



Beobachtungsplan

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag

Version 5.0

10.12.2012

Ansprechpartner

Postanschrift:

Carcinomacare Consult GmbH
Postfach 30 05 13
53185 Bonn

Fragen zur Dokumentation:



**Vollständig dokumentierte Bögen
bitte an folgende Adresse senden:**

Carcinomacare Consult GmbH
Postfach 30 05 13
53185 Bonn

Gerne auch per Fax:



**Meldung von schwerwiegenden
unerwünschten Arzneimittelwirkungen:**

Roche Pharma AG
Abt. Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Fax-Nr.: 07624 – 14 3183
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Einleitung

Mammakarzinom

Jedes Jahr erkranken innerhalb der Bundesrepublik Deutschland fast 60.000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Das Erkrankungsrisiko erhöht sich dabei ab dem 30. Lebensjahr und erreicht seinen Gipfel im Alter zwischen 60 und 70 Jahren (vgl. Krebs in Deutschland 2008).

Auf Grund der optimierten Wirksamkeit der primären Brustkrebstherapie scheint die Zahl an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in den letzten Jahren leicht zu sinken. Trotz dieses Fortschritts wird eine Vielzahl der primär erfolgreich behandelten Patientinnen im Verlauf einen Rückfall erleben. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei einigen Patientinnen bereits bei der initialen Diagnosestellung eine Metastase vorliegt.

Bronchialkarzinom

Mit einer Inzidenz von jährlich 33.000 Neuerkrankungen bei Männern und 13.200 Neuerkrankungen bei Frauen ist das Bronchialkarzinom die jeweils dritthäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hierbei zwischen 58 und 65 Jahren (vgl. Krebs in Deutschland 2008).

Histologisch werden zwei Subtypen unterschieden: kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Etwa 80% der Erkrankungen zählen zum NSCLC, das langsamer wächst und sich weniger schnell ausbreitet als die kleinzellige Variante (vgl. Das Rote Buch 2006). Entsprechend ist das NSCLC weniger empfindlich gegenüber Chemotherapeutika, was die Therapiemöglichkeiten erschwert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich bereits ein Drittel der Patienten im UICC-Stadium IV ohne kurative Therapieoption.

Bevacizumab (Avastin®)

In der metastasierten Situation (Stadium IV) ist das vorrangige Therapieziel die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten, so dass weniger aggressive Behandlungsmethoden gewählt werden (vgl. Das Rote Buch 2006).

Aktuell konzentriert sich die Forschung auf die „targeted therapies“. Eine dieser Substanzen ist die antiangiogene Substanz Bevacizumab (Avastin®).

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1), der den wichtigsten proangiogenen Faktor VEGF, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) hemmt.

Avastin (Bevacizumab) wird angewendet u.a.:

- in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom¹
- in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxane- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in

¹ Für die Kombination von Avastin mit Docetaxel berücksichtigen Sie bitte das Amendment 1.0.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Kombination mit Capecitabin therapiert werden.

- zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie

Behandlung mit Avastin

Gemäß Fachinformation:

Metastasiertes Mammakarzinom

Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Avastin wird über 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie und in der Folge bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Monotherapie angewendet.

Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Der klinische Nutzen bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom wurde mit beiden Dosierungen – 7,5 mg/kg und 15 mg/kg – gezeigt.

Art der Anwendung

Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als i.v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen.

Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden!

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Beobachtungsziel und Art der Untersuchung

Ziel der Anwendungsbeobachtung ist die Evaluation der Versorgungsqualität von Patienten in den Indikationen metastasiertes Mammakarzinom und metastasiertes Bronchialkarzinom (NSCLC) bei Einsatz von Bevacizumab (Avastin®) unter Alltagsbedingungen in onkologischen Schwerpunktpraxen.

Primäres Ziel:

- Evaluation von Therapie- und Qualitätsstandards

Sekundäres Ziel:

Erfassung von:

- Patientencharakteristika
- Therapieschemata
- Häufigkeit der verwendeten Chemotherapie-Kombinationen
- Therapiedauer und Dosisintensität
- Evaluierung der Gründe für Therapieabbrüche und Dosismodifikationen
- Toxizitäten/Nebenwirkungen
- medizinischen Ergebnisindikatoren (z.B. Tumoransprechen, Time to next treatment, etc.)

Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Versorgungsforschung die Anwendung von Bevacizumab als Bestandteil der routinemäßigen Therapie und Diagnostik dokumentiert werden.

Mit der Realisierung dieser Untersuchung ist keine Intervention hinsichtlich Therapiewahl und -durchführung, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden.

Das bedeutet, dass die Ärzte frei in ihrer Entscheidung sind, welche Patienten sie mit Bevacizumab behandeln, welche Dosierungen sie hierbei wählen (in Anlehnung an die Fachinformation), welche diagnostischen Handlungen sie dabei ergreifen, oder welche Begleitmedikationen sie verordnen.

Dies gewährleistet die Erfassung der Versorgungsqualität unter Alltagsbedingungen.

Patientenpopulation

Im Rahmen dieser Versorgungsforschung, die in ca. 50-80 onkologischen Praxen in ganz Deutschland durchgeführt wird, sollen insgesamt 300 Patientinnen und Patienten beobachtet werden. Ca. 150 Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom und ca. 150 Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Im Sinne der Fragestellung werden aus den generell an metastasiertem NSCLC oder metastasiertem Mammakarzinom erkrankten Patienten diejenigen in die Versorgungsforschung aufgenommen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen und bei denen der behandelnde Arzt die individuelle Entscheidung getroffen hat, eine Therapie mit Bevacizumab durchzuführen.

Der Patienteneinschluss erfolgt prospektiv.

Die Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Teilnehmern beiderlei Geschlechts.

Einschlusskriterien:

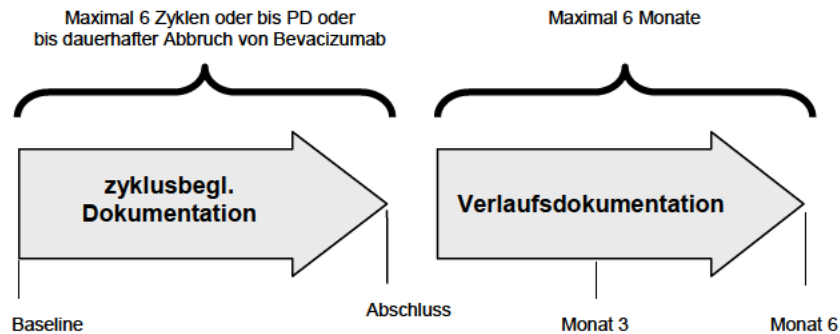
- Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren
- Histologisch gesichertes metastasiertes Bronchialkarzinom (NSCLC)
- Histologisch gesichertes metastasiertes Mammakarzinom
- Unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung
- Im Therapieverlauf erste Verabreichung von Bevacizumab

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikationen für Bevacizumab gemäß Fachinformation
- Schwangerschaft

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Beobachtungsdauer Der Dokumentationszeitraum umfasst 12 Monate, mit der Möglichkeit der Verlängerung.



Die Versorgungsforschung wird im 1. Quartal 2011 beginnen und voraussichtlich im 1. Quartal 2013 beendet werden.

Erster Patienteneinschluss	1. Quartal 2011
Letzter Patienteneinschluss	1. Quartal 2013
Dokumentationsende des letzten Patienten	1. Quartal 2014

Die Beobachtungszeit pro Patient beträgt maximal 12 Monate.

Im Falle eines Therapieabbruchs bzw. eines Therapiewechsels sollte der Fragebogen „Abschluss der Beobachtung“ und die anschließende Verlaufsdokumentation (siehe Follow-up Bögen) dokumentiert werden.

Der Patient hat jederzeit die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen sein Einverständnis zur Dokumentation seiner Krankheitsdaten zurückzuziehen und damit seine Teilnahme an der Studie zu beenden. Dies wird anhand des Faxformular „Patienten mit Dokumentationsabbruch“ der Carcinomacare Consult GmbH mitgeteilt.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Umfang der Versorgungsforschung

Jeder teilnehmende Arzt erhält für die Dokumentation seiner Patienten einen Prüfarztordner, in dem sich die folgenden Dokumente befinden:

- Vertrag
- Beobachtungsplan
- Dokumentationsbögen – Muster
- Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen
- Meldebögen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Patienteninformation
- Einverständniserklärung
- Faxformular für den Patienteneinschluss
- Faxformular für Patienten, die Ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben
- Patientenliste (zum Verbleib in der Praxis)
- Fachinformation
- Kopiervorlagen (z.B. Faxformular)

Darüber hinaus erhält jeder teilnehmende Arzt für die Dokumentation jedes einzelnen Patienten eine Dokumentationsmappe mit dem Titel „Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag“. Die Mappe enthält:

- Beobachtungsplan
- Dokumentationsbögen
- Meldebögen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen
- Fachinformation

Folgende Angaben sollen dokumentiert werden:

- Demographische Daten
- Tumoranamnese
- Vorbehandlung
- Begleiterkrankungen
- Therapie mit Bevacizumab und Begleitmedikation
- Nebenwirkungen
- Ausgewählte Laborparameter
- Allgemeinzustand
- Tumoransprechen
- Therapiefortführung

Details können den Dokumentationsbögen entnommen werden

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Tabelle 1: Ablaufschema der Dokumentation

Visite	Visitenunabhängige Information	Baseline	pro Zyklus	Nach 6 Zyklen	Follow-up*
Demographische Daten		X			
Tumoranamnese		X			
Aktueller Status / Prognosefaktoren		X			
Vorbehandlung		X			
Begleit-Erkrankungen		X			
Allgemeinzustand ECOG/Karnofsky			X	X	X
Laborparameter		X		X	X
Urinstatus		X	X	X	X
RR-Messung			X	X	
Tumorthherapie		X	X	X	X
Supportivtherapie		X	X	X	X
Verlaufskontrolle / Tumoransprechen			X	X	X
Nebenwirkungen			X		
Abschluss der Beobachtung				X	
Follow-up Bogen					X
Einverständniserklärung	X				

* 3 und 6 Monate nach Ausfüllen des Abschlussbogens.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Organisatorische Durchführung

Der Arzt soll geeigneten Patienten die Versorgungsforschung präsentieren und detailliert erklären.

Vor einer Aufnahme in diese Beobachtung muss das Formular „Einverständniserklärung“ vom Patienten und dem teilnehmenden Arzt persönlich mit Datum versehen und unterzeichnet werden. Der Patient erhält eine Originalfassung der Patienteninformation und der Einverständniserklärung, das zweite Original muss in den Patientenunterlagen des Patienten aufbewahrt werden.

Der Patient muss darüber informiert werden, dass er die Zusage zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Beeinträchtigung seiner weiteren medizinischen Behandlung zurückziehen kann.

Einschluss

Nach Unterzeichnung der Patienteninformation und der Einverständniserklärung ist der Patient offiziell in die Versorgungsforschung eingeschlossen.

Der Einschluss eines Patienten wird mittels des beiliegenden Einschluss-Faxformulars an folgende Nummer der Carcinomacare Consult GmbH gemeldet:

Fax-Nr.: 02241 – 9357 – 5005

Dokumentation

Nach Eingang des Einschlussfaxformulars, erhält die Praxis eine Dokumentationsmappe. Jedem neu gemeldeten Patienten wird hierbei eine individuelle Patientennummer zugeteilt. Alle Dokumente eines Patienten werden mit seiner Patientennummer versehen.

Die Patientenbögen werden fortlaufend nummeriert. Die Nummer dient als Dokumenten-/Patientennummer.

Die Identität aller Patienten, die an dieser Versorgungsforschung teilnehmen, muss sorgfältig unter Verschluss gehalten werden. Im Falle von SUE-/UE-Meldungen, muss der Arzt allerdings in der Lage sein, die Pseudonymisierung der in dieser Untersuchung beobachteten Patienten aufzuheben. Zu diesem Zweck erfolgt der Eintrag von Patientennummer und Name in die Patientenliste (Vorlage Prüfartzordner). Diese verbleibt in der Praxis und muss ebenfalls sorgfältig unter Verschluss gehalten werden.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Abschluss

Die Dokumentationsmappen werden der Carcinomacare Consult GmbH im Dokumentationsverlauf zwei Mal zugesendet. Ein Mal nach ca. 6 und ein Mal nach ca. 12 Monaten der Dokumentation.

1. Sind alle sechs Therapiezyklen dokumentiert – nach etwa sechs Monaten (bzw. früher, wenn z. B. ein Therapieabbruch erfolgt) – werden alle vollständig ausgefüllten Dokumentationsbögen, d.h.:

- Ersterhebungsbogen
- Therapie- und Nebenwirkungsbögen
- Abschluss der Beobachtung

an die Carcinomacare Consult GmbH weitergeleitet.

Carcinomacare Consult GmbH

Postfach 30 05 13

53185 Bonn

Fax-Nr.: 02241 – 9357 5005

Die Carcinomacare Consult GmbH kopiert die Inhalte der Originalmappen und sendet den Praxen die Originalmappen erneut zu.

2. Nach weiteren sechs Dokumentationsmonaten sendet jede der teilnehmenden Praxen vollständig und gut lesbar ausgefüllte Follow-up Bögen als Originalmappe oder als Kopie an die Carcinomacare Consult GmbH.

Die Carcinomacare Consult GmbH kopiert die Inhalte der Originalmappen und sendet den Praxen die Originalmappen zurück. Die Originalmappen verbleiben in der Praxis.

Monitoring

Zur Gewährleistung der Datenqualität werden die Dokumentationsbögen einer internen Überprüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit unterzogen. Im Falle gravierender Widersprüche oder Auslassungen in den Daten erfolgen schriftliche oder telefonische Rückfragen an die dokumentierenden Praxen.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

(Schwerwiegende) unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind auf dem Bogen „Nebenwirkungen“ zu dokumentieren.

Beim Auftreten einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung (SUAW) ist der behandelnde Arzt verpflichtet, dieses binnen 24 Stunden an

Fax-Nr.: 07624 – 14 3183

zu melden, und zwar mittels des speziellen Meldebogens „Meldebogen schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der sich im Prüfarztordner befindet.

Eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung liegt vor, wenn es:

- Zum Tode führt
- Lebensbedrohlich ist
- Einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert
- Zu einer schwerwiegenden und/oder dauerhaften Schädigung der Gesundheit oder zu einer körperlichen Behinderung führt
- Angeborene Missbildungen hervorruft
- Zu anderen malignen Krankheiten führt
- Medizinisch schwerwiegend ist oder eine Intervention erfordert, um einen oder mehrere der oben genannten Ereignisse zu verhindern

Vergütung

Der den Ärzten durch die Dokumentation im Rahmen dieser Versorgungsforschung entstehender Mehraufwand wird entsprechend der GOÄ honoriert.

Ersterfassungsbögen	100 €
Therapiebögen (Zyklus 1-6)	je 60 €
Nebenwirkungsbögen (Zyklus 1-6)	je 25 €
Abschluss der Beobachtung	60 €
Follow-up (3 und 6 Monat nach Abschluss)	je 60 €

Werden alle Bögen plausibel dokumentiert, ergibt sich ein Gesamthonorar nach 12 Monaten von maximal 790 € pro Patient.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Ethische Aspekte/ Datenschutz

Für die Durchführung dieser Versorgungsforschung ist keine Bestätigung der Ethikkommission oder einer anderen Behörde notwendig.

Zur Wahrung des Datenschutzes werden Patientendaten nur anonymisiert durch den Arzt übermittelt. Die Anonymisierung wird so durchgeführt, dass die Rekonstruktion des Patientenamens für die Carcinomacare Consult GmbH unmöglich ist.

Statistik/Auswertung

Die Auswertung wird durch die Carcinomacare Consult GmbH durchgeführt. Bei der Auswertung werden Standardmethoden der deskriptiven Statistik angewandt. Falls notwendig, wird eine Signifikanzanalyse durchgeführt (Wilcoxon-Mann-Whitney Test, zweiseitig, $\alpha=0,5$)

Für kontinuierliche Parameter werden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum tabelliert. Für kategorielle Variablen erfolgt eine Häufigkeitsauszählung mit Angabe der Prozente.

Korrelationen werden nach SPEARMAN berechnet, wenn es sich bei den Fragestellungen um metrische Variablen handelt und mittels des χ^2 - Tests, wenn es sich um nominal und ordinal skalierte Variablen handelt.

Neben der Auswertung über das gesamte Patientenkollektiv erfolgt eine Auswertung innerhalb von Subgruppen:

- Gruppierung nach Alter
- Gruppierung nach Chemotherapie-Kombinationen

Durch die zu erwartende relativ hohe Stichprobengröße ist gewährleistet, dass eine repräsentative Anzahl von Fällen dokumentiert wird.

Fehlende Werte

Alle Patientendaten werden so ausgewertet wie sie verfügbar sind. Eine Schätzung von fehlenden Werten ist nicht geplant.

Behördliche Meldungen und Bestimmungen

Die vorliegende AWB wird gemäß des Arzneimittelgesetzes der Bundesrepublik Deutschland (AMG) durchgeführt.

Die AWB wird von der Carcinomacare Consult GmbH bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), sowie dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemäß § 67 Abs. 6 AMG angezeigt. Nach der 14. AMG-Novelle sind Ort, Zeit und Ziel der Untersuchung, sowie die Namen der beteiligten Ärzte zu benennen. Des Weiteren müssen Art und Höhe der Entschädigung angegeben sowie eine Ausfertigung des mit den teilnehmenden Ärzten geschlossenen Vertrags übermittelt werden.

Einsatz von Bevacizumab im Versorgungsalltag - Beobachtungsplan

Regelung für Änderungen des Beobachtungsplans

Alle Änderungen des Beobachtungsplans müssen dokumentiert und mit Datum und den Unterschriften aller Unterzeichner (oder ihrer Nachfolger) des Original-Beobachtungsplans versehen werden.

Abbruch der Anwendungsbeobachtung durch den Auftraggeber

Die Carcinomacare Consult GmbH behält sich das Recht vor, die AWB jederzeit abzubrechen, falls die erwarteten Rekrutierungsziele nicht erreicht wurden – aus Sicherheitsgründen oder aus anderen, z.B. verwaltungstechnischen Gründen. In einem solchen Fall werden dem Arzt die bereits erbrachten Leistungen erstattet.

Veröffentlichung der Ergebnisse

3 Monate nach Beendigung der Anwendungsbeobachtung wird ein Abschlussbericht mit statistischer Analyse und medizinischer Interpretation verfasst.

Aufbewahrung der Daten

Die Dokumentationsbögen werden zum Zweck späterer Nutzung und Überprüfung noch 10 Jahre nach der Anwendungsbeobachtung aufbewahrt.

Literatur

Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin, 2008.

D. P. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann: Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. Landsberg/Lech, 1998.

Avastin® Fachinformation