

NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE

AVASTIN[®] first-line bis zum Progress

Nicht-interventionelle Studie beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Beobachtungsplan

ML21520

Version Nr. 4.1 vom 04.03.2013

enthält Amendment 3, Version 2.0 vom 01.02.2013



Roche Pharma AG
Grenzach-Wyhlen

INHALTSVERZEICHNIS		SEITE
RATIONALE FÜR DAS AMENDMENT		4
KONTAKT 4		
1	LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	6
2	ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS	7
3	ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE	11
3.1	HINTERGRUND	11
3.2	FORMULIERUNG DER FRAGESTELLUNG	14
3.3	BEGRÜNDUNG DER METHODENWAHL	15
4	SELEKTIONSKRITERIEN	15
4.1	VORGEHEN BEI DER AUSWAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	15
4.2	BESCHREIBUNG DES PATIENTENZUGANGS	15
5	DURCHFÜHRUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE	16
5.1	DAUER UND VORZEITIGE BEENDIGUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE	16
5.2	ABLAUF	16
6	BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION	17
6.1	ALLGEMEINER AUFBAU DES BEOBACHTUNGSPLANS	17
6.2	ERHEBUNGSVARIABLEN	17
6.3	EINFLUSS- UND STÖRGRÖSSEN	19
6.4	UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	19
6.5	SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	19
6.6	SCHWANGERSCHAFTEN	20
7	BIOMETRISCHE ASPEKTE	20
7.1	ANZAHL DER PATIENTEN	20
7.2	AUSWAHL DER ZENTREN	23
7.3	ANALYSEPLAN	23
8	BERICHT	23
9	ADMINISTRATIVES	23
9.1	ETHISCHE BERATUNG	23
9.2	RECHTLICHE GRUNDLAGEN UND ANZEIGE	24
9.3	MASSNAHMEN ZUR QUALITÄTSSICHERUNG	24
9.3.1	Monitoring	24
9.3.2	Datenmanagement	24

9.3.3	Archivierung	25
9.4	ÖFFENTLICHES STUDIENREGISTER UND PUBLIKATION	25
10	ERSTATTUNG UND HONORIERUNG	25
11	UNTERSCHRIFTEN	27
12	LITERATUR	28
13	ANHÄNGE	
13.1	MELDEFORMULAR: SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTEL- WIRKUNG (BEOBACHTUNGSSTUDIE)	
13.2	SCHWANGERSCHAFTSMELDEFORMULAR	
13.3	FACHINFORMATION AVASTIN®	
13.4	PATIENTENEINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	

RATIONALE FÜR DAS AMENDMENT

Mit dem vorliegenden Beobachtungsplan wurden folgende Punkte geändert bzw. ergänzt:

- Kontaktdaten
- Anpassung Dokumentationsdauer
- Spezifizierung der Langzeitabfrage Überlebens- / Progressionsstatus sowie tumorspezifische Folgetherapie
- Spezifizierung der Erhebungsvariablen (Erhebung des KRAS Mutationsstatus)
- Erstattung und Honorierung

KONTAKT

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

Arzneimittelsicherheit, [REDACTED] [REDACTED]

Adresse: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bei Fragen zur Durchführung der nicht-interventionellen Studie:

CRO-Projektleiter/in: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Medical Manager/in, Roche Grenzach:

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Study Program Manager/in, Roche Grenzach:

[Redacted]
[Redacted]

Telefon-Nr.:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

1 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

5-FU	5-Fluorouracil
ADR	Adverse Drug Reaction
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arzneimittelsicherheit
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HR	Hazard Ratio
LV	Leukovorin
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PFS	Progressionsfreies Überleben
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SUAW	schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
SUE (SAE)	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE (AE)	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial growth factor

2 ZUSAMMENFASSUNG/SYNOPSIS

AIMS-No.	ML21520
Title:	Non-interventional study of Avastin® in metastatic colorectal cancer
Version and Date:	4.1, 04-03-2013
Sponsor:	Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Objectives:	<p>The objective of this non-interventional study (according to § 67 Abs. 6 AMG) is the documentation of data concerning usage, efficacy and safety of Avastin® (Bevacizumab) as part of the first line systemic therapy of metastatic colorectal cancer in current clinical practice, according to the recent label extensions including the combination with oxaliplatin.</p> <p>The purpose of this investigation is to document the application of Avastin® as a part of routine treatment in Germany. The implementation of this study does not influence the physician regarding therapy, diagnostics and frequency of medical examination during and after the treatment.</p>
Selected patient population:	Patients with metastatic colorectal cancer without systemic pre-treatment in the palliative setting
Planned number of patients:	3000
Selected physician population:	Medical oncologists/gastroenterologists in hospitals, ambulances and oncologists in private offices
Planned number of centers:	ca. 200
Selection criteria:	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none">· Age \geq 18 years· Histologically confirmed metastatic colorectal cancer without systemic palliative pre-treatment <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none">· Contraindications for Avastin® according to Summary of Product Characteristics (SmPC, Fachinformation) <p>The sites are selected by the gastro-oncological sales force of Roche Pharma AG.</p>

Main parameters of interest: The following questions/topics are prospectively specified:

- Which dosages and drug regimens, including routes of administration, are used in routine practice?
- How many partial or complete interruptions of therapy before the detection of progression can be observed?
- Can the positive therapy effects shown in the registration studies be reproduced in broad clinical practice?
- Is there a difference with respect to demographic parameters between the population in this study and those in the interventional phase III trials?
- What, if any, differences in outcome, dependent on the type of combination can be observed?
- Which conventional prognostic factors are predictive for efficacy results in the treatment of metastatic colorectal cancer with Avastin® combinations?
- Which treatment is (re)-introduced on relapse after a therapy break without progression?
- What are the causes for treatment modifications or withdrawal?
- What is the relationship between termination of Avastin® treatment and the time point of progression?
- What, if any, adverse drug reactions to Avastin and/or its routinely used combinations can be observed, which have not been recorded before?
- Do the frequencies of adverse effects differ from the hitherto known safety profile?
- Are there any major treatment by subgroup interactions?
- What is the rate of patients with secondary surgery, what are the results and which complications occur?
- Which results in the elderly patient subgroup (\geq 75 years of age) differ distinctly from the total population?

Procedures:

- Each centre gets a file titled ‘Nicht-interventionelle Studie: AVASTIN® first-line bis zum Progress – Nicht-interventionelle Studie beim metastasierten kolorektalen Karzinom’ (AVASTIN® 1st line until progression - Non-interventional study in metastatic colorectal cancer) for each patient in order to document the baseline characteristics, the treatment and its results. The following information will be documented:
- Demographic characteristics and medical history of the patients including histological and staging information
- Current sites of disease
- Previous treatment
- Relevant concomitant diseases
- Vital signs and standard hematology/blood chemistry
- Therapy with Avastin[®] and concomitant anti-neoplastic medication; modifications of dosage and time schedule; treatment interruptions
- Adverse drug reactions, serious adverse drug reactions
- Tumor response
- End of therapy / reasons
- Further-line antineoplastic therapy
- Progression-free survival and overall survival

Duration:

First patient in: March 2008

Last Patient in: March 2012

Observation period: up to 2 years.

Last patient out: March 2013

Statistical considerations:

In order to compare prognostic/therapeutic subgroups for efficacy (progression-free survival) the subgroup sizes provided in the table below will allow for the detection of significant differences in a logrank test with high power. In particular, analyses on the subgroup of elderly patients (≥ 75 y.; probably about 12% of the total population, i.e. 360/3000 patients) will achieve a reasonable statistical power.

The patient number of 3000 will achieve a 95% probability to record an adverse drug reaction with a true incidence of as low as 0.1% at least once. An ADR with a true incidence of 0.5% will be recorded at least five times with > 99% probability.

Rate free from progression after 1 year		Power	Patient number per subgroup*
Unfavourable subgroup	Favourable subgroup		
50%	40%	80%	371
50%	40%	90%	496
45%	35%	80%	353
45%	35%	90%	473

* assuming an equal sample size in the two groups to be compared

3 ZIELE UND BEGRÜNDUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE

3.1 HINTERGRUND

Die systemische Therapie kolorektaler Tumoren erfuhr nach Jahrzehnten relativer Stagnation in den Jahren seit der Jahrtausendwende eine geradezu revolutionäre Entwicklung. Nach der Entwicklung neuer hochwirksamer bzw. einfacher applizierbarer Zytostatika werden nun neuartige, auf molekularbiologischen Erkenntnissen aufbauende Wirkstoffgruppen in die onkologische Klinik eingeführt^{1,2}. Diese haben nicht nur den klassischen direkten Angriff auf die Tumorzelle zum Ziel, sondern setzen vermehrt bei den für Tumor- bzw. Metastasenentstehung und -wachstum wichtigen Bedingungen des stromalen „Mikro-Environment“ an. Eine wesentliche Rolle kommt hierbei der Blutversorgung der neoplastischen Läsionen zu.

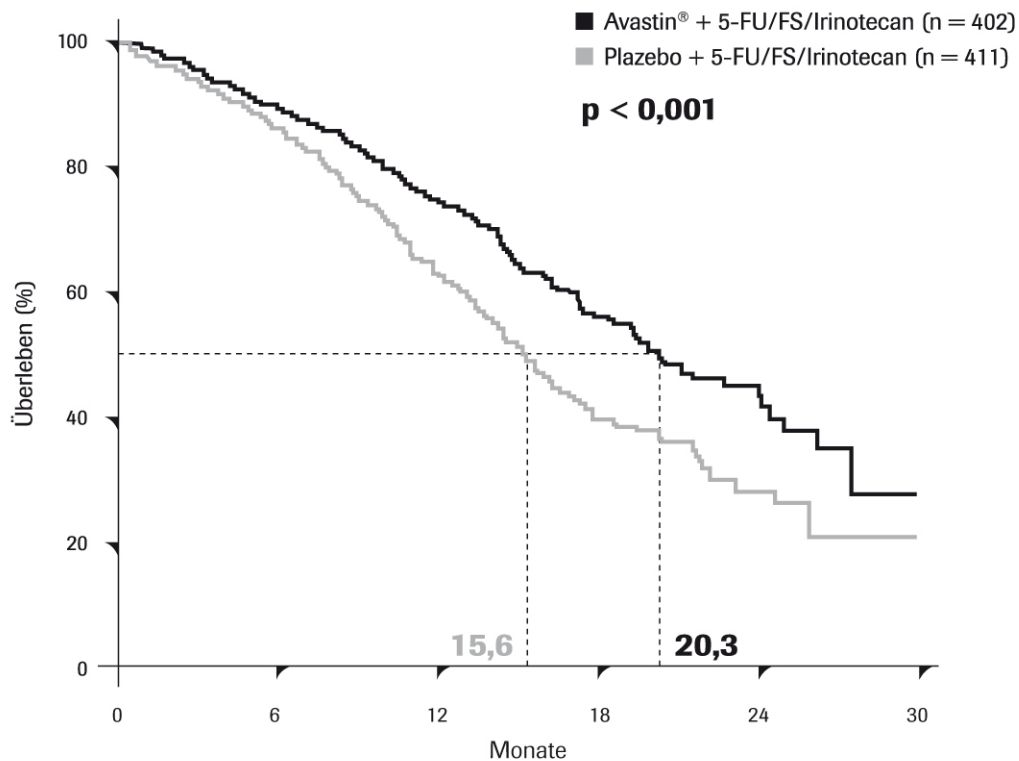
Sobald Tumorherde eine Größe von 1 bis 2 mm überschreiten, findet ein weiterer für das maligne Wachstum entscheidender Schritt statt: Die entstehende Hypoxie und andere Faktoren lösen eine zur Neoangiogenese führende Signalkaskade aus. Eine Schlüsselrolle kommt hierbei der übermäßigen Ausschüttung des VEGF (vascular endothelial growth factor), eines schon in der fetalen Entwicklung lebensnotwendigen Proteins, durch die Tumorzellen zu. Es ist in zahlreichen Tumortypen überexprimiert und korreliert häufig mit einer ungünstigen Prognose. Durch Bindung an spezielle Rezeptoren auf vaskulären Endothelzellen verursacht der Wachstumsfaktor eine Vaskularisierung des Tumors³.

Mit dem humanisierten monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) steht ein spezifisch gegen diesen Wachstumsfaktor gerichteter Wirkstoff zur Verfügung. Diese Unterbrechung des Stimulationswegs führt zum Absterben vaskulärer Endothelzellen und zur Rückbildung neuer unreifer Tumorgefäße. Voll ausgebildete, ausdifferenzierte Blutgefäße bleiben hingegen intakt und ermöglichen weiterhin die Zufuhr zytotoxischer Wirkstoffe.

Avastin® wurde in Europa und den USA zunächst für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Inzwischen erstreckt sich die Zulassung auch auf Mamma- und Bronchialkarzinome. Für Nierenzellkarzinome wird sie in Kürze erwartet.

In einer großangelegten, doppelblind-kontrollierten Phase III-Studie zur Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms erhielten 402 Patienten eine Kombination aus Irinotecan, 5-FU als Bolus und Avastin® in einer Dosierung von 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wiederholt alle 2 Wochen. 411 Patienten erhielten anstelle von Avastin® ein Placebo⁴. Bezüglich des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben ergab sich mit einer medianen Zeit von 20,3 gegenüber 15,6 Monaten eine hochsignifikante Überlegenheit des Verum-Arms ($p < 0,001$, s. Abb.). Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 10,6 vs. 6,2 Monaten annähernd verdoppelt ($p < 0,001$). Auch die objektive Tumorremissionsrate (CR+PR) fiel unter Avastin® mit 44,8% vs. 34,8% signifikant höher aus. Der therapeutische Vorteil zeigte sich in allen nach Alter, Geschlecht, Tumortyp u.ä. differenzierten Untergruppen, wenn auch teilweise in unterschiedlichem Ausmaß⁵. Als einzige gegenüber der Kontrollgruppe relevant und signifikant häufiger auftretende Nebenwirkung erwies sich eine Erhöhung des Blutdrucks mit einer Inzidenz bei 22% der Patienten (CTC-Schweregrad 3: 11%). Gegenüber der Placebo-Gruppe nur geringfügig erhöht waren die Raten von Proteinurie, Blutungen und

thromboembolischen Ereignissen. Darüber hinaus traten gastrointestinale Perforationen mit einer Inzidenz von ca. 2% auf.



Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie zum Vergleich von 5-FU/Leucovorin/Irinotecan mit Avastin vs. Placebo

Auch mit dem zweiten in der Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapie des Kolonkarzinoms etablierten Zytostatikum, Oxaliplatin, liegen inzwischen Ergebnisse aus zwei randomisierten Studien vor, die die Wirksamkeit von Avastin® belegen. Zunächst konnte in der „second line“ an 829 mit einem Irinotecan beinhaltenden Schema vorbehandelten Patienten gezeigt werden, dass die Kombination aus FOLFOX4 und Avastin® im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit FOLFOX4 zu einer statistisch hochsignifikanten Verlängerung des medianen Überlebens um mehr als zwei Monate führt (HR = 0.75)⁶. Auch beim progressionsfreien Überleben (HR = 0.61) sowie beim objektiven Ansprechen (23% vs. 9%) führte der Einsatz des Antikörpers zu hochsignifikant überlegenen Ergebnissen.

Ende 2006 wurden erstmals die Daten einer internationalen Phase III-Zulassungsstudie mit FOLFOX/XELOX (NO16966) mit insgesamt mehr als 2000 Patienten zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/LV bzw. Capecitabin sowie Avastin®⁷. Bei 1400 dieser Patienten wurde eine Randomisation zwischen Avastin® und einem Placebo vorgenommen. Die Dosierung des Antikörpers betrug 5 mg/kg Körpergewicht, alle zwei Wochen, in Kombination mit FOLFOX4, bzw. 7.5 mg/kg, alle drei Wochen, im Rahmen der Capecitabin-Kombination XELOX. Durch die Gabe des Antikörpers wurde das progressionsfreie Überleben im Median von 8.0 auf 9.4 Monate verlängert, entsprechend

einer Reduktion des Frühprogressionsrisikos um 17% ($p = 0,0023$). Bezüglich Gesamtüberleben standen bei der Zwischenauswertung noch zahlreiche Beobachtungen aus, so dass bei Medianen von 21.3 vs. 19.9 Monaten das konventionelle Signifikanzniveau noch nicht erreicht wurde ($p = 0,077$). Eine retrospektive Subgruppenanalyse deutet an, dass der Vorteil durch den Antikörper deutlich größer ausfällt, wenn dieser konsequent bis zum Progress gegeben und nicht, meist wegen Nebenwirkungen oder Patientenwunsch, vorher abgebrochen wurde. Gravierende Proteinurien, Wundheilungsstörungen und gastrointestinale Perforationen wurden in dieser Studie nur in weniger als 1% der Fälle beobachtet, Blutungen sowie arterielle thromboembolische Ereignisse in 2% sowie Grad 3/4-Hypertension in 4%.

Erste Ergebnisse einer deutschen multizentrischen, randomisierten AIO-Studie zeigten eine gute Praktikabilität nicht nur für die Kombination Capecitabin/Oxaliplatin/Avastin®, sondern auch für die des Antikörpers mit Capecitabin/Irinotecan in einem dreiwöchigen Schema mit 7,5 mg/kg Bevacizumab, 200 mg/m² Irinotecan, jeweils an Tag 1, sowie 800 mg/m² bid Capecitabin an Tag 1-14.⁸ In beiden Studienarmen wurde eine vergleichbare, hohe Antitumoreffektivität beobachtet.

Zur Kombination von Avastin® mit einer allein auf 5-FU/Leukovorin basierenden Chemotherapie liegen Daten aus zwei randomisierten Studienprojekten vor. 209 Patienten, die für eine initiale Kombinationschemotherapie mit Irinotecan nicht in Frage kamen, wurden in einer randomisierten Phase II-Studie zusätzlich mit Avastin® (5 mg/kg KG alle 2 Wochen) oder Placebo bis zum Erkrankungsprogress behandelt⁹. Avastin® führte zu einer von 15% auf 26% erhöhten Remissionsrate ($p = 0,055$), einer von 5,5 auf 9,2 Monate verlängerten medianen progressionsfreien Zeit ($p < 0,001$) sowie einem von 12,9 auf 16,6 Monate verlängerten medianen Gesamtüberleben ($p = 0,16$).

In einer weiteren randomisierten Phase II-Studie¹⁰ wurde in offener Form eine allein mit 5-FU/Leukovorin behandelte Gruppe von 36 Patienten mit zwei Kohorten verglichen, die zusätzlich Avastin® entweder in einer Dosierung von 5mg/kg ($n = 35$) oder 10 mg/kg ($n = 33$) erhielten. Auch hier zeigte sich unter der Standarddosierung des Antikörpers eine gegenüber der rein chemotherapeutisch behandelten Kontrollgruppe signifikante Verbesserung der Remissionsrate und der progressionsfreien Zeit, bei einem Trend zu längerem Gesamtüberleben.

Eine Monotherapie mit Avastin® gilt als beim kolorektalen Karzinom wenig effektiv. In der einzigen randomisierten Studie mit einem Bevacizumab-Arm ohne Zytostatika (2nd-line nach Irinotecan-haltigen Schemata) zeigte sich in der Tat gegenüber den Armen mit Chemotherapie eine geringere Remissionsrate und eine kürzere Zeit bis zur Progression (E3200). Bezüglich des Gesamtüberlebens schnitt dieser Arm im Vergleich zu FOLFOX4 jedoch nur geringfügig ungünstiger ab.

Eine offene Frage ist der Stellenwert einer Fortsetzung der Therapie mit dem Antikörper über den Zeitpunkt der ersten Progression hinaus, da hierzu noch keine Ergebnisse aus randomisierten Studien vorliegen. In einer breit gestreuten amerikanischen Kohortenstudie (BRiTE-Studie) zeigten Patienten mit fortgesetzter Avastin®-Therapie auch in multivariater Analyse erheblich verbesserte Langzeitprognose, mit Unterschieden in der verbleibenden Überlebenszeit von etwa einem Jahr¹¹.

Weitere Informationen zu Avastin® finden Sie in der beigefügten Fachinformation (Anhang 13.3).

3.2 FORMULIERUNG DER FRAGESTELLUNG

Ziel der Nicht-interventionellen Studie (Anwendungsbeobachtung nach § 67 Abs. 6 AMG) ist die Dokumentation von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer First-line-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit Avastin® (Bevacizumab) in der klinischen Routine.

Insbesondere werden folgende Fragestellungen spezifiziert:

- Welche Dosierungen, Medikamentenkombinationen und Verabreichungsschemata kommen in der routinemäßigen Praxis zum Einsatz?
- Wie oft wird vor Eintritt einer Tumorprogression die Therapie in Teilen oder vollständig unterbrochen und welches sind die Gründe hierfür?
- Lassen sich die in den kontrollierten Studien beobachteten Therapieergebnisse im Rahmen der breiten klinischen Routine reproduzieren?
- Unterscheidet sich die demografische Zusammensetzung des hier untersuchten Patientenkollektivs von den Kollektiven, die bislang innerhalb interventioneller Phase III-Studien untersucht wurden?
- Hat die Art der eingesetzten Therapiekombination eine Auswirkung auf die therapeutische Wirksamkeit?
- Welche konventionellen prognostischen Faktoren sind für die erzielten Therapieergebnisse prädiktiv?
- Wie wird bei Tumorprogression nach einer Therapiepause ohne vorhergehende Progression verfahren?
- Welche Gründe führen zu Modifikationen der Medikation oder zu Behandlungsunterbrechungen/abbrüchen?
- Wie steht die Beendigung der Therapie mit Avastin® im Verhältnis zur Tumorprogression?
- Welche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bisher noch nicht berichtet wurden, treten ggf. bei den in der Praxis angewendeten Therapieschemata auf?
- Sind die berichteten Nebenwirkungsfrequenzen vergleichbar mit dem bisher beschriebenen Nebenwirkungsprofil?
- Gibt es Anzeichen für Wechselwirkungen zwischen der Avastin®-Therapie und prognostischen Subgruppen?
- Wie hoch ist der Anteil an Patienten mit sekundärer Metastasenresektion, wie ist das chirurgische Ergebnis und welche Komplikationen treten auf?
- Welche Ergebnisse in der Subgruppe älterer Patienten (≥ 75 J.) unterscheiden sich relevant von denen in der Gesamtstichprobe?

3.3 BEGRÜNDUNG DER METHODENWAHL

Diese Studie ist in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht nicht-intervenierend. Die Vorgehensweise der beteiligten Ärzte wird durch diese Studie nicht beeinflusst. Der Arzt ist völlig frei in seiner Entscheidung, welche Patienten er mit dem in dieser Studie selektierten Medikament behandelt, welche Dosierungen er wählt, welche diagnostischen Maßnahmen er ergreift, wie er den Verlauf der Behandlung überwacht oder welche Begleit- oder Zusatzmedikation er verordnet. Die Termine für die Arzt-Patienten-Kontakte werden individuell bestimmt. Die Dokumentationszeitpunkte sind festgelegt.

Die Wahl dieses methodischen Ansatzes ergibt sich zwingend aus dem Untersuchungsgegenstand, wissenschaftliche Daten zu erheben, die möglichst die klinische Routine widerspiegeln. Ein wesentlicher Teil der in 3.2 formulierten Studienziele können vermittels einer interventionellen klinischen Studie nicht untersucht werden.

4 SELEKTIONSKRITERIEN

4.1 VORGEHEN BEI DER AUSWAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Die nicht-interventionelle Studie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzten durchgeführt werden, um das Spektrum der diese Indikation behandelnden Institutionen repräsentativ abbilden zu können. Es ist geplant, rund 200 'Zentren' in die Studie einzubeziehen. Die Begründung für die Anzahl der Zentren kann dem Kapitel 'Biometrische Aspekte' entnommen werden.

Die Ärzte werden durch den gastroenterologisch-onkologischen Außendienst der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen rekrutiert.

4.2 BESCHREIBUNG DES PATIENTENZUGANGS

Im Sinne der Fragestellung dieser nicht-interventionellen Studie werden aus der allgemein an metastasiertem Darmkrebs erkrankten Patientenpopulation **ohne vorherige palliative zytostatische Vorbehandlung** diejenigen in die Studie aufgenommen, die im Rahmen der Therapie einer medikamentösen Behandlung bedürfen und bei denen der behandelnde Arzt die individuelle Entscheidung trifft, eine Therapie mit Avastin® durchzuführen. Als Ausschlusskriterien sind die in der Fachinformation (s. Anhang 13.3) aufgeführten Kontraindikationen für Avastin® anzusehen.

Der behandelnde Arzt wird gebeten, jeweils die Behandlungsdaten für die im Vertrag spezifizierte Anzahl von Patienten zu dokumentieren, für die er im Zeitraum von maximal vier Jahren nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit die individuelle Entscheidung trifft, eine Therapie mit Avastin® durchzuführen.

Die Begründung der Gesamtzahl zu dokumentierender Patienten kann dem Kapitel 'biometrische Aspekte' entnommen werden.

5 DURCHFÜHRUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE

5.1 DAUER UND VORZEITIGE BEENDIGUNG DER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE

Die nicht-interventionelle Studie hat im März 2008 begonnen und wurde im März 2012 bzgl. der Patientenaufnahme beendet. Die individuelle Dauer der Haupt-Dokumentation eines Patienten beträgt maximal ca. 2 Jahre. Danach oder bei früherer Beendigung der Therapie mit Avastin® (z.B. wegen Progression des kolorektalen Karzinoms) wird die Abschlusserhebung ausgefüllt. Aufgrund ausreichender Datenlage, wird der last patient out auf den 31.03.2013 vorgezogen und für alle zu diesem Zeitpunkt noch in Therapie befindliche Patienten die Abschlussdokumentation ausgefüllt. Darüber hinaus wird in Form einer Formularabfrage per Fax der Überlebens- und Progressionsstatus, der KRAS-Status, sowie die tumorspezifische Folgetherapie erhoben. Die Erhebung findet erstmals im Jahr 2013 statt und wird einmalig vor Datenbankschluss (2014) wiederholt.

Falls sich aufgrund neuer Erkenntnisse die Nutzen-Risiko-Bewertung zu Avastin® in der betroffenen Indikation grundlegend ändert, kann die nicht-interventionelle Studie abgebrochen werden. In diesem Fall werden die vorliegenden Daten vollständig ausgewertet und ein Abschlussbericht der Studie wird ggf. in reduzierter Form erstellt.

5.2 ABLAUF

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

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

Der Dokumentationsablauf pro Patient ist folgender:

- a) Diagnosestellung und Therapieentscheidung – erfolgt außerhalb der Studie
- b) Patienteneinverständniserklärung
- c) Patientenstatus und Angabe zur Behandlung zu Studienbeginn
- d) Befunde im Therapieverlauf
- e) Patientenstatus und Angaben zur Behandlung am Studienende. Die (vorläufige, s.o.) Abschlussdokumentation sollte in der Regel spätestens 2 Jahre nach Studienbeginn erfolgen bzw. zum last patient out oder bei bezüglich Avastin® endgültiger Behandlungsbeendigung, sofern diese früher erfolgen sollte.
- f) Überlebens- und Progressionsstatus sowie tumorspezifische Folgetherapie, KRAS Mutationsstatus (soweit erhoben) in der Formularabfrage per Fax.

6 BESCHREIBUNG VON ART UND UMFANG DER DOKUMENTATION

6.1 ALLGEMEINER AUFBAU DES BEOBACHTUNGSPLANS

Vor Einschluss in die nicht-interventionelle Studie unterzeichnet der Patient/die Patientin und der teilnehmende Arzt/die teilnehmende Ärztin eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 13.4). Diese verbleibt beim behandelnden Arzt/bei der behandelnden Ärztin und ist nicht Teil des Dokumentationsbogens. Der Patient wird vom dokumentierenden Arzt darüber aufgeklärt, dass seine Daten in pseudonymisierter Form in diese Beobachtungsstudie eingebracht und zu diesem Zweck an die Roche Pharma AG bzw. ein von dieser beauftragtes wissenschaftliches Institut zur Auswertung weitergeleitet werden. Die unterschriebene Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Übermittlung der dokumentierten Daten. Der Patient kann die Einwilligung jederzeit widerrufen, ohne dass dies seine Behandlung beeinflusst. Bereits übermittelte Daten dürfen in diesem Fall jedoch weiter verwendet werden.

Die Baseline-Befunde werden auf den ersten drei Seiten des Beobachtungsbogens abgefragt. Während der Behandlung werden auf zwei Dokumentationsseiten zu je zwei Therapiezyklen die Behandlungsdetails, das Tumorsprechen sowie die Toxizität festgehalten. Für den Behandlungs- oder Beobachtungsabschluss ist eine weitere Formulareseite vorgesehen.

Ein Dokumentationsbogen muss für jeden Patienten, der an der nicht-interventionellen Studie teilnimmt, ausgefüllt und vom Arzt oder von einer durch ihn autorisierten Person unterzeichnet vorliegen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen eine Initial-Behandlung begonnen und ggf. auf eine andere Behandlung umgestellt wurde. Die Beobachtungsbogen sind per Paginierungsstempel auf jeder Seite durch eine für jede Mappe, d.h. jeden Patienten, im Rahmen der Studie ein-eindeutige Patientennummer gekennzeichnet.

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

Der Beobachtungsbogen soll mit Kugelschreiber gut leserlich ausgefüllt werden. Irrtümliche Eintragungen sind zu streichen, aber nicht unleserlich zu machen, und die Korrektur ist daneben einzufügen. Jede Korrektur ist vom Arzt oder durch eine von ihm autorisierte Person mit Datum und Namenszeichen zu versehen.

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

6.2 ERHEBUNGSVARIABLEN

Folgende Angaben sollen dokumentiert werden:

- Demographische und anamnestiche Daten des Patienten, einschl. Geburtsdatum, Geschlecht.
- Vorbehandlung (z.B. Operation, adjuvante Chemotherapie)
- Tumorausdehnung vor Therapiebeginn

- Therapieschema mit Avastin®
- Antineoplastische Begleitmedikation inkl. Dosierung
- Dosisadaptionen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Toxizitäten
- Ausgewählte Laborwerte der Hämatologie und klin. Chemie (fakultativ)
- Tumoransprechen
- Progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit sowie tumorspezifische Folgetherapie, KRAS-Mutationsstatus (soweit erhoben) in der Formularabfrage per Fax.

Die Dokumentationsunterlagen versuchen, dem üblichen Verlauf der Behandlung möglichst nahe zu kommen und damit die Dokumentation zu erleichtern.

Für die Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden folgende Daten erhoben:

- Demographische und anamnestiche Angaben
- Medikation
- Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelwirkung mit Datum
- Kausaler Zusammenhang mit der Behandlung
- Seriousness-Kriterien
- Ausgang des Ereignisses
- Therapie/Maßnahmen
- ggf. Laborparameter

Detaillierte Daten werden ebenfalls erhoben für unerwünschte Arzneimittelwirkungen vom NCI-Schweregrad 2-4 mit *Kausalitätsbezug zu Avastin®*, unabhängig davon, ob sie das Kriterium „schwerwiegend“ erfüllen, und zwar Art, Schweregrad, Beginn und Endpunkt des Auftretens, ggf. Therapie sowie der Ausgang. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die als schwerwiegend bewertet werden, werden zusätzlich auf einem gesonderten Bogen detailliert dokumentiert. Die Bewertung des Arztes, ob eine unerwünschte Arzneimittelwirkung schwerwiegend ist, wird im Dokumentationsbogen festgehalten.

Für die Erfassung von Schwangerschaften werden folgende Daten erhoben:

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

6.3 EINFLUSS- UND STÖRGRÖSSEN

Die wesentlichen demographischen und krankheitsbezogenen Variablen werden erfasst, um ihren Einfluss auf Therapieergebnisse und Nebenwirkungen beurteilen zu können. Bei Beurteilung der Auswirkung eines bestimmten Parameters kann dem Einfluss von Kovariablen als potentiellen Störgrößen durch das Heranziehen entsprechender stratifizierter Verfahren oder von Regressionsmodellen Rechnung getragen werden.

6.4 UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), deren ursächlicher Zusammenhang mit der Tumorthherapie sicher, wahrscheinlich oder möglich ist, werden unabhängig davon, ob sie schwerwiegend sind oder nicht, im Dokumentationsbogen erfasst.

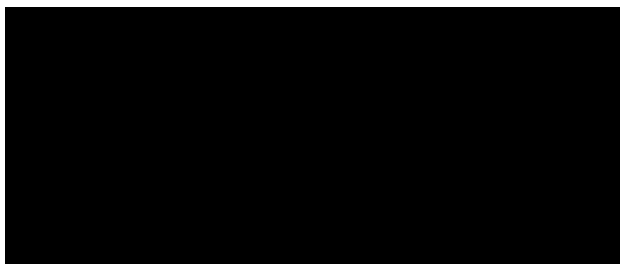
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels bzw. einer anderen Therapie auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen.

Wenn ein ursächlicher Zusammenhang mit Avastin® vermutet wird und das Ereignis vom NCI-Schweregrad 2-4 ist, erfolgt eine detailliertere Dokumentation des Ereignisses. *Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen*, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Avastin® als sicher, wahrscheinlich oder möglich erachtet wird, werden gemäß Roche Standard zusätzlich auf dem Meldeformular „Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Beobachtungsstudie)“ erfasst und an Roche gemeldet (siehe unten und Anhang 13.1).

Um eine standardisierte und mit anderen Studien vergleichbare Dokumentation der Nebenwirkungen (Typ und Schweregrad) zu erzielen, orientiert sich die Erfassung in den Beobachtungsbogen an den in der Onkologie etablierten NCI CTCAE-Kriterien (V. 3).

6.5 SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Gemäß Roche Standard werden in dieser nicht-interventionellen Studie alle schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SUAW) im Dokumentationsbogen erfasst und zusätzlich vom Arzt innerhalb von einem Arbeitstag an



auf dem dafür vorgesehenen Meldeformular „Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Beobachtungsstudie)“ (siehe Anhang 13.1) gemeldet.

Eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung ist gemäß §3 Abs. 8 GCP-V definiert als jede UAW, die

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

6.6 SCHWANGERSCHAFTEN

Das Auftreten von Schwangerschaften ist gemäß Roche Standard während der nicht-interventionellen Studie und bis zu 90 Tage nach Beendigung der Therapiephase zusätzlich auf dem Schwangerschaftsbogen (siehe Anhang 13.2) zu dokumentieren und vom Arzt innerhalb von einem Arbeitstag an Roche zu melden (Ansprechpartner siehe Kapitel 6.5). Schwangerschaften sind auch im Falle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu melden. Der Arzt ist aufgefordert, die Patientin hinsichtlich der Risiken für die Fortsetzung der Schwangerschaft inkl. der möglichen Auswirkungen auf den Fötus zu beraten. Das Monitoring der Patientin sollte bis zur Beendigung der Schwangerschaft fortgeführt werden.

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

7 BIOMETRISCHE ASPEKTE

7.1 ANZAHL DER PATIENTEN

Die Fallzahlplanung der NIS wird in erster Linie dadurch determiniert, Aussagen zur **Wirksamkeit** verschiedener Therapieansätze (d.h. verschiedener Kombinationspartner von Avastin®) zu machen, ggf. noch in verschiedenen prognostischen Subgruppen. Auf Basis vorliegender Publikationen ist damit zu rechnen, dass Avastin® in den folgenden Varianten eingesetzt werden könnte:

- mit Fluoropyrimidin (FP) + Oxaliplatin,
- mit FP + Irinotecan,
- mit FP ohne weiteres Zytostatikum,
- sonstige Kombination mit Chemotherapie,
- ohne Chemotherapie

Folgende im Rahmen der NIS erfassten Parameter könnten von prognostischer / prädiktiver Bedeutung sein:

- Alter
- Geschlecht
- Kolon- / Rektumkarzinom
- Adjuvante Chemotherapie
- Fernmetastasen (ja/nein)
- Leberbefall (ja/nein)
- Anzahl Metastasenlokalisationen (1 vs. > 1)
- Leukozyten (< vs. $\geq 10000 /\mu\text{l}$)
- Alkalische Phosphatase (< vs. $\geq 300 \text{ U/l}$)
- Allgemeinzustand (ECOG 0 vs. ≥ 1)

Aus den letzten vier Parametern lässt sich der Prognose-Score von Köhne et al. ableiten, der eine differenzierte Bildung von Risikogruppen erlaubt¹². Auf Basis dieser Erwägungen soll die NIS einen validen Vergleich von Subgruppen ermöglichen, die nicht mehr als 20% des Gesamtkollektivs ausmachen.

Die Aussagekraft und Aussagesicherheit möglicher statistischer Vergleiche zwischen Subgruppen bezüglich des Effektivitätskriteriums PFS ist im Folgenden exemplarisch dargestellt (α -Fehler = 0.05, zweiseitig; Annahme für die Kalkulation: Beobachtungsdauer von mind. 1 Jahr oder aber bis zur Progression). Als Basis dient die Annahme eine PFS-Rate von ca. 45%, wie sie in der Zulassungsstudie in Kombination mit IFL beobachtet wurde, oder etwas niedriger (wie in der First-line-Studie zur Kombination mit FOLFOX/XELOX).

Progressionsfreie Rate nach 1 J.		Power	Fallzahl pro Subgruppe*
günstige Subgruppe	ungünstige Subgruppe		
50%	40%	80%	371
50%	40%	90%	496
45%	35%	80%	353
45%	35%	90%	473

* unter Voraussetzung einer Gleichbesetzung der beiden Vergleichsgruppen

Es zeigt sich, dass mit einer Gesamtfallzahl von 2000 bis 3000 Patienten relevante Unterschiede zwischen Subgruppen, die nur etwa 20% des Kollektivs ausmachen (d.h. n = 400 bis 600), mit hoher Power detektiert werden können. Insbesondere wäre es auch

möglich, für die Subgruppe der älteren Patienten ≥ 75 J. (voraussichtlich ca. 12% des Gesamtkollektivs, entsprechend 360/3000 Patienten) noch mit akzeptabler statistischer Güte Aussagen zu machen.

Für die Ermittlung relevanter Unterschiede in den Konversionsraten (d.h. Anteil initial nicht resektabler Patienten, die unter Therapie resektabel werden) bzw. tatsächlichen Resektionsraten sind folgende Fallzahlen vonnöten:

Konversions- bzw. Resektionsrate		Power	Fallzahl pro Subgruppe*
günstige Subgruppe	ungünstige Subgruppe		
10%	5%	80%	474
8%	4%	80%	602

* unter Voraussetzung einer Gleichbesetzung der beiden Vergleichsgruppen

Da grundsätzlich nur etwa ein Drittel aller in die Beobachtungsstudie aufgenommenen Patienten potentielle Kandidaten für eine Konversion sind, ergibt sich hierfür bei einem Gesamtkollektiv von 3000 Patienten eine Fallzahl von ca. $n = 1000$, d.h. ca. 500 pro Subgruppe. Dies ermöglicht gemäß obiger Tabelle den Nachweis der genannten, klinisch relevanten Differenzen.

Bezüglich der relativen Häufigkeiten von **Therapie- und Diagnosecharakteristika** (Art der Chemotherapie, Dosierung, Häufigkeit von Abweichungen von den Empfehlungen etc.) lässt sich die Aussagekraft anhand des Konfidenzintervalls beurteilen: Der exakte 90%-Vertrauensbereich würde bei einer angenommenen Rate von 50% von 48,5 bis 51,5% reichen, das 95%-Konfidenzintervall von 48,2 bis 51,8%. Bei nach oben oder nach unten von 50% abweichenden Raten verringert sich die Größe des Konfidenzintervalls.

Detektion seltener Nebenwirkungen: Eine geplante Fallzahl von 3000 Patienten ist ausreichend, um eine seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung oder -wechselwirkung, deren wahre Inzidenz bei 0,5% liegt, mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99% mehr als fünfmal zu beobachten. Bei einer wahren Inzidenz von nur 0,1% wird das Ereignis mit 95%iger Wahrscheinlichkeit mindestens einmal beobachtet. Beträgt die tatsächliche Auftretshäufigkeit nur 0,05%, so beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine solche Nebenwirkung unter 3000 behandelten Fällen mindestens einmal zu beobachten, immerhin noch etwa 77%¹³.

7.2 AUSWAHL DER ZENTREN

Die Auswahl der Zentren ist bezüglich Anzahl, Art und geographischer Verteilung geeignet, ein für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der Bundesrepublik Deutschland ein repräsentatives Bild zu ergeben. Wegen der Heterogenität der Zentrengröße in Deutschland wird eine definitive Fallzahl pro Zentrum nicht vorgegeben.

7.3 ANALYSEPLAN

Alle erhobenen Parameter (gemäß Abschnitt 6.2) werden deskriptiv bzw. explorativ ausgewertet. Kontinuierliche Merkmale werden dabei mit der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Median und dem Maximum dargestellt. Kategorische Merkmale werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Kategorien dargestellt. Die explorative Statistik wird durch die Berechnung von Konfidenzintervallen und ggf. hypothesengenerierenden p-Werten ergänzt, insbesondere bezüglich der Bewertung von prognostischen/prädiktiven Faktoren.

Die Berücksichtigung evtl. Störgrößen erfolgt in der in Abschnitt 6.3 beschriebenen Form.

8 BERICHT

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

- die Anzahl der in die nicht-interventionelle Studie aufgenommenen Patienten
- die Anzahl der teilnehmenden Zentren
- die deskriptive Darstellung aller erhobenen Beobachtungsvariablen
- Überprüfung der Repräsentativität der einbezogenen Zentren und Patienten
- Hypothesengenerierende, explorative Bewertung prognostischer/prädiktiver Faktoren
- Darstellung des Effektes von Störgrößen und der Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse.
- die Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die bisherigen Empfehlungen zur Behandlung
- eine allgemeine Beurteilung der Studie

9 ADMINISTRATIVES

9.1 ETHISCHE BERATUNG

Es ist eine Begutachtung der Nichtinterventionellen Studie durch die Ethikkommission vorgesehen. Der Wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt im Rahmen seiner berufsrechtlichen

Verpflichtung durch die für ihn zuständigen Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck darf der Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteneinverständniserklärung weitergegeben werden.

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

9.2 RECHTLICHE GRUNDLAGEN UND ANZEIGE

Die vorliegende Erhebung ist eine Nichtinterventionelle Studie nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und wird gemäß § 67 Abs. 6 AMG bei der Bundesoberbehörde, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV) und dem GKV-Spitzenverband durch Roche angezeigt. Dabei werden Ort, Zeit und Ziel der Nichtinterventionellen Studie angegeben und der Beobachtungsplan beigelegt. Gegenüber den KBV und dem GKV-Spitzenverband werden die beteiligten Ärzte namentlich genannt, und eine Kopie des Mustervertrages zwischen Roche und den teilnehmenden Ärzten/Ärztinnen wird den KBV und dem GKV-Spitzenverband übermittelt.

Die in § 67 Abs. 6 AMG geforderte Angabe der Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen erfolgt zusammen mit der Meldung des Abschlusses der NIS an die KBV und an den GKV-Spitzenverband.

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

9.3 MASSNAHMEN ZUR QUALITÄTSSICHERUNG

9.3.1 MONITORING

Das Vorliegen einer vom Patienten unterzeichneten Einverständniserklärung ist Voraussetzung für die Übermittlung pseudonymisierter Daten. Um das Bestehen dieser Voraussetzung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der Roche Pharma AG gegebenenfalls Einblick in diese Erklärung nehmen, die ansonsten beim behandelnden Arzt verbleibt.

Ein persönliches Monitoring beim teilnehmenden Arzt findet in der Regel nicht statt. Fragen zur Dokumentation werden auf dem Postwege, per Telefon oder durch Interviewtechnik durch das beauftragte Institut bearbeitet.

9.3.2 DATENMANAGEMENT

Die ausgefüllten Dokumentationsbogen werden durch das beauftragte Institut auf Vollständigkeit, Plausibilität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen geprüft. Der teilnehmende Arzt verpflichtet sich, auf Anfrage alle benötigten Hintergrundinformationen zu seinen Aufzeichnungen zu liefern. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Eintragungen im Beobachtungsbogen unlesbar sind oder Irrtümer in der Datenübertragung vermutet werden.

Die auf den Dokumentationsbogen festgehaltenen Daten werden einmal in eine Datenbank eingegeben. Eventuelle Fragen werden anschließend durch Abgleich mit den

Dokumentationsbogen oder falls nötig per Rückfrage an den Arzt geklärt. Die Klärung der Diskrepanzen wird dokumentiert.

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

9.3.3 ARCHIVIERUNG

Der Arzt ist für die Aufbewahrung und Archivierung aller Unterlagen der Studie für die Dauer von mindestens 10 Jahren verantwortlich. Falls die Dokumentation an eine andere Partei übergeben oder an einen anderen Aufbewahrungsort verlagert werden soll, ist Roche vom Arzt im Vorfeld darüber zu informieren.

9.4 ÖFFENTLICHES STUDIENREGISTER UND PUBLIKATION

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

10 ERSTATTUNG UND HONORIERUNG

Dem Charakter der nicht-interventionellen Studie entsprechend werden die Kosten für das verordnete Präparat sowie die ärztlichen Leistungen im Rahmen der routinemäßigen Behandlung von den üblichen Kostenträgern erstattet. Das Honorar für die nicht-interventionelle Studie versteht sich daher ausschließlich als Aufwandsentschädigung für die Aufzeichnung der Daten. Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten wird mit maximal 920,-€ honoriert.

Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten für das erste Therapiejahr wird mit maximal **540,-** € honoriert, und zwar in folgender Staffelung:

Basisdokumentation: 180€

Bei Beobachtungsabschluss < 6 Monate Therapiedauer: 180€

bzw.

Bei Beobachtungsabschluss \geq 6 Monate Therapiedauer 360€

Die vollständige Dokumentation der Behandlungsdaten eines Patienten für das zweite Therapiejahr wird mit maximal **360,-** € honoriert, und zwar in folgender Staffelung:

Bei Beobachtungsabschluss < 6 Monate Therapiedauer im zweiten Therapiejahr:
180€

bzw.

Bei Beobachtungsabschluss \geq 6 Monate Therapiedauer im zweiten Therapiejahr:
360€

Die zusätzliche Faxformular-Abfrage (2014) wird honoriert sobald diese vollständig ausgefüllt vorliegt. Honorar: 20 €

Die Honorierung orientiert sich an GOÄ Ziffer 80, 85. Der geschätzte Aufwand für die Gesamtdokumentation über zwei Jahre Therapiedauer beträgt 20 bis 24 Stunden.

Die Honorierung kann nur vorgenommen werden, sofern die zur Verfügung gestellten Daten im Sinne dieses Beobachtungsplanes auswertbar sind.

12 LITERATUR

- ¹ Peters HD. Onkologe 2003; 9: 1058-1087
- ² Arnold D, A Grothey, HJ Schmoll. Onkologe 2003; 9: 847-859
- ³ Bergers G, LE Benjamin. Nature Rev Cancer 2003; 3: 401-410
- ⁴ Hurwitz HH, L Fehrenbacher, W Novotny et al. N Engl J Med 2004; 350: 2335-2342
- ⁵ Fyfe GA, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. J Clin Oncol 2004; 22: 274s
- ⁶ Giantonio BJ, PJ Catalano, NJ Meropol et al J Clin Oncol 2007, 25: 1539-1544
- ⁷ Saltz L, S Clarke, E Diaz-Rubio et al. J Clin Oncol 2007; 25: 170s
- ⁸ Schmiegel WH, A Reinacher-Schick, W Freier et al. J Clin Oncol 2007; 25: 172s
- ⁹ Kabbinavar FF, J Schulz, M McCleod et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3697-3705
- ¹⁰ Kabbinavar F, HH Hurwitz, L Fehrenbacher et al. J Clin Oncol 2003; 21: 60-65
- ¹¹ Grothey A, M Sugrue, E Hedrick et al. J Clin Oncol 2007; 25: 172s
- ¹² Köhne H, D Cunningham, CF Di et al. Ann Oncol 2002; 13: 308-317
- ¹³ Machin D, MJ Campbell. Statistical tables for the design of clinical trials. Oxford, Blackwell, 1987