zentren in Deutschland (Zentren geografisch über das gesamte Bundesgebiet verteilt)
Bis zum vorgesehenen Zeitpunkt des Einschusses des letzten Patienten im Dezember 2015 wurden 1258 Patienten, in insgesamt 88 rekrutierenden Zentren, in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen.

Ablauf

Es sind keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erforderlich als zum Zeitpunkt der Behandlung im Rahmen der Routineversorgung des Patienten vorgesehen sind.

Die Beobachtung kann in 3 Abschnitte eingeteilt werden:

- I. Beobachtungsbeginn
- II. Beobachtungsphase (52 Wochen)
- III. Beobachtungsende (z.B. nach 52 Wochen nach Denosumab (XGEVA[®])-Therapiebeginn, im Todesfall oder bei „Lost-to-Follow-up“)

Statistik

Diese Beobachtung wird als multizentrische, retrospektive und prospektive, Anwendungsbeobachtung (AWB) gemäß § 4(23) Satz 3 des AMG durchgeführt.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, sind für die Beobachtung und Dokumentation im Rahmen dieser Studie geeignet. Die Daten werden bei jedem Patienten ab der ersten Anwendung von Denosumab (XGEVA[®]) über einen Zeitraum von maximal 52 Wochen erhoben. Das grundlegende Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist es, die Persistenz der Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) gemäß der Fachinformation in der ärztlichen Praxis in Deutschland zu zeigen. Aus diesem Grund sind alle statistischen Analysen in dieser Studie als deskriptiv anzusehen und basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Es werden keine formalen Hypothesen statistisch getestet. Schätzung der Persistenzraten schließen solche Patienten aus, die vor dem Erreichen von 24 bzw. 48 Wochen Beobachtungszeit gestorben sind, ihr Einverständnis zurückgenommen haben oder „Lost-to-follow-up“ sind.

Das primäre Zielkriterium der Beobachtung ist die Schätzung (95% KI) der Anzahl Patienten, die nach 24 Wochen persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) sind, wobei ein Patient dann als persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) nach 24 Wochen gilt, wenn er mindestens 6 XGEVA[®]-Injektionen in einem Abstand von nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tage erhalten hat.

Ein sekundäres Zielkriterium der Beobachtung ist die Schätzung (95% KI) der Anzahl Patienten, die nach 48 Wochen persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) sind, wobei ein Patient dann als persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) nach 48 Wochen gilt, wenn er mindestens 12 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen in einem Abstand von nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tage erhalten hat.

Deskriptive statistische Auswertungen werden für alle Parameter erstellt, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch stratifiziert nach Subgruppen bzw. Kovariaten.

Als Subgruppen bzw. Kovariate sind definiert:

- Tumorart (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, andere solide Tumoren)
- Vorherige antiresorptive Therapie (ja/nein)
- Art der systemischen antineoplastischen Therapie

Die metrischen Parameter werden mit folgenden deskriptiven Kennzahlen dargestellt: Anzahl der Beobachtungen, arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung, unteres und oberes 25% Quartil, Minimum und Maximum. Nominale und ordinale Größen werden mit ihren absoluten und relativen (prozentualen) Häufigkeiten angegeben. Konfidenzintervalle und Kaplan Meier-Analysen für zeitabhängige Endpunkte werden berechnet, soweit dieses sinnvoll erscheint.

Approved

Projektstart	Januar 2012
Projektende	Dezember 2017
Einschluss des ersten Patienten	Mai 2012
Einschluss des letzten Patienten	Dezember 2015
Abschluss des ersten Patienten	Mai 2013
Abschluss des letzten Patienten	Dezember 2016

Approved

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ZUSAMMENFASSUNG DES BEOBACHTUNGSPLANES	3
INHALTSVERZEICHNIS	9
GLOSSAR.....	10
1. HINTERGRUND.....	11
2. FRAGESTELLUNG	16
3. DURCHFÜHRUNG.....	18
4. AUSWAHLKRITERIEN	19
5. ABLAUF DER ANWENDUNGSBEOBACHTUNG	20
6. SAMMLUNG, DOKUMENTATION UND MELDUNG VON INFORMATIONEN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT	24
7. BIOMETRISCHE PLANUNG UND AUSWERTUNG.....	29
8. MEDIKATION.....	32
9. ADMINISTRATIVE UND GESETZLICHE VORGABEN	32
10. LITERATUR	36
11. ANHANG.....	38

Approved

GLOSSAR

<u>Abkürzung</u>	<u>Definition</u>
AMG	Arzneimittelgesetz
AMG	Arzneimittelgesetz
AQA	Analgesic Quantification Algorithm
CRF	Case Report Form (Dokumentationsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	das heißt
ECOG	Classification Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	EuroQol –5 Dimensions
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ONJ	Osteonecrosis of the jaw (Kieferosteonekrose)
OPG	Osteoprotegerin
p.o.	per oral
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANK-L	Receptor Activator of NF- κ B-Ligand
s.c.	Subkutan
SRE	Skeletal related events (=Skelettale Komplikationen)
SUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Approved

1. HINTERGRUND

1.1 Krankheitsbild

Knochenmetastasen, die Streuung von Krebszellen eines Primärtumors in die Knochen, sind eine häufige und ernsthafte Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Je nach Tumorentität treten bei bis zu 75% aller Patienten, die an der Krankheit versterben, radiologisch oder autopsisch nachweisbare skelettale Läsionen auf (Solomayer et al. 2000).

Legt man beispielsweise bei Brustkrebs eine Mortalitätszahl von 18 000 Frauen pro Jahr in Deutschland zugrunde, ist bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 3 Jahren nach Diagnose der Metastasierung von einer Prävalenz von circa 36 000 bis 40 000 Fällen auszugehen (Solomayer et al. 2000). Ähnliche Zahlen dürften auch für das Prostatakarzinom gelten. Daraus ergibt sich eine geschätzte Zahl von 100 000 bis 120 000 von Knochenmetastasen betroffenen Menschen allein in Deutschland.

Knochenmetastasen zerstören den Knochen, indem Tumorzellen über parakrine Sekretion von osteotropen Substanzen den Receptor Activator of NF- κ B (RANK) / Receptor Activator of NF- κ B- Ligand (RANK-L) / Osteoprotegerin (OPG) Signalweg aktivieren, der zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivierung führt (siehe Abbildung 1). Bei der subsequenten Zerstörung der Knochenmatrix werden zuvor eingelagerte Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zu einer Steigerung der proliferativen Aktivität der Tumorzellen beitragen können (Circulus vitiosus, maligner Dialog). Antiosteolytische Substanzen hemmen die Neubildung und/oder Aktivierung von Osteoklasten und reduzieren so das Ausmaß der skelettalen Zerstörung (Chamber et al. 2002, Mundy 2002, Roodmann 2004).

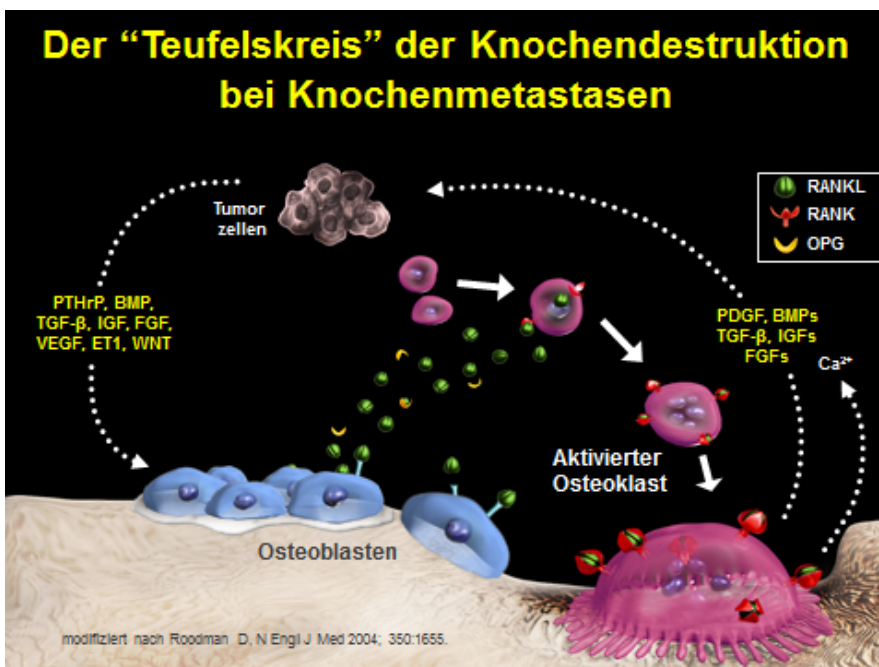


Abbildung 1. Teufelskreis der Knochendestruktion bei Knochenmetastasen

Approved

1.2 Therapieziele und therapeutische Möglichkeiten

Patienten mit metastatischen Knochenerkrankungen leiden oftmals unter Osteoklasten-vermittelter Knochendestruktion, die zu klinisch bedeutsamen Komplikationen wie pathologischen Frakturen, spinalen Kompressionssyndromen oder hyperkalzämischen Episoden führen (Coleman 2004, Vogel et al. 2004). Diese Komplikationen, die insgesamt unter dem Begriff der skelettalen Ereignisse (SREs = „skeletal-related events“) bekannt sind (Coleman 2001, Cook and Major 2001, Kosteva and Langer 2008, Yeh and Berenson 2006), verursachen Schmerzen und eine verminderte Lebensqualität (Weinfurth et al. 2005).

Das primäre Ziel von Therapiemaßnahmen bei Knochenmetastasen ist die Reduktion von SREs. In klinischen Studien, die die Effektivität von Therapiemaßnahmen untersuchen, wird zusätzlich der Einsatz von Strahlentherapie und operativen Techniken als SRE gewertet, da beide als Surrogatmarker für Knochenschmerz und drohende bzw. stattgefundene Frakturen gelten. Die Vermeidung aller dieser skelettalen Komplikationen führt nicht nur zu einer Erhöhung der Lebensqualität, sondern trägt auch zur Verlängerung der Überlebenszeit durch Vermeidung von Immobilität und Hospitalisierung bei (Weinfurth et al. 2005, Diel 2010, Diel et al. 2000).

Bisphosphonate sind Substanzen mit hoher Affinität zur Knochenmatrix, die sowohl zur Diagnostik von Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie), als auch zu deren Behandlung eingesetzt werden. Bisphosphonate werden nach Anlagerung an die ossäre Oberfläche von aktiven Osteoklasten inkorporiert, was zu apoptotischen Effekten in den Zellen führt. Sie senken die Inzidenz von Hyperkalzämien, reduzieren skelettale Komplikationen und verringern den Knochenschmerz und werden daher von den Fachgesellschaften als supportiven Therapie bei Knochenmetastasen empfohlen (Rodan und Fleisch 1996, Rogers et al. 1999). In der Onkologie sind derzeit in Deutschland 4 Bisphosphonate zugelassen: Clodronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronsäure (Solomayer et al. 2000, Chambers et al. 2002, Mundy 2002, Roodmann 2004, Diel 2010, Diel et al. 2000, Rodan und Fleisch 1996, Rogers et al. 1999, van Poznak et al. 2011).

Denosumab (XGEVA[®]) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch die Signalübertragung zu RANK am Osteoklasten und zu den monozytären Vorläuferzellen unterbricht. Dadurch werden die Fusion von Osteoklasten und die Aktivität der ausgereiften mehrkernigen Riesenzellen gehemmt (Abbildung 2). Denosumab (XGEVA[®]) wirkt therapeutisch wie Osteoprotegerin (OPG), der physiologische Gegenspieler von RANKL (Lacey et al. 1998, Hofbauer und Heufelder 2001).

Approved

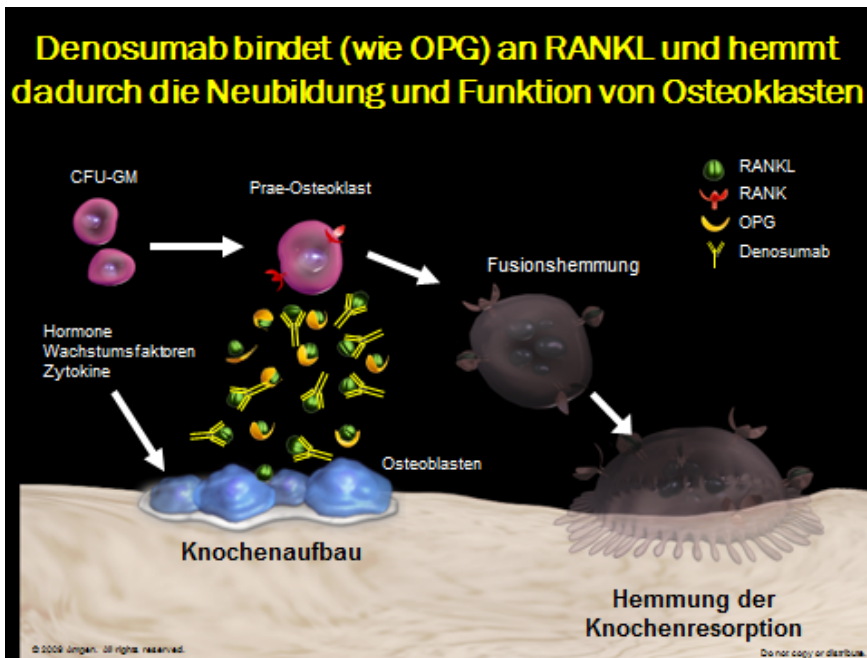


Abbildung 2. Spezifische Bindung von Denosumab (XGEVA®) an den RANKL-Ligand

1.3 Prävention und Behandlung von SREs mit Denosumab (XGEVA®)

Denosumab (XGEVA®) wurde im Juli 2011 von der Europäischen Kommission zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SREs) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren zugelassen.

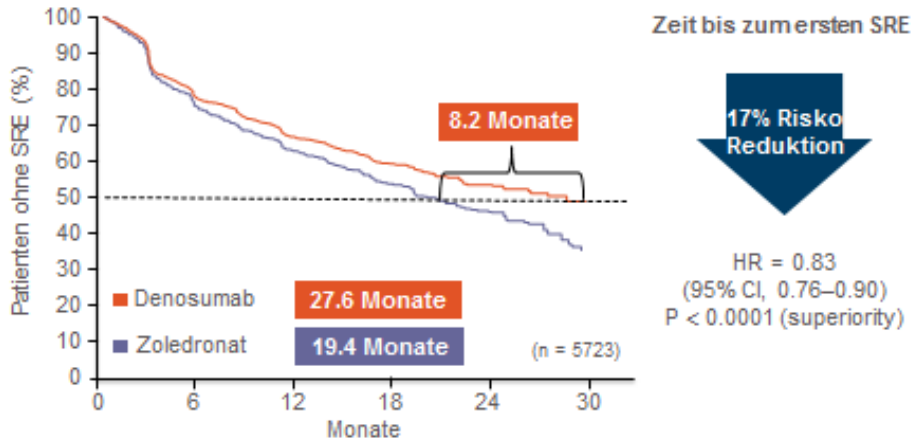
Die Wirksamkeit von Denosumab (XGEVA®) im Vergleich zu Zoledronsäure hinsichtlich der Verzögerung von SREs wurde in 3 zulassungsrelevanten Phase III-Studien untersucht. Dabei zeigte Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure klinisch eine deutliche Verbesserung.

Denosumab (XGEVA®) wurde im Rahmen dieser Studien alle 4 Wochen als subkutane Injektion in einer Dosis von 120 mg verabreicht; Zoledronsäure dagegen wurde alle 4 Wochen als 15-minütige, intravenöse Infusion gegeben, wobei die Dosis gemäß Fachinformation für Zoledronsäure an die Nierenfunktion angepasst war. Bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom und Knochenmetastasen erwies sich Denosumab (XGEVA®) bei der Senkung des SRE-Risikos gegenüber Zoledronsäure als signifikant überlegen (Stopeck et al. 2010; Fizazi et al. 2011). Bei Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund anderer solider Tumoren oder Multiplem Myelom war Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure bei der Reduktion des SRE-Risikos nicht unterlegen (Henry et al. 2011).

In einer integrierten Auswertung aller drei Studien zeigte sich Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure bei der Zeitverzögerung bis zum ersten während der Studien aufgetretenen SRE um 17 % bzw. 8,2 Monate signifikant überlegen. Die mittlere Zeitdauer (Median) bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses innerhalb der Studie betrug 27,6 Monate unter Denosumab (XGEVA®) und 19,4 Monate unter Zoledronsäure ($p < 0,0001$).

In dieser Auswertung erwies sich Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure auch im Hinblick auf die Verzögerung des ersten und folgenden während der Studie aufgetretenen SREs um 18 % überlegen ($p < 0,0001$).

Integrierte Analyse: signifikante Verlängerung des komplikationsfreien Intervalls durch Denosumab vs. Zoledronat



Lipton A, et al. Poster presented at ESMO 35, Milan, Italy; 8–12 October, 2010 [Abstract 1248P].

HR, hazard ratio

Abbildung 3. Komplikationsfreies Intervall in der integrierten Analyse

Bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn keine oder leichte Schmerzen aufwiesen, verzögerte Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure die Zeit bis zur Verschlimmerung des Schmerzes (198 gegenüber 143 Tage; $p=0,0002$). Die Zeitdauer bis zur Schmerzlinderung war für Denosumab (XGEVA®) und Zoledronsäure in den einzelnen Studien sowie der integrierten Auswertung vergleichbar.

Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war im Allgemeinen vergleichbar bei Denosumab (XGEVA®) und Zoledronsäure. Kieferosteonekrose (ONJ) wurde bei ca. 1-2 % der Patienten verzeichnet, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Denosumab (XGEVA®) bzw. Zoledronsäure) bestand nicht. Hypokalzämie trat häufiger in der Denosumab (XGEVA®)-Behandlungsgruppe auf. Die Gesamtüberlebensrate und progressionsfreie Überlebensrate waren in allen Behandlungsgruppen der drei Studien vergleichbar (Lipton et al. 2010).

1.4 Rationale

Denosumab (XGEVA®) wurde im Juli 2011 in der Indikation „Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen“ zugelassen. Die Wirksamkeit von Denosumab (XGEVA®) hinsichtlich der Verzögerung von SREs wurde dabei in 3 Phase III-Studien nachgewiesen. In einer integrierten Auswertung aller drei Studien zeigte sich Denosumab (XGEVA®) gegenüber Zoledronsäure bei der Zeitverzögerung bis zum ersten während der Studien aufgetretenen SRE um 17 % bzw. 8,2 Monate signifikant überlegen. Mangelnde Patienten-„Compliance“ oder im Falle von Denosumab (XGEVA®) Therapie-„Persistenz“ über die Verschreibungsdauer könnten jedoch das in den klinischen Studien gezeigte therapeutische Potential beeinflussen.

Compliance und Persistenz

Der Begriff „Medikations-Compliance“ (Synonym: Adhärenz) beschreibt den Vorgang, den Empfehlungen des Verordners bezüglich der zeitlichen Abfolge, der Dosierung und der Frequenz der Einnahme eines Arzneimittels als Patient Folge zu leisten. Medikations-Compliance definiert sich also

als das „Maß, in dem ein Patient sich an das vorgeschriebene Intervall und die Dosierung innerhalb eines Therapieschemas hält“ (International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research. Special Interest Group “Medication and Compliance” on <http://www.ispor.org>). Im Fall von Denosumab (XGEVA®) kann diese Compliance als gegeben angenommen werden, da es subkutan verabreicht wird.

Die „Persistenz“ hingegen beschreibt den Vorgang, den Empfehlungen bezüglich der kontinuierlichen Behandlung über einen gegebenen Zeitraum Folge zu leisten. Medikations-Persistenz ist somit definiert als die „Dauer von Beginn bis Absetzen einer Therapie“ (International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research. Special Interest Group “Medication and Compliance” on <http://www.ispor.org>).

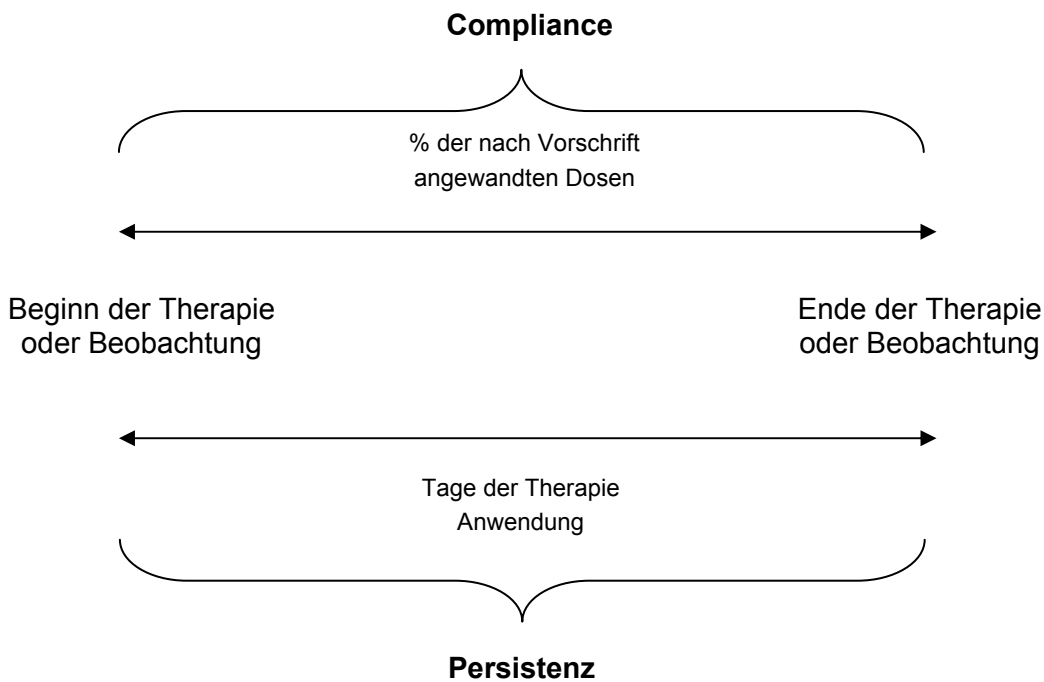


Abbildung 4. Definition von Compliance und Persistenz

Das genaue Ausmaß, in dem mangelnde Compliance und Persistenz die klinische Wirksamkeit eines Medikaments beeinflussen, ist eine komplexe Fragestellung. Aus Sicht der Kostenträger wirkt sich der Einfluss der Medikations-Compliance und -Persistenz auf die Arzneimittelkosten und den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen oftmals entgegengesetzt aus: Mangelnde Compliance und Persistenz reduzieren in der Regel die Arzneimittelkosten, steigern aber den nachfolgenden Ressourcenverbrauch. Obgleich dieser Zusammenhang nicht notwendigerweise in allen Konstellationen im Gesundheitswesen zutreffen muss, zeigen Daten zum Ressourcenverbrauch aufgrund von SREs, dass SREs zu einer höheren Zahl stationärer Aufenthalte und nachfolgender Prozeduren führen (Lüftner et al. 2011).

Trotz der generell hohen Compliance bei Patienten in onkologischen Indikationen deuten publizierte Daten darauf hin, dass die Persistenz bei intravenös verabreichten Bisphosphonaten signifikant besser ist als bei oralen Präparaten (Mangiapane et al. 2006). Die Einhaltung des zugelassenen Dosierungsschemas korreliert dabei mit dem Auftreten von SREs, was die Bedeutung einer hoher Persistenz (und Compliance) für die Sicherstellung des Behandlungserfolgs unterstreicht. Die Rate skelettbezogener Komplikationen lag z. B. bei der in der Fachinformation empfohlenen Zoledronsäure-Dosierung bei 0,16 Ereignissen pro Monat gegenüber 0,31 Ereignissen bei nicht dieser Empfehlung entsprechenden Zoledronsäure-Regimen und 0,43 Ereignissen ohne Behandlung mit Zoledronsäure (Hatoum et al. 2008).

Systematische erhobene Daten zu Anwendbarkeit, klinischer Wirksamkeit und Sicherheit in der täglichen Routine gemäß aktueller Denosumab (XGEVA®)-Fachinformation liegen derzeit für Deutschland noch nicht vor. Ebenso ist gegenwärtig die Datenlage zum Einsatz in der klinischen Routine bezüglich der Compliance und Persistenz von Denosumab (XGEVA®) im deutschen Gesundheitswesen äußerst begrenzt.

Aus diesem Grund werden in der die vorliegenden nicht-interventionellen Beobachtungsstudie Daten zum tatsächlichen Gebrauch von Denosumab (XGEVA®) bei Patienten erhoben, die gemäß der gegenwärtigen therapeutischen Praxis und den Empfehlungen aus der Fachinformation behandelt werden.

Da Denosumab (XGEVA®) direkt vom behandelnden Arzt appliziert wird, spielt die Compliance des Patienten eine sehr untergeordnete Rolle. So ist es das primäre Ziel der Anwendungsbeobachtung, die Persistenz bei Denosumab (XGEVA®) zu beurteilen. Nachfolgend wird ausschließlich der Begriff Persistenz verwendet und zwar als applizierte Dosis im Verhältnis zur Verschreibung und als Zeitraum zwischen dem Ansetzen der Behandlung und dem Ende der Beobachtungsperiode. Die Verwendung des Begriffs Persistenz erfolgt, um klar von der Patienten-Compliance zu unterscheiden.

Dabei können unterschiedliche Behandlungsszenarien wie Patienten unter Chemotherapie (3-wöchentlich/4-wöchentlich) oder Patienten unter antihormoneller Therapie betrachtet werden. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Persistenz-Daten und demographischen Daten, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Krankheitsbild, begleitender Tumor-Therapie oder demographischen Informationen kann zum weitergehenden Verständnis der Persistenz bei Denosumab (XGEVA®) beitragen. Zudem können wichtige Persistenz-Daten für Denosumab (XGEVA®) vor dem Hintergrund patientenbezogener Variablen wie sozio-demographischer und krankheitsbezogener Charakteristika Hinweise liefern, wie die Wirksamkeit bei der Behandlung von SREs in diesen Patientengruppen weiter gesteigert werden kann.

1.5 Hypothesen

In dieser Anwendungsbeobachtung wird keine formale Hypothese getestet. Jedoch wird davon ausgegangen, dass Denosumab (XGEVA®) in der klinischen Routinepraxis gemäß der Fachinformation angewendet wird, d. h. alle vier Wochen als subkutane Injektion in einer Dosis von 120 mg.

2 FRAGESTELLUNG

2.1 Ziele

Ziel dieser Anwendungsbeobachtung ist die Beurteilung der Persistenz bei Denosumab (XGEVA®). Zudem werden Daten zur Demographie, dem Krankheitsbild, der begleitenden Tumor-Therapie und der Krankengeschichte von Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen erhoben. Um Persistenz-Daten in Bezug zu patientenbezogenen Informationen setzen zu können, werden im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung Patientenbeurteilungen erhoben.

Primäres Ziel:

Das primäre Ziel dieser Anwendungsbeobachtung ist die Bewertung der Persistenz nach 24 Wochen bei Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA[®]) behandelt werden.

Zusätzlich sollen Informationen zu folgenden weiteren Fragestellungen gesammelt werden:

Approved

Sekundäre Ziele:

- Bewertung der Persistenz bei Denosumab (XGEVA®) nach 48 Wochen im klinischen Routineeinsatz
- Bewertung der Zeit bis zur Nicht-Persistenz bei Denosumab (XGEVA®) am Ende des Beobachtungszeitraumes
- Beschreibung der primären und sekundären Persistenz-Endpunkte nach Tumorart
- Beschreibung der Demographie, des Krankheitsbildes, der begleitenden Tumor-Therapie, der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Denosumab (XGEVA®) und der Krankengeschichte von Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden
- Beschreibung der Dosis und Frequenz der Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung bei Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden

Explorative Ziele:

- Beschreibung der Veränderung der individuellen Schmerz-Scores zwischen der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und Woche 24 unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) im klinischen Routineeinsatz
- Beschreibung der Veränderung der individuellen Schmerzmedikation zwischen der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und Woche 24 unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) im klinischen Routineeinsatz anhand des AQA-Fragebogens (Chung et al, 2009)
- Beschreibung von patientenbezogenen Endpunkten zwischen der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und unter Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in Form von Patientenbeurteilungen bezüglich Problemen bei Mobilität, Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerzen/körperlichen Beschwerden und Angst/Depression anhand eines präferenzbasierten Gesundheitsfragebogens zur Lebensqualitätsmessung (EQ-5D) (Brooks R., 1996)
- Beschreibung aller unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Denosumab (XGEVA®)

3 DURCHFÜHRUNG

3.1 Design

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung werden Daten von Patienten ab 18 Jahren mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumore erhoben. Es können Patienten dokumentiert werden, die Denosumab (XGEVA®) gemäß der Fachinformation erhalten. Bei jedem Patienten werden die Daten ab der ersten Dosis Denosumab (XGEVA®) über einen Zeitraum von 52 Wochen erhoben, unabhängig von der Dauer ihrer Behandlung mit Denosumab (XGEVA®). Die Dokumentation schließt Patienten ein, die bereits vor dem Einschluss in diese Anwendungsbeobachtung maximal 2 Denosumab (XGEVA®)-Injektionen erhalten haben, so dass es sich bei dieser Anwendungsbeobachtung sowohl um eine retrospektive als auch prospektive Datenerhebung handelt.

Die Erhebung der Daten erfolgt nicht-interventionell (beobachtend) anhand einer Durchsicht von Krankenakten und mit Hilfe eines elektronisch verfügbaren Prüfbogens (eCRF).

Das vorliegende wissenschaftliche Projekt ist eine Anwendungsbeobachtung im Sinne von §4 Abs. 23 Satz 3 AMG, angezeigt gemäß §67 (6) AMG, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt. Auch sind keine zusätzlichen

diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erforderlich als gegenwärtig im Rahmen der Routineversorgung des Patienten vorgesehen sind.

Die Beobachtung kann in 3 Abschnitte eingeteilt werden:

- I. Beobachtungsbeginn
- II. Beobachtungsphase (Dokumentation zu jeder Denosumab (XGEVA[®])-Applikation)
- III. Beobachtungsende (z.B. 52 Wochen nach Denosumab (XGEVA[®])-Therapiebeginn, unabhängig von der Anzahl der Denosumab (XGEVA[®])-Applikationen; bei vorzeitiger Beendigung der Denosumab (XGEVA[®])-Therapie: im Todesfall, bei „Lost-to-Follow-up“ oder bei Rückzug der Einverständnis des Patienten. Zur Überprüfung andauernder unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten sämtliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Denosumab (XGEVA[®]) weiterhin bis zu 30 Tage, nachdem der Patient die Beobachtung beendet hat, erfasst werden (siehe Abschnitt 6.2).

3.2 Anzahl an Zentren

Voraussichtlich nehmen 80 Zentren an der Anwendungsbeobachtung teil. Die Zentren werden so ausgewählt, dass eine repräsentative geografische Verteilung über das gesamte Bundesgebiet gewährt ist.

3.3 Anzahl an Patienten

In der Beobachtung werden Daten von 1 400 Patienten erfasst. Um eine bundesweite Repräsentativität zu gewährleisten ist die Teilnehmerzahl pro Zentrum auf 15-20 Patienten begrenzt.

3.4 Geplante Projektdauer

Die Patienten sollen innerhalb von 36 Monaten eingeschlossen werden (2012 bis 2015). Der letzte Patient wird das Projekt voraussichtlich Ende 2016 nach einer 52-wöchigen Beobachtungsphase verlassen.

Für den individuellen Patienten dauert die Beobachtung 52 Wochen nach der ersten Anwendung von Denosumab (XGEVA[®]), oder z.B. bis der Patient verstirbt, als „Lost-to-Follow-up“ gemeldet wird oder sein Einverständnis widerruft. Die Beobachtungsdauer ist pro Patient auf maximal 52 Wochen begrenzt und unabhängig von einer Weiterführung der Therapie mit Denosumab (XGEVA[®]).

4 AUSWAHLKRITERIEN

Von den teilnehmenden Ärzten wird erwartet, dass sie ein Screening-Logbuch über alle potenziellen Patienten für die Anwendungsbeobachtung führen, das begrenzte Angaben zu jedem Patienten (einschließlich Alter, Geschlecht) sowie Datum und Ergebnis des Screeningverfahrens (z.B. Einschluss in die Beobachtung, Begründung der mangelnden Eignung oder Ablehnung der Teilnahme) enthält.

Von den teilnehmenden Patienten muss ein schriftliches Einverständnis über die Weitergabe der persönlichen Daten eingeholt werden.

4.1 Patientenkriterien für den Einschluss in die Dokumentation

- Patientenalter mindestens 18 Jahre
- Patientinnen/Patienten mit einem dokumentierten Mamma-, Prostata-, Bronchialkarzinom oder einem anderen soliden Tumor und mit einer dokumentierten Knochenmetastasierung
- Patientinnen/Patienten, die bereits mit Denosumab (XGEVA[®]) behandelt werden (maximal 2 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen vor Einschluss)

- Allgemeinzustand nach ECOG 0-2 (siehe Anhang 11.2)
- Vorliegen des Einverständnisses zur Weitergabe der persönlichen Daten

4.2 Patientenausschlusskriterien für die Dokumentation

- Patientinnen/Patienten mit einem dokumentierten multiplem Myelom
- Patientinnen/Patienten, die länger als 3 Monate mit einer Denosumab (XGEVA[®])-Therapie in einer klinischen Studie oder in klinischer Routine behandelt werden
- Patientinnen/Patienten, die länger als 6 Monate mit einer antiresorptiven Therapie (inkl. maximal 2 Denosumab (XGEVA[®])-Applikationen innerhalb von < 3 Monaten) in einer klinischen Studie oder in klinischer Routine behandelt werden
- Vorherige Behandlung mit einer Radionuklid-Therapie (z. B. Strontium-98, Samarium-153, Radium-223)
- Gleichzeitige Teilnahme an klinischen Studien, deren Studienziel die Prävention/Behandlung von Knochenmetastasen und SREs ist
- Schwere, nicht behandelte Hypokalzämie (z. B. CTCAE \geq Grad 3); eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Denosumab (XGEVA[®])-Therapie korrigiert werden
- Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Denosumab (XGEVA[®])-Injektionslösung (Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz)

5 ABLAUF DER ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

Es werden keine Vorgaben zur Behandlung oder den diagnostischen klinischen Maßnahmen gemacht. Für den Einsatz von Denosumab (XGEVA[®]) ist ausschließlich die Fachinformation maßgeblich.

5.1 Auswahl der Zentren

Die potentiell an der Anwendungsbeobachtung teilnehmenden Zentren werden aufgrund der Schätzung des Patientenaufkommens, Studienerfahrung und der geografischen Lage ausgewählt. Soweit möglich, soll in der Beobachtung ein für Deutschland repräsentatives Kollektiv analysiert werden.

5.2 Identifikation und Auswahl der Patienten

In der Beobachtung werden Daten von 1 400 Patienten erfasst. Um eine bundesweite Repräsentativität zu gewährleisten wird eine Patientenzahl pro Zentrum von 15-20 angestrebt.

Bis zum vorgesehenen Zeitpunkt des Einschusses des letzten Patienten im Dezember 2015 wurden 1258 Patienten in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen.

Das teilnehmende Zentrum selektiert alle potentiellen teilnehmenden Patienten unter Berücksichtigung der Auswahlkriterien und führt ein Screening-Logbuch, in dem auch die Gründe für eine Nichtteilnahme dokumentiert werden (s. Abschnitt 3.3).

Für den Einschluss in die Beobachtung muss das schriftliche Einverständnis des Patienten über die Weitergabe seiner persönlichen Daten vorliegen. Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter muss die Erklärung persönlich unterschreiben und datieren.

Jedem eingeschlossenen Patienten wird eine eindeutige Patienten-Identifikationsnummer zugewiesen, die über die gesamte Projektlaufzeit unverändert gültig ist. Diese Nummer dient dazu, den Patienten

während des gesamten Projekts zu identifizieren und muss auf allen projektbezogenen Dokumenten, die sich auf diesen Patienten beziehen, angegeben werden.

Die einzigartige Patienten-ID ist eine 11-stellige Zahl. Die ersten drei Stellen geben die firmeninterne Projektnummer (312), die Stellen 4-8 die Zentrumsnummer und die Stellen 9-11 die Nummer des Patienten an diesem Zentrum wieder. Zum Beispiel wäre der erste eingeschlossene Patient an Zentrum 26001 Patient 31226001001.

5.3 Sammlung von Patientendaten

Nach Aktivierung des Zentrums werden die Daten aus den Krankenakten entnommen und in einen elektronischen, web-basierten Dokumentationsbogen (eCRF) erfasst.

5.4 Formular für die Patientenregistrierung

Die Patienten werden online im web-basierten Dokumentationsbogen (eCRF) registriert.

5.5 Datenerhebungsbogen

Es werden in dieser Anwendungsbeobachtung sowohl retrospektiv als auch prospektiv Daten zur Therapie mit Denosumab (XGEVA[®]) erhoben. D. h., es werden auch die Daten von maximal 2 Denosumab (XGEVA[®])-Applikationen dokumentiert, die vor der Entscheidung zur Teilnahme an dieser Beobachtung verabreicht wurden (siehe 5.5.2).

Diese Angaben beinhalten Folgendes (sofern verfügbar und im Rahmen der klinischen Standardversorgung erfasst):

5.5.1 Beobachtungsbeginn

Nach Einschluss eines Patienten werden die Angaben zu Beobachtungsbeginn (vor der Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®])) aus seinen Krankenunterlagen durch den teilnehmenden Arzt oder einen Beauftragten in einem elektronischen CRF (eCRF) dokumentiert. Als Werte zu Beobachtungsbeginn gelten die zuletzt eingeholten Werte vor Beginn der Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]).

Diese Angaben beinhalten Folgendes (sofern verfügbar und im Rahmen der klinischen Standardversorgung erfasst):

- Spezialgebiet des Arztes und Art des Zentrums (Klinik/Praxis, Anzahl der behandelten Knochenmetastasen-Patienten pro Jahr)
- Bestätigung und Datum der schriftlichen Zustimmung des Patienten zur Weitergabe persönlicher Daten
- Stammdaten und Anamnese
 - Geburtsjahr, Geschlecht
 - Tumorerkrankung mit Datum und Staging bei Erstdiagnose(TNM)
 - Datum der Erstdiagnose einer Metastasierung und Lokalisation aller Metastasen (incl. Knochen)
 - Bei Mammakarzinom-Patientinnen: Hormonrezeptor-Status, Her-2/neu-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der **metastasierten** Erkrankung
 - Bei Bronchialkarzinom-Patienten: Histologie (NSCLC, SCLC) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der **metastasierten** Erkrankung
 - Skelettale Komplikationen oder Hyperkalzämie in der Anamnese

- Therapie skelettaler Komplikationen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff, antiresorptive Therapie, etc.; Anzahl der Zyklen, Regime, Beginn und Ende, bestes Ansprechen)
- Vorangegangene antineoplastische Behandlungen (ausschließlich für die **metastasierte** Erkrankung)
 - Tumortherapie (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff, Chemotherapie, antihormonelle Therapie, etc.; Anzahl der Zyklen, Regime, Beginn und Ende, bestes Ansprechen)
- Allgemeinzustand nach ECOG (siehe 11.2)
- Relevante Begleiterkrankungen, Charlson-Score für Komorbiditäten
- Kalzium- und Kreatininspiegel im Serum (ggf. Kalkulation der Kreatinin-Clearance)
- Vitamin D-Gabe und Kalziumapplikation
- Schmerzscore mittels VAS-Fragebogen (siehe 11.4.1)
- Schmerzmedikation mittels AQA-Fragebogen (siehe 11.4.2)
- Patientenbezogene Endpunkte: Lebensqualität mittels Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) (siehe 11.4.3)

5.5.2 Beobachtungsphase

Die Daten, die nach der ersten Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) und jeder nachfolgenden Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) eingeholt werden, werden ebenfalls in einem elektronischen CRF erfasst. Die Beobachtungsphase beschränkt sich auf höchstens 52 Wochen.

Es werden in dieser Anwendungsbeobachtung sowohl retrospektiv als auch prospektiv Daten zur Therapie mit Denosumab (XGEVA[®]) erhoben, d. h., dass auch die Daten von maximal 2 Denosumab (XGEVA[®])-Applikationen dokumentiert werden müssen, die vor der Entscheidung zur Teilnahme an dieser Beobachtung verabreicht wurden (siehe 4.1).

Diese Angaben beinhalten Folgendes und gelten jeweils für jedes Therapieintervall (sofern verfügbar und im Rahmen der klinischen Standardversorgung erfasst):

- Applikation
 - Dosis von Denosumab (XGEVA[®]) und Datum der Applikation
 - Applizierende Person (d.h. medizinisches Fachpersonal (im behandelnden Krankenhaus), Hausarzt (in seiner Praxis), medizinisches Fachpersonal, andere)
- Grund (Gründe) für die Nicht-Verabreichung, die Dosisänderung oder ein Absetzen von Denosumab (XGEVA[®])
- Informationen zu meldepflichtigen Ereignissen (siehe 6.)
- Labor: Kalziumspiegel, Kreatinin im Serum
- Tumortherapie (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff, Chemotherapie, antihormonelle Therapie, etc.; Anzahl der Zyklen, Regime, Beginn und Ende, bestes Ansprechen)
- Begleitmedikation
 - Vitamin D-Gabe und Kalziumapplikation

- Schmerzscore mittels VAS-Fragebogen bei jeder Denosumab (XGEVA[®])-Applikation bis max. 24 Wochen nach der ersten Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) (siehe 11.4.1)
- Schmerzmedikation mittels AQA-Fragebogen bei jeder Denosumab (XGEVA[®])-Applikation bis max. 24 Wochen nach der ersten Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) (siehe 11.4.2)
- Patientenbezogene Endpunkte: Lebensqualität mittels Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) jeweils zur 4., 7. und 10. Denosumab (XGEVA[®])-Applikation bis max. 52 Wochen nach der ersten Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) (siehe 11.4.3)

5.5.3 Beobachtungsende

Zusätzlich zur den oben beschriebenen Datenerhebungen der Beobachtungsphase ist zum Ende des Beobachtungszeitraums eine spezifische Dokumentation erforderlich.

- Datum der Beendigung der Beobachtung und Grund:
 - Abschluss des 52-Wochen Beobachtungszeitraums
 - Tod (mit Datum und primäre Todesursache)
 - „Lost-to-Follow-up“
 - Widerruf des Einverständniserklärung zur Datenweitergabe
 - Informationen zu meldepflichtigen Ereignissen (siehe 6.)
 - administrative Entscheidung
 - Sonstige
- aktuelle antineoplastische Therapie
- Kalzium- und Kreatininspiegel im Serum
- Nach 52 Wochen bzw. Beendigung der Denosumab (XGEVA[®]) Therapie: Patientenbezogene Endpunkte: Lebensqualität mittels Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) (siehe 11.4.3)

5.6 Beendigung der Teilnahme von Patienten

Die Patienten haben das Recht, ihr Einverständnis zur Datenweitergabe jederzeit und gleichgültig aus welchem Grund zu widerrufen, ohne dass sich daraus nachteilige Auswirkungen auf ihre medizinische Versorgung durch den Arzt oder in der Einrichtung ergeben.

Widerruf des Einverständnisses bedeutet, dass die Patientendaten nicht weiter in der Auswertung berücksichtigt werden können. Wenn ein Patient sein Einverständnis vollständig widerruft, werden keine weiteren Daten erhoben.

Bei bereits eingeschlossenen Patienten, bei denen später festgestellt wird, dass sie ein oder mehrere Ausschlusskriterien der Dokumentation erfüllen, wird die Teilnahme an der Beobachtung beendet.

5.7 Festgelegte Patientenzahl

Patienten, die die Beobachtung aus irgendeinem Grund vor dem Abschluss des Beobachtungszeitraums beenden oder als „Lost-to-Follow-up“ gelten, werden nicht ersetzt.

6 SAMMLUNG, DOKUMENTATION UND MELDUNG VON INFORMATIONEN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Allgemeine Informationen bezüglich des Berichtens von Unerwünschten Ereignissen/ Unerwünschten Arzneimittelwirkungen:

Nur Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, andere arzneimittelsicherheitsrelevante Ereignisse und Produktbeschwerden, die ein Amgen-Produkt betreffen, sind zu berichten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich vor Verabreichung eines Amgen-Produktes ereigneten, sind nicht zu berichten.

6.1 Definitionen arzneimittelsicherheitsrelevanter Ereignisse

6.1.1 Definition eines Unerwünschten Ereignisses

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes nachteilige Vorkommnis bei einem Patienten, dem (ein) pharmazeutische(s) Produkt(e) verabreicht wurde(n) und das nicht notwendigerweise mit der Behandlung in Zusammenhang steht.

Ein UE kann somit jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z.B. eines abweichenden Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, welches zeitlich mit dem Gebrauch eines Arzneimittels assoziiert ist, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang vermutet wird.

Die Definition schließt folgende Ereignisse mit ein:

- Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Symptomatik
- Ereignisse, die durch einen Medikationsfehler oder der Überdosierung von Arzneimittel(n), ob unabsichtlich oder absichtlich, zustande kamen,
- Ereignisse, die durch einen Medikamentenmissbrauch bedingt wurden
- Ereignisse, die mit der Unterbrechung der Verabreichung/Einnahme eines Medikaments/ mehrerer Medikamente in Verbindung stehen (z.B. Auftreten neuer Symptome)
- Jedes Ausbleiben oder jeder Verlust der erwarteten Wirkung des Produkts/der Produkte

6.1.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

UE, für die ein Zusammenhang mit der Gabe eines Amgen-Produkts als möglich erachtet wird, werden als Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) klassifiziert.

Es liegt in der Verantwortung des Arztes, vor der Meldung an Amgen zu beurteilen, ob ein Ereignis mit einem Amgen-Produkt im Zusammenhang steht.

6.1.2 Definition eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses

Ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein Unerwünschtes Ereignis (entsprechend der obigen Definition), welches eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:

- tödlich
- lebensbedrohend (unmittelbare Gefahr für das Leben des Patienten)
- stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich

- bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität
- kongenitale Anomalien/ Geburtsfehler
- „medizinisch bedeutsam“, welches die zuvor genannten Kriterien nicht erfüllt

Eine stationäre Behandlung, die der behördlich festgelegten Definition für „schwerwiegend“ entspricht, ist jede stationäre Aufnahme, die mindestens einen Krankenhausaufenthalt über eine Nacht erforderlich macht.

„Medizinisch bedeutsam“ bezieht sich auf wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohend sind oder den Tod oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge haben, die jedoch den Patienten in Gefahr bringen oder eine Intervention zur Vermeidung der oben genannten Ereignisse erforderlich machen. Solche Ereignisse können zum Beispiel allergische Bronchospasmen, Krampfanfälle, Dyskrasien des Blutes, arzneimittelinduzierte Leberschädigung oder Ereignisse, die einen Aufenthalt in der Notaufnahme, einen ambulanten Eingriff oder eine dringende Intervention nötig machen, sein.

In dieser Anwendungsbeobachtung ist die **Kieferosteonekrose (ONJ)** als ein Ereignis von speziellem Interesse definiert. Deshalb sind alle auftretenden Verdachtsfälle von Kieferosteonekrosen wie SUAWs zu dokumentieren, unabhängig von dem Vorhandensein eines „schwerwiegend“-Kriteriums und auch unabhängig von einem Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit der Denosumab (XGEVA®)-Therapie.

6.1.2.1 Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUAW)

SUEs, für die ein Zusammenhang mit der Gabe von Amgen-Produkt(en) als möglich erachtet wird, werden als Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUAW) klassifiziert.

Es liegt in der Verantwortung des Arztes, vor der Meldung an Amgen zu beurteilen, ob ein Ereignis mit einem Amgen-Produkt in Zusammenhang steht.

6.1.3 Definition von anderen arzneimittelsicherheitsrelevanten Ereignissen

Andere arzneimittelsicherheitsrelevante Ereignisse sind unter anderem:

- Medikationsfehler, Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch, gleich ob unabsichtlich oder beabsichtigt, die (ein) Amgen-Produkt(e) betreffen, unabhängig davon ob im Zusammenhang mit einem UAW und/oder SUAW
- Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit, unabhängig davon ob im Zusammenhang mit einem UAW und/oder SUAW
- Übertragung infektiösen Materials, unabhängig davon ob im Zusammenhang mit einem UAW und/oder SUAW
- Berichte über „nicht-bestimmungsgemäßen“ Gebrauch, Off-label use eingeschlossen, sofern dieser unabhängig davon ob in Zusammenhang mit einem UAW und/oder SUAW steht

6.1.4 Definition einer Produktbeschwerde

Eine Produktbeschwerde bezeichnet jegliche schriftliche, elektronische oder mündliche Kommunikation, die den Vorwurf erhebt, bei einem bereits für den Vertrieb freigegebenen Arzneimittel oder

Medizinprodukt lägen Mängel in Bezug auf Identität, Qualität, Haltbarkeit, Funktionsfähigkeit, Sicherheit, Effektivität oder Wirksamkeit vor. Dies schließt alle Komponenten ein, die gemeinsam mit dem Produkt vertrieben werden, wie die Sekundärverpackung und die Primärverpackung des Produkts, das Verabreichungssystem, die Etikettierung, die Packungsbeilagen etc.

Produktbeschwerden können unter anderem Probleme zu Folgendem beinhalten:

- Äußere Erscheinung (z.B. Brüche, Risse, Farbe, Partikel, Geruch)
- Etikettierung (z.B. fehlend, zerrissen, beschmutzt)
- Haltbarkeit (z.B. Stabilitätsprobleme)
- Geöffnete Umverpackung
- Schädigung des Medizinproduktes (z.B. Fertigspritze mit verbogener Nadel)
- Produktetikettierung für den Kunden nicht verständlich
- Der Kunde kann das Produkt nicht erfolgreich anwenden, inklusive nur teilweiser oder nur unvollständiger Applikation (z.B. defektes System zur Verabreichung (Spritze))

6.2 Meldepflichtige Ereignisse und Berichtszeitraum

Es liegt in der Verantwortung des Arztes, alle UAW, SUAW, Verdachtsfälle von Kieferosteonekrose (ONJ), Produktbeschwerden und anderen arzneimittelsicherheitsrelevanten Ereignissen für Denosumab (XGEVA®), die von ihm im Laufe der Studie beobachtet oder von einem Patienten berichtet wurden und die ab der ersten im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung dokumentierten Denosumab (XGEVA®) Gabe, bis zur letzten Studiervisite aufgetreten sind, in der Patientenakte zu dokumentieren und unter Verwendung der im eCRF eingebundenen Sektion „Meldepflichtige Ereignisse“ an Amgen zu berichten. Im Falle eines technischen Ausfalls des elektronischen Datenerfassungssystem hat die Meldung an Amgen in Papierform zu erfolgen. Ein Beispiel eines Berichtsbogens für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen befindet sich unter 11.5.1; unter 11.5.2 und 11.5.3 wurde ein Beispiel eines Meldebogens für Schwangerschaft und Stillzeit angehängt. Meldepflichtige Ereignisse und Berichtszeitraum siehe Tabelle 2:

Tabelle 2. Berichtszeitraum für meldepflichtige Ereignisse

Berichtsart	Beschreibung	Berichtszeitraum
SUAW	Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) für SUAW	Innerhalb eines Arbeitstages nach Bekanntwerden
Andere arzneimittelsicherheitsrelevante Ereignisse	Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte)	Innerhalb eines Arbeitstages nach Bekanntwerden
Verdachtsfälle von Kieferosteonekrosen	Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) zu einem Verdachtsfall einer Kieferosteonekrose (ONJ), unabhängig davon ob vom behandelnden Arzt als schwerwiegend oder als im Kausalzusammenhang mit Denosumab (XGEVA®) stehend	Innerhalb eines Arbeitstages nach Bekanntwerden

Berichtsart	Beschreibung	Berichtszeitraum
	beurteilt.	
Produktbeschwerden	Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) für alle Produktbeschwerden	Innerhalb eines Arbeitstages nach Bekanntwerden
Schwangerschaft/ Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) bei schwangeren/stillenden Frauen während der Einnahme/Anwendung eines Amgen-Produkts • Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) bei männlichen Partnern von schwangeren/stillenden Frauen, die ein Amgen-Produkt anwenden/einnehmen 	Innerhalb eines Arbeitstages nach Bekanntwerden
Weitere UAW	Initiale Berichte oder Fallberichte aufgrund von Zusatzinformationen (Follow-up Berichte) nicht schwerwiegender Ereignisse	Innerhalb von 60 Kalendertagen nach Kenntniserlangung durch den Arzt. Diese Anforderung gilt rückwirkend nur für die ab dem 02. Juli 2012 zur Kenntnis genommenen UAWs, diese sind innerhalb von 60 Kalendertagen nach Gültigkeit der Beobachtungsplanversion Nr. 4 per Berichtsbogen für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (11.5.1) zu melden.

Approved

Der Arzt wird unter Umständen gebeten, weitere Informationen zur Verfügung zu stellen, welche Entlassungsbriefe oder Auszüge aus der Patientenakte mit einschließen können.

Jeder Verdachtsfall einer Kieferosteonekrose (ONJ) wird einem unabhängigen „Adjudication Committee“ vorgelegt, um eine möglichst einheitliche Einordnung von Kieferosteonekrose (ONJ) zu gewährleisten. Dazu können gegebenenfalls weitere medizinische Informationen benötigt werden. Sollte dies der Fall sein, hat Amgen die Möglichkeit im jeweiligen Zentrum mittels spezifischer Nachfragen die entsprechenden Informationen einzuholen, um diese dem unabhängigen „Adjudication Committee“ für eine abschließende Beurteilung der Kieferosteonekrose (ONJ) zur Verfügung zu stellen.

Die bereitgestellten, das Ereignis betreffenden Informationen müssen mit den im Fallberichtsbogen der Studie (Case Report Form, CRF), in dem die Daten zur Arzneimittelsicherheit ebenfalls erfasst werden müssen, dokumentierten übereinstimmen (z.B. CRF-Seite „Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse“).

Der Arzt ist für die medizinische Betreuung der Patienten, die ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben, vom Zeitpunkt des Bekanntwerdens bis zum Auskurieren oder bis zur Stabilisierung verantwortlich.

In Übereinstimmung mit den Richtlinien für Pharmakovigilanz und der lokalen Gesetzgebung wird Amgen, wenn erforderlich, UAW und SUAW an Regulierungsbehörden, Ärzte/Einrichtungen, und den zuständigen Ethikkommissionen berichten.

Der Arzt wird in Übereinstimmung mit lokalen Verfahren und Gesetzen allen zuständigen Stellen z.B. (zuständige Ethikkommissionen über (S)UAW, die im Zentrum auftraten und andere UE-Berichte, welche von Amgen zur Verfügung gestellt werden benachrichtigen.

6.2.1 Von der Meldepflicht ausgenommene arzneimittelsicherheitsrelevante Informationen

In dieser Anwendungsbeobachtung werden keine unerwünschten Ereignisse gesammelt, die nicht in einem Zusammenhang mit Denosumab (XGEVA®) stehen.

Denosumab (XGEVA®) besitzt ein etabliertes Sicherheitsprofil mit umfangreicher, mehrjähriger Erfahrung nach der Markteinführung. In dieser Anwendungsbeobachtung ist es daher angemessen, nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu sammeln, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes mit Denosumab (XGEVA®) in Zusammenhang stehen, sowie Produktbeschwerden und andere arzneimittelsicherheitsrelevante Ereignisse zu erfassen (s.o.).

Vor dem Hintergrund des wichtigen identifizierten Risikos der Kieferosteonekrose (ONJ) werden in dieser Anwendungsbeobachtung alle Verdachtsfälle von ONJ unabhängig des vom Arzt eingeschätzten Zusammenhangs mit Denosumab (XGEVA®) erfasst. Alle nicht im Zusammenhang stehenden Todesfälle wurden und werden in der eCRF-Sektion zum Studienende dokumentiert, zudem haben bereits 90% der Patienten die Beobachtungsstudie zum Zeitpunkt dieser Änderung zum Beobachtungsplan (Amendment) abgeschlossen.

Approved

7 BIOMETRISCHE PLANUNG UND AUSWERTUNG

7.1 Design

Diese Studie wird als multizentrische, retrospektive und prospektive Anwendungsbeobachtung gemäß § 4(23) Satz 3 des AMG durchgeführt.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, sind für die Beobachtung und Dokumentation im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung geeignet. Die Daten werden bei jedem Patienten ab der ersten Anwendung von Denosumab (XGEVA[®]) über einen Zeitraum von maximal 52 Wochen erhoben.

7.2 Messparameter für die Ergebnisse der Beobachtung

Primäres Zielkriterium:

- Persistenz (ja/nein) einer Denosumab (XGEVA[®])-Therapie nach 24 Wochen – nach 24 Wochen gilt ein Patient dann als „persistent“ unter einer Denosumab (XGEVA[®])-Therapie, wenn er mindestens 6 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen im Abstand von jeweils nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tagen erhalten hat.

Sekundäre Zielkriterien:

- Persistenz (ja/nein) einer Denosumab (XGEVA[®])-Therapie nach 48 Wochen – nach 48 Wochen gilt ein Patient dann als „persistent“ unter einer Denosumab (XGEVA[®])-Therapie, wenn er mindestens 12 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen im Abstand von jeweils nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tagen erhalten hat.
- Die Zeit bis zur Nicht-Persistenz wird ermittelt als die Zeit in Tagen zwischen der ersten Injektion und dem Tag der letzten Injektion im Zeitraum, in dem der Patient noch als persistent klassifiziert wurde, plus 4 Wochen (max. 28 Tage).
- Primäre und sekundäre Persistenz-Endpunkte nach Tumorart – die Auswertung der Endpunkte wird für jede Tumorart separat durchgeführt.
- Patientencharakteristika vor Patienteneinschluss zur Beschreibung des Patientenkollektives, das mit Denosumab (XGEVA[®]) in der klinischen Routine behandelt wird, und der Bezug zur Persistenz/Nicht-Persistenz
- Begleitende Tumor-Therapie, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Denosumab (XGEVA[®]) und die Krankengeschichte von Patienten, die in der klinischen Routine mit Denosumab (XGEVA[®]) behandelt werden, und der Bezug zur Persistenz/Nicht-Persistenz
- Dosis und Frequenz der Einnahme von Kalzium- und Vitamin D-haltigen Präparaten vor und während der gesamten Behandlungszeit mit Denosumab (XGEVA[®])

Explorative Zielkriterien:

- Veränderung des Schmerz-Scores auf einer 10-Punkte Visuellen Analog Skala (VAS) im Therapieverlauf, beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA[®])-Applikation und jeder weiteren bis zu 24 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)
- Veränderungen der Schmerzmedikation mittels einer 8-Punkte Skala (AQA) im Therapieverlauf, beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA[®])-Applikation und jeder weiteren Applikation bis zu 24 Wochen lang (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)
- Messung der Lebensqualität mittels eines präferenzbasierten Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA[®])-Applikation und jeweils zur 4., 7. und 10. Denosumab (XGEVA[®])-Applikation bis zur Woche 52 (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen beginnend mit der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation und nach jeder weiteren Applikation von Denosumab (XGEVA®) bis zur Woche 52 (oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, je nachdem was früher eintritt).

7.3 Subgruppen/Kovariate

Folgende Subgruppen (Tumorarten) werden im Rahmen der Studie untersucht:

- Patienten mit Prostatakarzinom
- Patienten mit Mammakarzinom
- Patienten mit Bronchialkarzinom
- Patienten mit anderen malignen soliden Tumoren

7.4 Überlegungen zum Stichprobenumfang

In dieser Studie werden keine formalen Hypothesen statistisch getestet. Das Ziel ist es, statistische Schätzer für Persistenzraten nach 24 und 48 Wochen (primäres und sekundäres Zielkriterium) bei Patienten mit malignen, soliden Tumoren und Knochenmetastasen zu bestimmen, die gemäß klinischer Routine mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden.

Insgesamt sollen ca. 1 400 Patienten in ca. 80 Zentren in Deutschland in die Studie eingeschlossen werden. Durch eine repräsentative Auswahl der Zentren und ohne Ausschluss bestimmter schwieriger Patienten soll ein möglicher Selektionsbias minimiert werden und die Genauigkeit der Schätzung sichergestellt werden.

Die Rekrutierungszeit wird voraussichtlich 3 Jahre betragen und jeder Patient wird für maximal 52 Wochen nachbeobachtet.

Die primäre Analyse wird deskriptiv sein, die Fallzahl basiert daher nicht auf Powerüberlegungen, sondern auf einer angenommenen Präzision für die Inzidenzrate von Patienten mit fortdauernder Denosumab (XGEVA®) Behandlung, insgesamt und stratifiziert nach Tumorart.

Es wird erwartet, dass die Tumorarten Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom und andere maligne, solide Tumoren ca. jeweils 35%, 35%, 20% bzw. 10% aller eingeschlossenen Patienten ausmachen. Für die verschiedenen Tumorarten werden unterschiedliche Drop-out-Raten nach 24 und 48 Wochen angenommen: Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom wird eine Drop-out Rate von 15% nach 24 Wochen und 30% nach 48 Wochen angenommen, für Patienten mit einem Prostatakarzinom von 25% bzw. 50% und für Patienten mit einem Bronchialkarzinom und anderen soliden Tumoren von 50% bzw. 90%.

Die vorgeschlagene Fallzahl basiert auf dem Ansatz, das 95% Konfidenzintervall (KI) zur geschätzten Persistenzrate mit einer vorgegebenen Breite (= Präzision) angeben zu können. Die Anzahl persistierender Patienten wird unter Ausschluss der Drop-out- Patienten berechnet. Eine Präzision (die halbe Breite des 95% KI) von 3,1% für das primäre Zielkriterium in der Gesamtpopulation wird als angemessen angesehen und resultiert in einer Fallzahl von ca. 1 400 Patienten bei einem angenommenen Punktschätzer von 60% für die Anzahl Patienten, die nach 24 Wochen noch mit XGEVA® behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Diese Fallzahl erlaubt eine Schätzung des sekundären Zielkriteriums - Patienten, die nach 48 Wochen noch mit Denosumab (XGEVA®) behandelt werden – mit einer Präzision von 3,6% bei einem angenommenen Punktschätzer von 30% und einer Drop-out-Rate von insgesamt 55% (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1 Anzahl Patienten nach Tumortypen für die 24 Wochen-Persistenzrate von Denosumab (XGEVA®) (Normalapproximation)

	Erwartete Prävalenz in der eingeschlossenen Patienten Population (%)	Erwartete Fallzahl	Erwartete Drop-out Rate nach 24 Wochen (%)	Erwartete Anzahl auswertbarer Patienten nach 24 Wochen	Approximative Präzision(%) (halbe Breite des 95% Konfidenzintervalls bei einer 60%igen Persistenzrate)	Approximatives 95% Konfidenzintervall
Prostatakarzinom	35	490	25	365	5,0	(55,0, 65,0)
Mammakarzinom	35	490	15	415	4,7	(55,3, 64,7)
Bronchialkarzinom	20	280	50	140	8,1	(51,9, 68,1)
Andere solide Tumoren	10	140	50	70	11,5	(48,5, 71,5)
Gesamt	100	1400	29	990	3,1	(56,9, 63,1)

Tabelle 2 Anzahl Patienten nach Tumortypen für die 48 Wochen-Persistenzrate von Denosumab (XGEVA®) (Normalapproximation)

	Erwartete Prävalenz in der eingeschlossenen Patienten Population (%)	Erwartete Fallzahl	Erwartete Drop-out Rate nach 48 Wochen (%)	Erwartete Anzahl auswertbarer Patienten nach 48 Wochen	Approximative Präzision(%) (halbe Breite des 95% Konfidenzintervalls bei einer 30%igen Persistenzrate)	Approximatives 95% Konfidenzintervall
Prostatakarzinom	35	490	50	245	5,7	(24,3, 35,7)
Mammakarzinom	35	490	30	340	4,9	(25,1, 34,9)
Bronchialkarzinom	20	280	90	22	19,1	(10,9, 49,1)
Andere solide Tumore	10	140	90	22	19,1	(10,9, 49,1)
Gesamt	100	1400	55	629	3,6	(26,4, 33,6)

Approved

7.5 Zugang zu den Behandlungszuordnungen der einzelnen Patienten

Randomisierung und Entblindungsmaßnahmen treffen für dieses Design nicht zu. Die elektronischen Prüfbögen (eCRFs) werden ausschließlich mit Hilfe einer eindeutigen Patientennummer identifiziert.

7.6 Zwischenanalyse und Leitlinien für eine vorzeitige Beendigung

Die Durchführung einer Zwischenauswertung ist geplant, wenn 25% der eingeschlossenen Patienten 24 Wochen im Rahmen der Anwendungsbeobachtung beobachtet wurden. Die erste Zwischenauswertung wird auf der Basis vollständig geprüfter und bereinigter Daten durchgeführt. Die weitere Studiendurchführung wird durch die Zwischenauswertung nicht beeinflusst.

Sollte die Datenqualität bei der Zwischenauswertung gering sein, wird ein Corrective and Preventive Action (CAPA) Plan erstellt.

7.7 Geplante Analysemethoden

Das grundlegende Ziel dieser retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudie ist es, die Persistenz der Behandlung mit XGEVA[®] gemäß der Fachinformation in der ärztlichen Praxis in Deutschland zu zeigen. Aus diesem Grund sind alle statistischen Analysen in dieser Studie als deskriptiv anzusehen und basieren auf dem Full Analysis Set (FAS). Es werden keine formalen Hypothesen statistisch getestet. Schätzung der Persistenzraten schließen solche Patienten aus, die vor dem Erreichen von 24 bzw. 48 Wochen Beobachtungszeit gestorben sind. Der Einfluss auf die Persistenz von Patienten, die ihr Einverständnis zurückgenommen oder Lost to follow up sind, wird in einer Sensitivitätsanalyse geklärt.

Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Schätzung (95% KI) der Anzahl Patienten, die nach 24 Wochen persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) sind, wobei ein Patient dann als persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) nach 24 Wochen gilt, wenn er mindestens 6 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen in einem Abstand von nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tage erhalten hat.

Der sekundäre Endpunkt der Studie ist die Schätzung (95% KI) der Anzahl Patienten, die nach 48 Wochen persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) sind, wobei ein Patient dann als persistent in Bezug auf die Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) nach 48 Wochen gilt, wenn er mindestens 12 Denosumab (XGEVA[®])-Injektionen in einem Abstand von nicht mehr als 4 Wochen plus 7 Tage erhalten hat.

Deskriptive statistische Auswertungen werden für alle Parameter erstellt, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch stratifiziert nach Subgruppen bzw. Kovariaten.

Als Subgruppen bzw. Kovariate sind definiert:

- Tumorart (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, andere solide Tumoren)
- Vorherige antiresorptive Therapie (ja/nein)
- Art der systemischen antineoplastischen Therapie

Die metrischen Parameter werden mit folgenden deskriptiven Kennzahlen dargestellt: Anzahl der Beobachtungen, arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung, unteres und oberes 25% Quartil, Minimum und Maximum. Nominale und ordinale Größen werden mit ihren absoluten und relativen (prozentualen) Häufigkeiten angegeben. Konfidenzintervalle und Kaplan Meier Analysen für zeitabhängige Endpunkte werden berechnet, soweit dieses sinnvoll erscheint.

8 MEDIKATION

Denosumab (XGEVA[®]) – eine Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab.

Bei der Behandlung mit Denosumab (XGEVA[®]) ist die jeweils aktuelle Fachinformation zu beachten.

9 ADMINISTRATIVE UND GESETZLICHE VORGABEN

9.1 Vertraulichkeit der erhobenen Patientendaten (Geheimhaltung)

Vom Arzt muss die vertrauliche Behandlung der Patientendaten stets gewährleistet werden. In den eCRF und sonstigen AMGEN zugehenden Unterlagen dürfen die Patienten stets nur anhand ihrer

Patienten-ID-Nr. ausgewiesen werden. Nicht zur Vorlage bei AMGEN bestimmte Unterlagen sind vom teilnehmenden Arzt streng vertraulich zu behandeln.

9.2 Dokumentation und Archivierung

Quelldokumente sind Originaldokumente, Daten und Unterlagen, aus denen die Daten für den eCRF des Patienten entnommen werden. Sie beinhalten u.a. Krankenhausunterlagen, Grafiken aus Klinik und Praxis, Labor- und Apotheken-Aufzeichnungen, Tagebücher, Mikrofiches, Röntgenbilder und Schriftverkehr.

Der teilnehmende Arzt und die im Projekt involvierten Mitarbeiter sind dafür verantwortlich, ein umfassendes und zentralisiertes Ablagesystem der gesamten projektrelevanten (wesentlichen) Dokumentation zu pflegen, das für eine jederzeitige Inspektion durch Vertreter von AMGEN und/oder der maßgeblichen Aufsichtsbehörden geeignet ist. Die einzelnen Bestandteile sollten Folgendes beinhalten:

- Patientenakten, die die ausgefüllten Patientenfragebögen, Einverständniserklärungen und die Patientenidentifikationsliste enthalten
- Projektordner, der den Beobachtungsplan mit allen Amendments, Kopien der Dokumentation vor der Beobachtung sowie den gesamten Schriftverkehr mit der Ethikkommission und mit AMGEN enthält

Außerdem müssen alle Original-Quelldokumente, die als Belege für Einträge in den eCRFs dienen, aufbewahrt werden.

Ohne vorherige schriftliche Abstimmung zwischen AMGEN und dem teilnehmenden Arzt darf kein projektrelevantes Dokument vernichtet werden. Sollte der teilnehmende Arzt wünschen, dass die Projektunterlagen einer anderen Partei übertragen oder an einen anderen Standort verbracht werden, muss er AMGEN schriftlich über die neue zuständige Person und/oder den neuen Standort informieren.

9.3 Datenerfassung

Die Daten werden im jeweiligen Zentrum aus den Krankenakten entnommen und in einen elektronischen, web-basierten Dokumentationsbogen (eCRF) übertragen.

Der Vertreter von AMGEN und die Inspektoren der Aufsichtsbehörde sind dafür verantwortlich, mit dem teilnehmenden Arzt in Kontakt zu treten und ihn für Zwecke der Inspektion der Einrichtungen und - auf Verlangen - der verschiedenen projektspezifischen Unterlagen (z.B. eCRFs und andere einschlägige Daten) aufzusuchen, sofern die Vertraulichkeit der Patienten respektiert wird.

Die von AMGEN beauftragte CRO (Metronomia) ist dafür verantwortlich, die eCRFs regelmäßig während der Beobachtung zu verifizieren, um Folgendes zu überprüfen: Einhaltung der Vorgaben; Vollständigkeit, Richtigkeit und Folgerichtigkeit der Daten sowie Einhaltung der Bestimmungen hinsichtlich der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Den autorisierten Monitoren ist Zugang zu den Krankenakten der Patienten und anderen projektbezogenen Unterlagen zu gewähren, die zur Verifizierung der Einträge in den eCRFs benötigt werden.

Der teilnehmende Arzt stimmt einer Kooperation mit den autorisierten Monitoren zu, um sicherzustellen, dass Probleme (einschließlich Verzögerungen beim Ausfüllen der eCRFs) gelöst werden.

Entsprechend ICH GCP und den Auditplänen des Sponsors kann diese Beobachtung durch Vertreter der Abteilung Klinische Qualitätssicherung („Clinical Quality Assurance“) von AMGEN (oder Beauftragte) für ein Audit ausgewählt werden. Die Inspektion von Einrichtungen des teilnehmenden Zentrums und die Überprüfung von projektbezogenen Unterlagen finden statt, um die Durchführung der Beobachtung und die Einhaltung von Beobachtungsplan, sowie der anzuwendenden regulatorischen Bestimmungen zu beurteilen.

Die Daten für diese Beobachtung werden in eCRFs gemäß folgenden Parametern erfasst:

- Korrekturen auf den elektronischen Formularen werden automatisch durch den „Audit Trail“ der Software dokumentiert
- Zur Sicherstellung der Qualität der klinischen Daten bei allen Patienten und allen Zentren erfolgt eine Überprüfung der Patientendaten, die bei AMGEN eingehen, durch das klinische Datenmanagement („Clinical Data Management“) bei AMGEN oder einem von AMGEN beauftragten Unternehmen. Bei einer solchen Überprüfung werden die Patientendaten im Hinblick auf Folgerichtigkeit, Auslassungen und offensichtliche Abweichungen geprüft. Außerdem werden die Daten hinsichtlich der Einhaltung von Beobachtungsplan überprüft. Zur Klärung von Fragen, die sich bei der Überprüfung durch das klinische Datenmanagement ergeben, werden Nachfragen und/oder Mitteilungen zur Vervollständigung an das Zentrum gesandt und an AMGEN zurückgegeben
- Der für das Projekt verantwortliche Arzt im teilnehmenden Zentrum verifiziert die Daten im eCRF System. Diese Verifizierung besagt, dass der Hauptverantwortliche die Daten auf dem CRF, die Nachfragen und die Mitteilungen an das Zentrum durchgesehen oder überprüft hat und dem Inhalt zustimmt. Nach der Verifizierung können die Eintragungen vom Zentrumspersonal nicht mehr geändert werden. Von den eCRF stehen Papierversionen zur Verfügung, falls der teilnehmende Arzt oder die Ethikkommission diese benötigen
- Die Abteilung klinisches Datenmanagement bei AMGEN oder einem von AMGEN beauftragten Unternehmen korrigiert die Datenbank in folgenden Punkten auf dem eCRF ohne Benachrichtigung des Personals am Zentrum:
 - Orthographische Fehler, durch die sich die Bedeutung des Wortes nicht ändert (mit Ausnahme von Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationen)
 - Stelle der erfassten Daten auf einem fehlerhaften eCRF (z.B. Verschieben der Labordaten von allgemeinen Anmerkungen („General comments“) zur richtigen Laborwert-Tabelle)
 - Fehlerhafte Datumsangaben, die im neuen Jahr gemacht werden
 - Umwandlung von Standardzeitangaben in 24-Stunden-Zeitangaben
 - Falsche Maßeinheit für die Temperatur (Fahrenheit vs. Celsius)
 - Falsche Maßeinheit für das Gewicht (Pfund vs. Kilogramm), wenn ein Gewicht bei Beobachtungsbeginn ermittelt wurde
 - Falsche Maßeinheit für die Größe (in. vs. cm)
 - Administrative Daten (z.B. Bezeichnungen für außerplanmäßige Besuche oder erneute Tests)
 - Bereinigung „sonstige, bitte angeben“ („other, specify“), wenn hier Angaben gemacht werden (z.B. ethnische Herkunft, körperliche Untersuchung)
 - Korrektur oder Eingabe von entweder absoluten Werten oder Prozentangaben („Absolute (A)/Percentage (P)“) bei der Hämatologie, sofern das Feld leer ist; kann anhand unterschiedlicher Daten festgestellt werden
 - Wenn sowohl das Enddatum als auch als Status andauernd („continuing“) angegeben wird (z.B. bei Unerwünschte Arzneimittelwirkungen), erscheint nur das Enddatum

Approved

- Löschen von offensichtlich doppelten Angaben (z.B. dieselben Ergebnisse wurden zweimal mit demselben Datum, jedoch bei unterschiedlichen geplanten Klinikbesuchen – Woche 4 und vorzeitige Beendigung - gesandt)
- Bei Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, bei denen als Code für die eingeleitete Aktion (action taken) = 01 (none [keine]) eingegeben wird, wird 01 (none [keine]) gelöscht, wenn andere Angaben existieren
- Wenn einander entsprechende Einheiten oder Begriffe anstatt der von AMGEN akzeptierten Standardangaben eingegeben werden (z.B. „cc“ für „mL“, Anwendungsart „SQ“ für „SC“, „Not Examined“ [nicht durchgesehen“ für „Not Done“ [nicht durchgeführt]), werden die bei AMGEN üblichen Einheiten oder Begriffe verwendet
- Wenn die Antwort auf eine JA- oder NEIN-Frage leer oder offensichtlich falsch ist (z.B. die Antworten auf die nachfolgenden Fragen geben nicht die erfassten Angaben wider oder fehlen: „Were there any adverse drug reactions?“ [Sind Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten?])

9.4 Unabhängige Ethikkommission

Entsprechend der Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010 wird der Beobachtungsplan und die jeweiligen Amendments vor Beginn der Studie von AMGEN der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer zur Beratung vorgelegt.

9.5 Einverständniserklärung über die Weitergabe von persönlichen Daten

Voraussetzung für die Teilnahme eines Patienten ist die rechtskräftig unterzeichnete Einverständniserklärung zur Verwendung personenbezogener Daten („Datenschutzerklärung“).

9.6 Weitere Verantwortung und Pflichten des teilnehmenden Arztes

Vor Beginn der Beobachtung muss der teilnehmende Arzt folgende Dokumente an das beauftragte Forschungsinstitut senden:

- Unterschriftenseite des Beobachtungsplans, unterzeichnet und datiert
- Unterschriebener Vertrag

Approved

10 LITERATUR

- (1) Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-278.
- (2) Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Rev* 2002;2:563-572.
- (3) Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Rev* 2002;2:584-593.
- (4) Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
- (5) Coleman RE: Bisphosphonates: Clinical experience. *Oncologist* 9:14-27, 2004 (suppl 4)
- (6) Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, et al: Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist* 9:687-695, 2004
- (7) Coleman RE: Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165-176, 2001
- (8) Cook RJ, Major P: Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 93:534-538, 2001
- (9) Kosteva J, Langer C: The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 20:155-161, 2008
- (10) Yeh HS, Berenson JR: Treatment for myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 12:6279s-6284s, 2006
- (11) Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al: The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 16:579-584, 2005
- (12) Diel IJ, Bisphosphonates in breast cancer, *Breast Care* 2010
- (13) Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: bisphosphonates. *Clin Breast Cancer* 2000;1: 43-51
- (14) Rodan GA, Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-6
- (15) Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP et al. Molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Bone* 1999; 24:73S-79S.
- (16) Van Poznak CH, Temin GC, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29: 1221-7.
- (17) Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176.
- (18) Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001;79:243-253.

- (19)Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132-5139, 2010.
- (20)Fizazi K. et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*, Vol. 377 No. 9768 pp 813-822, 2011
- (21)Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125-1132, 2011
- (22)Lipton A. et al: Comparison of Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Advanced Cancer Patients: An Integrated Analysis of 3 Pivotal Trials: ESMO 35; Milan, Italy; 8-12 October, 2010; abstract 1249P
- (23)Mangiapane S, Hoer A, Gothe H, Barghout B, Haeussler B: Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 18623
- (24)Lüftner D., Hoefeler W., Duran I. et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events by tumour type in patients with bone metastases/lesions in Germany: results from a prospective multinational study. Joint Annual Meeting of the DGHO, Oncology, and SGMO+ SSH –30 September – 4 October 2011 - Basel, Switzerland
- (25)Hatoum HT, Lin S-J, Smith SR, Barghout V, Lipton A: Zoledronic Acid and Skeletal Complications in Patients With Solid Tumors and Bone Metastases - Analysis of a National Medical Claims Database. *Am Cancer Soc*, Vol 113, No 6, September 15, 2008
- (26)Chung K, et al. *Eur J Can Suppl.* 2009;7: 186 (abstr P-3037)
- (27)Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- (28)International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research. Special Interest Group "Medication and Compliance" on <http://www.ispor.org>.
- (29)U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health - National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)", version 4.03: June 14, 2010

Approved

11 ANHANG

11.1 Untersuchungszeitplan

	Beobachtungs- beginn	zu jeder Denosumab (XGEVA®)-Applikation												Beobachtungsende ¹
Woche	1													52
Patienteneinverständniserklärung	x													
Denosumab (XGEVA®) Applikation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Stammdaten und Anamnese	x													
Vitamin D- und Kalziumapplikation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
aktuelle antineoplastische Therapie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Meldepflichtige Ereignisse (z.B. UAW und SUAW)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X ³
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kreatinin-Clearance	x													
Kalzium	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum-Kreatinin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Schmerz-Score (VAS) ²	x	x	x	x	x	x	x							
Schmerzmittelverbrauch (AQA) ²	x	x	x	x	x	x	x							
Patientenbezogene Endpunkte (EQ5D)	x			x			x			x				x

¹ Beobachtungsende: nach 52 Wochen, unabhängig von der Anzahl der Denosumab (XGEVA®)-Applikationen, spätestens 4 Wochen nach der letzten Denosumab (XGEVA®)-Applikation; bei vorzeitiger Beendigung der Denosumab (XGEVA®)-Therapie; bei Rückzug der Einverständnis des Patienten; bei Tod und „Lost-to-Follow Up“

² Bei jeder Denosumab (XGEVA®)-Applikation bis max. 24 Wochen nach der ersten Denosumab (XGEVA®)-Applikation

11.2 -Allgemeinzustand nach ECOG

Score	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

11.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (v.4.0)

11.3.1 Kieferosteonekrose

Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Neck soft tissue necrosis	-	Local wound care; medical intervention indicated (e.g., dressings or topical medications)	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap or grafting)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the soft tissues of the neck.					
Osteonecrosis of jaw	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated (e.g., topical agents); limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the bone of the mandible.					
Osteoporosis	Radiologic evidence of osteoporosis or Bone Mineral Density (BMD) t-score -1 to -2.5 (osteopenia); no loss of height or intervention indicated	BMD t-score <-2.5; loss of height <2 cm; anti-osteoporotic therapy indicated; limiting instrumental ADL	Loss of height >=2 cm; hospitalization indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced bone mass, with a decrease in cortical thickness and in the number and size of the trabeculae of cancellous bone (but normal chemical composition), resulting in increased fracture incidence.					
Pain in extremity	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by marked discomfort sensation in the upper or lower extremities.					

11.3.2 Hypokalzämie

Metabolism and nutrition disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypernatremia	>ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L; hospitalization indicated	>160 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an elevation in the concentration of sodium in the blood.					
Hypertriglyceridemia	150 mg/dL - 300 mg/dL; 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L	>300 mg/dL - 500 mg/dL; >3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L	>500 mg/dL - 1000 mg/dL; >5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L	>1000 mg/dL; >11.4 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an elevation in the concentration of triglyceride concentration in the blood.					
Hyperuricemia	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) without physiologic consequences	-	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) with physiologic consequences	>10 mg/dL; >0.59 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an elevation in the concentration of uric acid.					
Hypoalbuminemia	<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of albumin in the blood.					
Hypocalcemia	Corrected serum calcium of <LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; Ionized calcium <LLN - 1.0 mmol/L	Corrected serum calcium of <8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; Ionized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of <7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of <6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of calcium (corrected for albumin) in the blood.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Metabolism and nutrition disorders

116

Approved

11.4 Patientenfragebögen

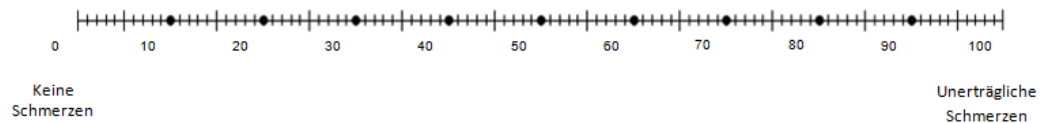
11.4.1 Schmerzscore - Visuelle Analogskala

AMGEN															
XGEVA® (Denosumab) Studie 20101312, Datum: _____															
Patienten ID							3	1	2						

Visuelle Analogskala (VAS)

Dies ist eine Skala zur Messung der subjektiven Schmerzempfindung. Um Patienten zu helfen anzugeben, wie ausgeprägt ihre Schmerzen sind (kein Schmerz - unerträglicher Schmerz) haben wir eine Skala gezeichnet (ähnlich einem Thermometer), auf der der beste vorstellbare Zustand mit 0 und der schlimmste vorstellbare Zustand mit 100 angegeben ist.

Bitte wählen Sie dazu einen Punkt auf der Skala aus, der angibt, wie stark Ihre Schmerzen heute Ihrer Ansicht nach sind heute sind.



11.4.2 Schmerzmedikation - AQA (Analgesic Quantification Algorithm) Fragebogen

Score	Definition
0	Keine Analgetika
1	Nicht-opioide Analgetika
2	Schwache Opioide (Meperidin, Codein)
3	Starke Opioide ≤ 75 mg OME pro Tag
4	Starke Opioide 76 - 150 mg OME pro Tag
5	Starke Opioide 151 - 300 mg OME pro Tag
6	Starke Opioide 301 - 600 mg OME pro Tag
7	Starke Opioide > 600 mg OME pro Tag

OME = Oral Morphine Equivalent (orale Morphin-Äquivalente)

Quelle Chung et al. *Eur J Can Suppl* 2009; 7: 186 (abstr P-3037)

Approved

11.4.3 Lebensqualität – Gesundheitsfragebogen (EuroQol-5 Dimensions) (EQ-5D)



Gesundheitsfragebogen

(Deutsche Version)

(German version)

Approved

© 1995 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

AMGEN									
XGEVA® (Denosumab) Studie 20101312									
Patienten ID	3	1	2						

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Approved

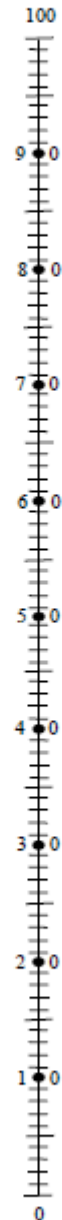
AMGEN									
XGEVA® (Denosumab) Studie 20101312									
Patienten ID	3	1	2						

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**

Best
denkbarer
Gesundheitszustand



Schlechtest
denkbarer
Gesundheitszustand


1
© 1995 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Approved

Quelle: Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.


11.5 Meldungen zur Arzneimittelsicherheit

11.5.1 Beispiel eines Berichtsbogens für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

 20101312		Meldebogen für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <i>Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Produktbeschwerden innerhalb eines Arbeitstages an Amgen melden</i> FAX: 0800 - 26 43 651						<input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up					
Art des Ereignisses: <input type="checkbox"/> Unerwünschtes Ereignis (UE)/Anderes arzneimittelsicherheitsrelevantes Ereignis (ASE) <input type="checkbox"/> UE/ASE mit Produktbeschwerde <input type="checkbox"/> nur Produktbeschwerde <input type="checkbox"/> Verdachtsfall Kieferosteonekrose (ONJ)													
1. Informationen über das Zentrum													
Zentrumsnummer		Prüfer				Land							
Berichtende Person				Telefonnummer		Faxnummer							
2. Patienteninformation													
Patienten ID Nummer		Initialen	Geburtsdatum Tag Monat Jahr		oder Alter Jahr	Geschlecht <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> M		Ethnische Herkunft					
3. Unerwünschtes Ereignis, anderes arzneimittelsicherheitsrelevantes Ereignis oder Produktbeschwerde													
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Diagnose oder Syndrom) Wenn Diagnose unbekannt, bitte Anzeichen und Symptome eintragen Bei bekannter Abschlussdiagnose diese bitte als Unerwünschte Arzneimittelwirkung eintragen Bitte ein Ereignis pro Zeile eintragen Falls der Patient verstarb, bitte Todesursache eintragen "Tod" bitte nicht bei Ereignis sondern bei „aktueller Status“ eintragen			Datum des ersten Auftretens Tag Monat Jahr		Beendigung des Unerwünschten Ereignisses Tag Monat Jahr		Ist das Ereignis schwerwiegend? Nein/ Ja/		Falls schwerwiegend bitte Schweregradskriterium eintragen (Code siehe unten)	Kausalzusammenhang Steht dieses Produkt im kausalen Zusammenhang mit den berichteten Ereignissen? Nein/ Ja/		Aktueller Status 01 beendet 02 auf dem Weg der Besserung 03 fortbestehend 04 Patient verstorben	
										<input checked="" type="checkbox"/>			
										<input checked="" type="checkbox"/>			
										<input checked="" type="checkbox"/>			
										<input checked="" type="checkbox"/>			
Hier bitte Verdachtsfall von Kieferosteonekrose (ONJ) eintragen und Kausalzusammenhang angeben:													
Schwerwiegend- heitskriterium: 01 Totallich 02 Unmittelbar lebensbedrohend 03 Stationäre Behandlung erforderlich 04 Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich 05 bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invaliddität 06 kongenitale Anomalien/Geburtsfehler 07 medizinisch bedeutsam													
4. Hospitalisierung													
Hospitalisiert? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; Wenn ja, bitte weitere Angaben ->						Aufnahme- datum Tag Monat Jahr		Entlassungs- datum Tag Monat Jahr					
5. Amgen Verdachtspräparat													
Erste Verabreichung Tag Monat Jahr			Vor oder zum Zeitpunkt des Ereignisses: Datum der Gabe Tag Monat Jahr				Dosis	Applika- tionsart	Applika- tions- frequenz	Maßnahmen 01 Behandlung fortgesetzt 02 Dauerhaft abgesetzt 03 Zeitweise ausgesetzt			
Amgen Produkt: _____													
Chargennummer: _____													
Amgen Produkt: _____													
Chargennummer: _____													
Amgen Produkt: _____													
Chargennummer: _____													
6. Relevante Begleitmedikation (z.B. Chemotherapie) Falls keine, bitte hier ankreuzen: <input type="checkbox"/>													
Produktname(n)	Erste Verabreichung		Letzte Verabreichung		Zusammenhang?		Fortgesetzt?		Dosis	Applika- tionsart	Applika- tions- frequenz	UE-Behandlung?	
	Tag	Monat	Jahr	Tag	Monat	Jahr	Nein/ Ja/	Nein/ Ja/				Nein/ Ja/	Nein/ Ja/

Translation/ adaptation for XTREME of FORM-015478 Adverse Drug Reaction Report Form v5.0 Effective date: 17-Aug-2012 Translation date: 12-Nov-2012
 Seite 1 von 2

Approved

 20101312		Meldebogen für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen <i>Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Produktbeschwerden innerhalb eines Arbeitstages an Amgen melden</i>								<input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up		
Zentrumsnummer				Patienten ID Nummer								
7. Relevante medizinische Vorgeschichte (einschließlich Daten, Allergien und relevante Therapien in der Vergangenheit)												
8. Relevante Laborparameter (einschließlich Ausgangswerten) Falls keine vorhanden, bitte ankreuzen: <input type="checkbox"/>												
Datum	Test											
	Einheit											
Tag	Monat	Jahr										
9. Andere relevante Tests (Diagnostik oder Verfahren) Falls keine durchgeführt, bitte ankreuzen: <input type="checkbox"/>												
Datum			Zusätzliche Tests				Befunde			Einheit		
Tag	Monat	Jahr										
10. Fallbeschreibung (Bitte stellen Sie Informationen zu den in Abschnitt 3 aufgeführten Ereignissen bereit) *Für jedes Ereignis aus Abschnitt 3, für das ein Kausalzusammenhang für möglich erachtet wird, bitte Begründung angeben												
Unterschrift des Prüfers oder seines Stellvertreters						Titel			Datum			

Approved

11.5.2 Beispiel eines Fragebogens zur Exposition während der Schwangerschaft

AMGEN Fragebogen zur Exposition während der Schwangerschaft
 Ausgefüllten Bogen bitte an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit faxen unter 0800 26 43 651

1. Administrative Angaben				
Protokollnummer/Nummer der Anwendungsbeobachtung: <u>20101312</u>				
Prüfdesign: <input type="checkbox"/> Klinische Studie <input checked="" type="checkbox"/> Beobachtungsstudie (falls Beobachtungsstudie: <input checked="" type="checkbox"/> prospektiv <input checked="" type="checkbox"/> retrospektiv)				
2. Kontaktinformationen				
Name des Prüfers: _____		Nummer des Zentrums: _____		
Telefonnummer: (____) _____		Faxnummer: (____) _____		Emailadresse: _____
Einrichtung: _____				
Adresse: _____				
3. Angaben zum Patienten				
Patienten ID Nummer: _____		Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich		Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ): ____/____/____
4. Exposition gegenüber einem Produkt von Amgen				
Amgen-Produkt	Dosierung zur Zeit der Empfängnis	Applikationsfrequenz	Applikationsart	Erste Verabreichung (TT/MM/JJJJ)
Denosumab (XGEVA)				/ /
Wurde die Gabe des Amgen-Produkts unterbrochen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Wenn ja, bitte Datum der letzten Verabreichung des Amgen-Produkts angeben: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____				
Hat der Patient/die Patientin die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung beendet? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
5. Angaben zur Schwangerschaft				
Datum der letzten Menstruation der Schwangeren: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____ <input type="checkbox"/> unbekannt				
Voraussichtlicher Entbindungstermin: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____ <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> nichts zutreffend				
Falls „nichts zutreffend“ angekreuzt wurde: Datum des Abbruchs (oder geplantes Datum): (TT/MM/JJJJ): ____/____/____				
Hat die Schwangere bereits entbunden? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> nichts zutreffend				
Falls ja, bitte Entbindungsdatum angeben: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____				
War das Kind gesund? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt <input type="checkbox"/> nichts zutreffend				
Falls bei dem Kind ein Unerwünschtes Ereignis auftrat, bitte kurz erläutern: _____				

Ausgefüllt von:				
Name (in Druckbuchstaben): _____			Titel: _____	
Unterschrift: _____			Datum: _____	

Approved

11.5.3 Beispiel eines Fragebogens zur Exposition während der Stillzeit



Fragebogen zur Exposition während der Stillzeit

Ausgefüllten Bogen bitte an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit faxen unter 0800 26 43 651

1. Administrative Angaben				
Protokollnummer/Nummer der Anwendungsbeobachtung: 20101312				
Prüfdesign: <input type="checkbox"/> Klinische Studie <input checked="" type="checkbox"/> Beobachtungsstudie (falls Beobachtungsstudie: <input checked="" type="checkbox"/> prospektiv <input checked="" type="checkbox"/> retrospektiv)				
2. Kontaktinformationen				
Name des Prüfers: _____		Nummer des Zentrums: _____		
Telefonnummer: (____) _____		Faxnummer: (____) _____		Emailadresse: _____
Einrichtung: _____				
Adresse: _____				
3. Angaben zur Patientin				
Patienten ID Nummer: _____ Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ): ____/____/____				
4. Exposition gegenüber einem Produkt von Amgen				
Amgen-Produkt	Dosierung zur Zeit des Stillens	Applikationsfrequenz	Applikationsart	Erste Verabreichung (TT/MM/JJJJ)
Denosumab (XGEVA)				/ /
Wurde die Gabe des Amgen-Produkts unterbrochen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Wenn ja, bitte Datum der letzten Verabreichung des Amgen-Produkts angeben: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____				
Hat die Patientin ihre Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung beendet? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
5. Angaben zum Stillen				
Hat die Mutter, während sie mit einem Amgen-Produkt behandelt wurde, gestillt oder das Kind mit abgepumpter Muttermilch gefüttert? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls Nein, bitte Datum der letzten Verabreichung angeben: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____				
Geburtsdatum des Kindes: (TT/MM/JJJJ) ____/____/____				
Geschlecht des Kindes: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich				
Ist das Kind gesund? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt <input type="checkbox"/> Keine Angabe				
Falls bei Mutter oder Kind ein Unerwünschtes Ereignis auftrat, bitte kurz erläutern: _____ _____ _____				
Ausgefüllt von:				
Name (in Druckbuchstaben): _____		Titel: _____		
Unterschrift: _____		Datum: _____		

Approved