

Novartis Oncology

Beobachtungsplan Nicht-interventionelle Studie

CPZP034ADE15

PAZOREAL

Nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Effizienz und Sicherheit von Pazopanib und Everolimus im Real-Life Setting bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in einer wachsenden Therapieumgebung

Autoren: 

Dokumententyp: Beobachtungsplan Nicht-interventionelle Studie

Version Nummer: 02 (Amendment 02)

PASS-Studie: Nein

Datum: 07 NOV 2018

Eigentum von Novartis
Vertraulich

Darf ohne Zustimmung von Novartis nicht genutzt, verbreitet, veröffentlicht oder anderweitig zugänglich gemacht werden

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Verantwortlichkeiten	8
4	Zusammenfassung / Synopsis.....	9
5	Rationale und Hintergrund	13
6	Fragestellung und Ziel der Nicht-interventionellen Studie	15
7	Methoden	16
7.1	Studiendesign.....	16
7.2	Setting.....	17
7.3	Zielparameter	17
7.4	Erhebungsparameter	18
7.5	Datenquellen	19
7.6	Studienumfang.....	25
7.7	Datenmanagement	26
7.8	Datenanalyse.....	27
7.9	Qualitätskontrolle	27
7.9.1	Management der Datenqualität	28
7.9.2	Datenerfassung und Aufbewahrung von Dokumenten	28
7.9.3	Monitoring am Zentrum.....	28
7.10	Limitierende Faktoren der Untersuchungsmethoden.....	29
7.11	Andere Aspekte	29
7.11.1	Aufwandsentschädigung	29
8	Schutz der Patienten	29
9	Management und Meldung von unerwünschten Ereignissen/ unerwünschten Arzneimittelreaktionen	30
9.1	Dokumentation von unerwünschten Ereignissen.....	31
9.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	33
9.2.1	Kausalitätsbeurteilung.....	34
9.2.2	Von der Erfassung als UE/SUE ausgenommene Ereignissen (sog. Protocol-exempt Events).....	34
9.2.3	Abnormale Laborwerte und Testergebnisse.....	35
9.2.4	Meldefristen für SUE	36
9.2.5	Meldewege SUE sowie UE.....	36
9.3	Schwangerschaft	38
10	Planung für die Verbreitung und Kommunikation der Studienergebnisse.....	39

11	Literaturverzeichnis	40
12	Anhänge.....	42
12.1	EQ-5D-5L Fragebogen (Beispiel)	42

2 Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
CPI	Checkpoint-Inhibitor
CRF	Case Report/Record Form
CRO	Contract Research Organization
CT	Computer-Tomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	cytotoxic T lymphocyte associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
ema	European Medicines Agency
EQ-5D	Euro-QoL 5-dimensionaler Fragebogen
FSA	Freiwillige Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie e.V.
GPP	Gute Pharmakoepidemiologische Praxis
ICMJE	Internationales Komitee der Herausgeber Medizinischer Fachzeitschriften
ISPE	Internationale Gesellschaft für Pharmakoepidemiologie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRCC	Fortgeschrittenes / metastasiertes Nierenzellkarzinom
MRT	Kernspin-Tomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ORR	Overall Response Rate
OS	Gesamtüberleben
PD1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRO	Patient Reported Outcome
QoL	Lebensqualität
RCC	Nierenzellkarzinom
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SDV	Source Data Verification
SmPC	Summary of Product Characteristics

SOP	Standard Operating Procedure
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TD	Behandlungsdauer (Time on Drug)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unterwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller
VHL	Von Hippel-Lindau
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

Amendment 1

Rationale für das Amendment und Zusammenfassung der Änderungen

Die Zulassung des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab (Opdivo®) ist wie erwartet erfolgt. Die Formulierungen im gesamten Beobachtungsplan, die zu Beginn der Studie auf die Zukunft bezogen waren, wurden an diese Tatsache angepasst. Ebenso wurde der inzwischen erfolgten Zulassung von Cabozantinib und der Kombination aus Everolimus und Lenvatinib Rechnung getragen.

Die Versorgung von Patienten mit mRCC in Deutschland ist regional unterschiedlich; vermutet werden Abhängigkeiten von der Bevölkerungsdichte und der Mobilität bzw. der räumlichen Nähe zur Klinik / Praxis. Moderne Strukturen der Patientenversorgung werden stellenweise erprobt oder bereits routinemäßig eingesetzt. Um diese Versorgungsrealität in der Studie zu erfassen, wurde als neuer Zielparameter „Auswirkungen lokaler Faktoren auf TD, OS und Lebensqualität, wie der räumlichen Entfernung zwischen Wohnort des Patienten und dem Ort des Studienzentrums, sowie der Nutzung eines strukturierten Onko-Nurse Programms“ aufgenommen.

In der graphischen Darstellung des Studiendesigns wurden Hinweise auf die mögliche Dokumentation von Cabozantinib und die Kombination aus Everolimus und Lenvatinib aufgenommen. Zudem wurde die evtl. irreführende Darstellung der Follow-Up Situation korrigiert, da für alle Patienten im Follow-Up auch das OS erfasst werden soll.

Abschnitt 9.2.2 (Von der Erfassung als UE/SUE ausgenommene Ereignisse (sog. Protocol-exempt Events) wurde weitgehend neu gefasst, um die Vorgaben deutlicher darzustellen.

Die Neuaufnahme von Patienten in die Dokumentation der Erstlinientherapie mit Pazopanib verläuft schneller als vor Studienbeginn erwartet. Die sich daraus ergebenden früher zu erwartenden Milestones wurden entsprechend angepasst.

Die Zeitplanung für die 3. und die 4. Zwischenauswertung wurde an die schneller verlaufende Neuaufnahme von Patienten in die Dokumentation angepasst, so dass ab der 2. Zwischenauswertung nun die weiteren Analysen im Jahresabstand geplant sind.

Daneben werden einige administrative Änderungen und Korrekturen eingefügt:

- Namen und Kontaktdaten einiger Ansprechpartner und der Abteilung Novartis Patient Safety wurden aktualisiert
- Fehler in Tabelle 7-1 (Datenerhebung) wurden korrigiert
- An einigen Stellen wurden Ausdrücke korrigiert und ergänzt, um undeutliche Aussagen klarer darzustellen

Zur exakten Dokumentation der eingeführten Änderungen wurde eine „tracked changes“ Version des Beobachtungsplans, Amendment 01, erstellt.

Amendment 2

Rationale für das Amendment und Zusammenfassung der Änderungen

Gemäß Abschnitt 9.3 „Management und Meldung von unerwünschten Ereignissen/ unerwünschten Arzneimittelreaktionen – Schwangerschaften“ sollen Ärzte Schwangerschaften an Novartis berichten. Dies bezog sich bisher (vorherige Version Am01) nur auf weibliche Studienteilnehmer, nicht aber auf Partnerinnen von männlichen Studienteilnehmern. Die Fachinformation von Votrient®/Pazopanib hat sich mittlerweile derart geändert, dass nun von männlichen Patienten (einschließlich vasktomierter Patienten) verlangt wird, während der Einnahme von Pazopanib und mindestens 2 Wochen nach der letzten Pazopanib-Dosis beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden, um eine potenzielle Arzneimittelexposition von Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter zu vermeiden.

Das bedeutet, dass nun auch Schwangerschaften von Partnerinnen von männlichen Studienteilnehmer an Novartis berichtet werden sollen. Deshalb wurde unter Abschnitt 9.3 ein weitere Passus eingefügt, der die weiblichen Partner von männlichen Studienteilnehmern in die Erfassung von Schwangerschaften mit einschließt.

Des Weiteren wurden Name und Kontakt Daten des Novartis-Projektleiters aktualisiert, da sich dieser geändert hat.

Zur exakten Dokumentation der eingeführten Änderungen wurde eine „tracked changes“ Version des Beobachtungsplans, Amendment 02, erstellt.

4 Zusammenfassung / Synopsis

Titel

Non-Interventional Study to Assess Effectiveness and Safety of **Pazopanib** and Everolimus in a **Real** Life Setting: Reflecting a Changing mRCC Treatment Landscape (PAZOREAL)

Name and Institution Main Author



Background

RCC is diagnosed in about 15,500 patients per year in Germany. Up to 30% of patients have metastatic disease at the time of diagnosis, and up to 30% recur after curative therapy. VEGF-inhibition as well as mTOR-inhibition are promising therapeutic methods and are broadly used in mRCC therapy. While PFS was around 9 months for sunitinib as well as for pazopanib in the direct comparison (COMPARZ study), median treatment duration (time on drug, TD) was 8.1 months and 7.6 months for pazopanib and sunitinib, respectively. Thus, TD appears to be a practicable surrogate parameter for PFS. OS was around 29 months for both substances in this direct comparison.

Further prolongation of median survival could be shown with sequential use of targeted therapy after TKI-therapy in first line. Everolimus could show to prolong PFS in second line therapy vs. placebo (4.9 vs. 1.9 months). Median OS in the RECORD-1 study was 14.8 months.

Recent progress in the therapy of various cancers was made with activated T-cells. Monoclonal antibodies binding to an PD1 (programmed cell death 1), PDL1 (programmed cell death ligand 1) oder CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) have shown clinical activity by blocking an inhibitory signal for T-cells, thus activating the patient's immune system against tumour cells. Phase III data for Nivolumab from predominantly heavily pretreated mRCC patients showed a PFS of 4.6 months and an OS of 25 months. Nivolumab was approved by the EMA for use in mRCC in April 2016. In addition, new TKI as monotherapy (Cabozantinib) or in a combination (Lenvatinib + Everolimus) have been approved for the treatment of mRCC as well in 2016.

Rationale

Real-life data are limited for Pazopanib in first-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients, and even more for sequential treatment with Pazopanib in first line and Everolimus or another targeted therapy in second line.

The therapy algorithm in mRCC is evolving by the introduction of checkpoint-inhibitors (such as Nivolumab or Pembrolizumab), as well as new TKI (Cabozantinib and Lenvatinib+Everolimus,

respectively) as new treatment options for the second line following tyrosine kinase inhibitors in first line. Nivolumab, Cabozantinib and Lenvatinib have been approved for mRCC treatment during this non-interventional study, and their use in second line (and later lines) commenced immediately after approval in Germany. Real-life data for these sequences are urgently required. While the safety and efficacy of both, Pazopanib in first-line mRCC, as well as Everolimus in second-line mRCC have been evaluated in the pivotal randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trials and other clinical studies, real-world data are needed to further evaluate the safety, tolerability, effectiveness and QoL of these therapies. Both drugs have shown safety profiles that clearly differ from those of other drugs available for this indication. It thus is warranted to further evaluate these drugs in an evolving treatment landscape in mRCC.

Research question and objectives

This non-interventional study is designed to observe how mRCC patients are treated with Pazopanib in first line, and what therapies are subsequently used in second and third line. The focus in second line will be on Everolimus, which was the current second line standard at the start of the study, and the evolving treatment landscape will be observed in real-time: Since the checkpoint-inhibitor (CPI) Nivolumab has been approved for use in the second (or later) lines, this treatment can also be documented. This evolution is also affecting the use of Everolimus. After regulatory approval of Nivolumab for the second line, this study thus also allows documentation of patients being treated with Everolimus in third line after second line treatment with Nivolumab. Any decisions on treatment will be made by the treating physician, independently of the study. From first line treatment with Pazopanib onwards, the following treatment lines can be documented in this study, as long as the treatment is in accordance with the German SmPC.

Objectives:

- To evaluate effectiveness of Pazopanib in first line and Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in second- and third line therapy of mRCC patients in real life setting, by measuring the duration of treatment of the specific therapies.
- To test further parameters of effectiveness, safety and quality of life in patients with mRCC who are treated with Pazopanib in first line, Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in second or third line therapy, and Nivolumab in second line therapy of mRCC patients in real life setting

Study design

Prospective, multi-centre, non-interventional observational study to evaluate effectiveness, tolerability, safety, and quality of life in patients with mRCC treated with Pazopanib in the first line, Nivolumab or Everolimus in second line, or Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in third line after Nivolumab.

Quality of Life (QoL) will be collected via the EQ-5D-5L questionnaire, as far as these questions are used in the daily practice to assess the patient's quality of life (i.e., QoL data will be available from a subset of patients).

Population

Inclusion (eligible, if all criteria are met):

- Patients with a histological diagnosis of advanced / metastatic renal cell carcinoma of any histology
- The treating physician has made the decision to treat the patient
 - o with Pazopanib in the first line, or
 - o with Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in the third line after Nivolumab in second line (Nivolumab treatment must have been in label)
- Written informed consent of the patient
- The treating physician assumes a life expectancy of at least 6 months
- Planned treatment is in line with the respective current German SmPC (“Fachinformation”)

Exclusion (not eligible, if any criterion is met):

- Patients <18 years of age, patients unable to provide written informed consent
- Contra-indication according to the respective current German SmPC (“Fachinformation”)
- The patient is currently under active treatment in an interventional research study (“klinische Prüfung” according to German drug law)

Variables

- Time on Drug (TD) for Pazopanib in first line
- TD for Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in second line therapy following Pazopanib
- TD for Everolimus (also in the approved combination with Lenvatinib) in third line therapy after Nivolumab has been given in second line
- TD for Nivolumab in second line therapy following Pazopanib
- Overall TD over documented therapy lines
- Overall Survival (OS)
- Effect of frequent lab analyses on frequency and severity of AEs, with focus on liver-related AEs
- Dose reduction rates and reasons
- Dose interruption rates and reasons
- Evaluation of Adverse Events with regard to concomitant medication
- QoL
- Impact of local factors (such as distance between the patient’s residence and the practice/hospital; participation in a *Patient Education Program*) on TD, OS and QoL

Data sources

Patient files at the study centres will be used as data sources. Data will be transferred in a pseudonymized way into the eCRF. No study specific data will be acquired.

Only data on in-label treatments will be documented. Data on new treatment options being approved during the course of the study (such as Nivolumab) will only be documented after regulatory approval.

Study size

- Total number of patients in first line: 400
- Number of patients entering study in third line (Everolimus): 50
- Recruitment of patients in a specific line will be stopped when the respective number is reached. This will, however, not stop recruitment in the other line.
- Number of Centers: ca. 150
- Number of countries, names: Germany only

Data analysis

Methods of descriptive and confirmatory statistics will be used for statistical analysis. Background and demographics will be represented purely descriptively.

Statistics will show:

- for quantitative variables:
 - n (number of patients)
 - mean
 - standard deviation
 - median
 - minimum and maximum
- for categorical variables:
 - Frequency
 - Percentage

OS will be represented by Kaplan-Meier curves. A statistical analysis plan will detail the methods.

Milestones

- Study Start (First Patient First Visit Date): December 2015
- Recruitment end (Last Patient First Visit): February 2018
- Study end (End of Data Collection): April 2021
- Study Duration: approximately 18 months treatment plus 6-24 months OS-follow-up
- Total duration of treatment (estimate)
- Completion of Study Report: November 2021
- Primary Publication Date: Q4/2022

5 Rationale und Hintergrund

Hintergrund

Jährlich wird die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms (RCC) in Deutschland bei 15.500 Patienten gestellt. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland, 7. Auflage, 2010). Bis zu 30% der Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung auf, und 30% der Patienten entwickeln ein Rezidiv nach primär kurativ intendierter Therapie (Corgna, 2007; Bukowski, Clin Oncol News 2007; Miller et al., Aktuel Urol 2010). Mit einem Anteil von 75% ist das klarzellige Nierenzellkarzinom der häufigste histologische Subtyp des Nierenzellkarzinoms (Linehan u. a., 2007). Ca. 90% der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom weisen eine verminderte Expression des VHL-Proteins auf (Hemminki et al., Carcinogenesis 2002; Nickerson et al, Clin Cancer Res 2008). Pathogenetisch kommt es hierdurch zur verminderten Degradierung der Transkriptionsfaktoren HIF-1 α und HIF-2 α . Dies resultiert in einer erhöhten Expression von proliferationsfördernden und proangiogenetischen Faktoren wie z.B. VEGF. Daher stellen die direkte Blockade des VEGF-Signalweges durch VEGF-Antikörper oder VEGFR-TKIs (VEGF-Rezeptor Tyrosinkinaseinhibitoren) und die Inhibition des PI3-Kinase/AKT-/mTOR-Signalweges vielversprechende Therapieansätze dar. mTOR ist Bestandteil des PI3-Kinase/AKT-/mTOR-Signalweges und hat eine zentrale Bedeutung für Proliferation, Überleben und Stoffwechsel der Zelle. Die Hemmung von mTOR in Karzinomzellen und Endothelzellen führt zu Zytostase und Apoptose und vermindert die Angiogenese durch die reduzierte Transkription von VEGF.

Einen Meilenstein in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stellte die Einführung der zielgerichteten Substanzen dar. Die VEGFR-TKIs Sorafenib, Sunitinib und Pazopanib sowie der anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab inhibieren den VEGF-Signalweg und sind für die Erstlinientherapie des mRCC zugelassen. Sie zeigten eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 6 Monate (Sunitinib), 5 Monate (Bevacizumab), 3 Monate (Sorafenib), bzw. 3 Monate (Pazopanib) im Vergleich zu Placebo (Escudier et al., 2007; Motzer et al., 2007; Escudier et al. 2007; Sternberg et al, 2010). Die beiden VEGFR-TKIs Sunitinib und Pazopanib sind inzwischen als Standard in der Erstlinientherapie des mRCC etabliert und werden von den einschlägigen Leitlinien empfohlen (Ljungberg et al., 2014; Escudier et al., 2014; NCCN, 2014; DGHO, 2013). In einer direkten Vergleichsstudie zur Erstlinientherapie des mRCC konnte die Nicht-Unterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib bezüglich der Effektivität (PFS, OS) gezeigt werden (Motzer et al., 2013; Motzer et al., 2014). Das PFS lag in dieser Studie für beide Substanzen bei ca. 9 Monaten (Motzer et al., 2013), das OS bei etwa 29 Monaten (Motzer et al., 2014). Die mediane Behandlungszeit (time on drug, TD) wurde in der finalen Auswertung mit 8,1 Monaten für Pazopanib und 7,6 Monaten für Sunitinib gemessen (Motzer et al., 2014). TD erscheint also in dieser Indikation als brauchbarer Surrogatparameter für das PFS. In einer Patientenpräferenzstudie im direkten Vergleich zwischen Pazopanib und Sunitinib erklärten 70% der Patienten, dass sie Pazopanib bevorzugten, 22% wählten Sunitinib als bevorzugte Therapieoption (Escudier et al., 2014).

Eine weitere Verlängerung des medianen Überlebens brachte die sequentielle Anwendung zielgerichteter Therapien nach der VEGFR-TKI Erstlinientherapie. Der oral verfügbare Inhibitor der Serin-Threoninkinase mTOR (mammalian target of rapamycin) Afinitor® (Everolimus) zeigte als erste Therapie eine Wirksamkeit nach Versagen einer zielgerichteten Therapie in einer kontrollierten

Studie. Das progressionsfreie Überleben konnte im Vergleich zu Placebo um 3 Monate verlängert werden (4,9 Monate vs. 1,9 Monate) (Motzer et al., 2010). Das mediane Gesamtüberleben betrug in der RECORD-1-Studie 14,8 Monate ($p = 0.18$), das aufgrund des Crossovers von Placebo-Arm zu Everolimus-Arm keinen signifikanten Unterschied zeigte (Motzer et al, Lancet 2010).

Im Jahr 2016 wurden mit Cabozantinib und Lenvatinib (in Kombination mit Everolimus) zwei weitere TKI für die Behandlung des mRCC in der zweiten und späteren Therapielinien zugelassen. Beide Substanzen zeigten eine zusätzliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Monotherapie mit Everolimus in vorbehandelten Patienten (Choueiri et al., 2016; Motzer et al., 2015).

Neue Entwicklungen in der Behandlung unterschiedlicher Krebsarten nutzen die körpereigene Immunabwehr, indem vorhandene T-Zellen aktiviert werden. Diese Moleküle („Checkpoint-Inhibitoren“, CPI), meist monoklonale Antikörper, binden an PD1 (programmed cell death 1), PDL1 (programmed cell death ligand 1) oder CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4). Dadurch wird ein eigentlich inhibitorisches Signal für die T-Zell Aktivierung unterbunden. Das Resultat ist eine gesteigerte T-Zell Aktivität und resultierend daraus eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort. Dieser Eingriff in die Regulation der T-Zellen wurde parallel an mehreren Tumorarten erprobt und führte zu einer ersten Zulassung des CTL-4 Antikörpers Ipilimumab (Hodi et al., 2010) zur Behandlung des metastasierten Melanoms in Europa im Jahre 2013. An einer anderen Stelle der T-Zell Regulation, die spezifischer für die Umgebung des Tumors ist, greifen PD-1 Inhibitoren ein. Diese Antikörper (z.B. Nivolumab oder Pembrolizumab) wurden ebenfalls für die Behandlung des metastasierten Melanoms untersucht, Nivolumab wurde 2015 für diesen Tumor zugelassen. Parallel wurden auch hier weitere Tumorarten untersucht. Eine Phase III-Studie mit Nivolumab bei Patienten mit mRCC zeigte ein PFS von 4,6 Monaten und ein OS von 25 Monaten, wobei alle Patienten mindestens eine anti-angiogenetische Vortherapie hatten (Motzer et al., 2015). Nivolumab wurde Anfang April 2016 für die Therapie des mRCC nach Vortherapie zugelassen. Patienten, die nach diesem Zeitpunkt zulassungskonform Nivolumab erhalten (haben), können unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen im Rahmen der Studie dokumentiert werden.

Rationale

Es gibt nur wenige Daten zum Gebrauch von Pazopanib in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) in der praktischen Anwendung im Alltag, außerhalb von klinischen Studien. Dies gilt umso mehr für Patienten, die in der Erstlinientherapie Pazopanib und in der Zweitlinientherapie Everolimus erhalten. Zudem wurden die Therapieoptionen für Patienten nach der Erstlinientherapie mit einem TKI in der zweiten Therapielinie um den Checkpoint-Inhibitor Nivolumab erweitert. Die Zulassung von Nivolumab für das mRCC erfolgte im Verlauf dieser nicht-interventionellen Studie, daher wurde in der Planung dieser Studie mit einer Anwendung in der Zweitlinie im klinischen Alltag gerechnet. Es werden dringend Daten benötigt, die eine Aussage erlauben über die Effektivität und Sicherheit der Behandlungssequenz von Pazopanib in der Erstlinientherapie, gefolgt von Nivolumab in der Zweitlinientherapie. Werden diese Patienten in der Drittlinie mit Everolimus weiterbehandelt, so sind diese Daten ebenfalls von Interesse.

Sowohl Pazopanib als auch Everolimus unterscheiden sich wesentlich im Verträglichkeitsprofil von anderen Medikamenten, die derzeit in der Erst- bzw. Zweitlinientherapie des mRCC Anwendung

finden, mit Vorteilen bei wesentlichen Nebenwirkungen. Auch insofern ist eine Charakterisierung der Anwendung in verschiedenen Sequenzen von wesentlichem Interesse.

6 Fragestellung und Ziel der Nicht-interventionellen Studie

Diese nicht-interventionelle Studie beobachtet, wie Patienten in der praktischen Anwendung im Alltag in der Erstlinientherapie mit Pazopanib behandelt werden, und welche Therapien nachfolgend in der Zweit- und Drittlinie angewendet werden. Dabei wird einerseits der Fokus auf den zum Zeitpunkt der Studienplanung aktuellen Standard in der Zweitlinientherapie (Everolimus) gelegt, andererseits wird die Entwicklung der Zweitlinientherapie in Echtzeit beobachtet: Mit der Zulassung des ersten Checkpoint-Inhibitors Nivolumab für die Zweitlinientherapie des mRCC können in dieser Studie auch Patienten unter Nivolumab-Therapie beobachtet werden. Da diese Entwicklung auch Auswirkungen auf die Anwendung von Everolimus hat, werden nach der Zulassung von Nivolumab auch Patienten in der Studie beobachtet, die im Anschluss an die Zweitlinien-Behandlung mit Nivolumab in der Drittlinie mit Everolimus behandelt werden. Weitere im Verlauf der Studie neu zugelassene Substanzen (wie Cabozantinib und Lenvatinib) können ebenfalls innerhalb der Studie dokumentiert werden, im Vergleich zu Nivolumab allerdings in reduzierter Form.

Alle Therapieentscheidungen werden vom behandelnden Arzt getroffen, unabhängig von der Studie. Ab der Erstlinientherapie mit Pazopanib können die Therapien in den folgenden Linien in der Studie dokumentiert werden, soweit sie innerhalb der zugelassenen Indikation erfolgen.

Ziele:

- Untersuchung der Effektivität von Pazopanib in der Erstlinientherapie und Everolimus (auch in Kombination mit Lenvatinib) in der Zweit- oder Drittlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der praktischen Anwendung im Alltag durch Bestimmung der Behandlungsdauer der einzelnen Therapien.
- Untersuchung weiterer Parameter zur Effektivität, Sicherheit und Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die in der praktischen Anwendung im Alltag mit Pazopanib in der Erstlinie, Everolimus in der Zweit- oder Drittlinie (auch in Kombination mit Lenvatinib), und Nivolumab in der Zweitlinie behandelt werden.

7 Methoden

7.1 Studiendesign

Prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Evaluation der Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit, sowie der Lebensqualität bei Patienten mit mRCC, die in der Erstlinie mit Pazopanib behandelt werden, oder in der Drittlinie mit Everolimus nach Nivolumab.

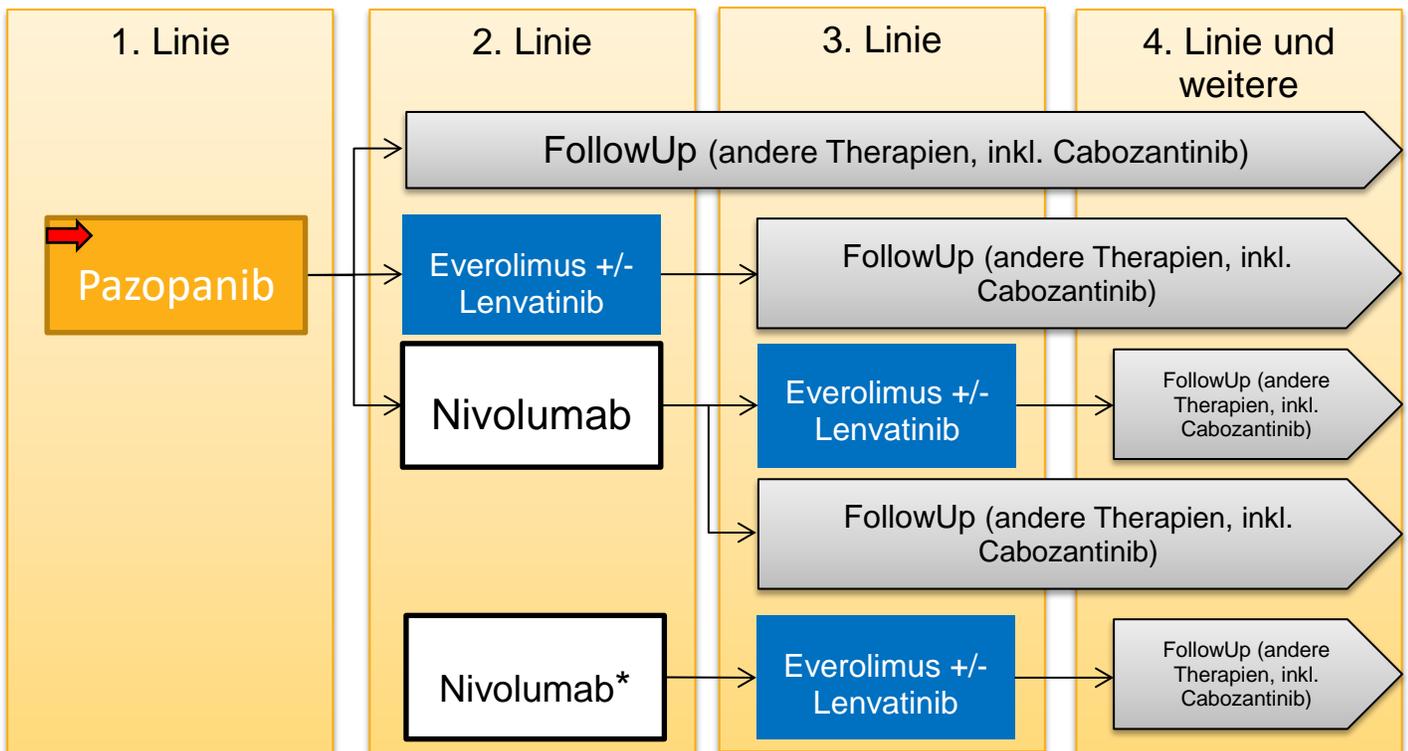


Abbildung 1: Studiendesign. Der behandelnde Arzt entscheidet jeweils am Übergang in die nächste Linie, wie der Patient weiter behandelt wird.

➔ Hier können Patienten in die Dokumentation einsteigen: 1. Linie Pazopanib *oder* 3. Linie Everolimus nach Nivolumab in der 2. Linie (Behandlung mit Nivolumab muss gemäß Zulassung erfolgt sein).

* Retrospektive Dokumentation von Nivolumab in der Zweitlinie

FollowUp (andere Therapien, inkl. Cabozantinib)	Dokumentation der Art der folgendentherapie, Therapiedauer, unerwünschte Ereignisse , Gesamtüberleben (OS)
Pazopanib	Vollständige Dokumentation: Therapiedauer, Ansprechen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Nivolumab	
Everolimus +/- Lenvatinib	Vollständige Dokumentation: Therapiedauer, Ansprechen, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse. Lenvatinib ist ggf. als Begleitmedikation zu dokumentieren.

7.2 Setting

Einschlusskriterien (alle müssen erfüllt sein):

- Patienten mit einer histologisch gesicherten Diagnose eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms jeder Histologie
- Der behandelnde Arzt hat die Entscheidung für die Behandlung getroffen:
 - o Pazopanib in der Erstlinie, oder
 - o Everolimus (auch in Kombination mit Lenvatinib) in der Drittlinie nach Nivolumab in der Zweitlinie (die Behandlung mit Nivolumab muss gemäß Zulassung erfolgt sein)
- Der Patient ist in der Lage und willens, an der Studie teilzunehmen und es liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung vor
- Der Patient hat nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten
- Die geplante Behandlung entspricht den Vorgaben der Zulassung und der jeweiligen Fachinformation

Ausschlusskriterien (keines darf erfüllt sein):

- Nicht volljährige oder nicht einwilligungsfähige Patienten
- Es liegt nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation gemäß der jeweiligen Fachinformation vor
- Der Patient nimmt gleichzeitig an einer klinischen Prüfung teil und wird im Rahmen dieser Studie aktiv behandelt

Einschlussphase

Die Studie findet an mehreren Studienzentren in Deutschland statt; geplant sind 150 Zentren. Der Einschluss neuer Patienten ist geplant von Dezember 2015 bis Februar 2018. Die Studie endet nach dem Ende der Nachbeobachtung des letzten Patienten, der in der Studie dokumentiert wird; der letzte Besuch, der dokumentiert wird, wird aber spätestens am 28. Februar 2021 sein. *End of data collection* ist am 30. April 2021.

7.3 Zielparameter

- Time on Drug (TD) unter Pazopanib in der Erstlinientherapie, definiert als der Zeitraum zwischen erster Einnahme und letzter Einnahme innerhalb der Erstlinientherapie
- TD unter Everolimus in der Zweitlinie (auch in Kombination mit Lenvatinib) nach Pazopanib in der Erstlinie, definiert als der Zeitraum zwischen erster Einnahme und letzter Einnahme innerhalb der Zweitlinientherapie

- TD unter Nivolumab in der Zweitlinie nach Pazopanib in der Erstlinie, definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Infusion und dem Datum des Endes des letzten verabreichten Zyklus¹
- TD unter Everolimus in der Drittlinie (auch in Kombination mit Lenvatinib) nach Pazopanib in der Erstlinie und Nivolumab in der Zweitlinie, definiert als der Zeitraum zwischen erster Einnahme und letzter Einnahme innerhalb der Drittlinientherapie
- Gesamt-TD über die dokumentierten Therapielinien, definiert als Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Einnahme bzw. dem letzten Tag des letzten Zyklus innerhalb des Dokumentationszeitraums
- Gesamtüberleben (OS)
- Auswirkungen engmaschiger Laboruntersuchungen auf die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, insbesondere solcher mit Bezug auf die Leberfunktion
- Abbruchrate (definiert als Anteil der Patienten pro Therapielinie, die eine Behandlung aufgrund von Toxizitäten endgültig beenden mussten)
- Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen im Verlauf der Dokumentation
- Evaluation von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf die Begleitmedikation
- Lebensqualität über den Verlauf der dokumentierten Therapielinien
- Auswirkungen lokaler Faktoren auf TD, OS und Lebensqualität, wie der räumlichen Entfernung zwischen Wohnort des Patienten und dem Ort des Studienzentrums, sowie der Nutzung eines *Patient Education Program*

7.4 Erhebungsparameter

Folgende Parameter werden erhoben:

- Behandlungsdauer (TD)
- Gesamtüberleben (OS)
- Anteil der Patienten, die aufgrund von Toxizitäten eine dokumentierte Behandlung abbrechen (Abbruchrate)
- Zeitpunkte/Häufigkeit der Laboruntersuchungen
- Anteil der Patienten, die aufgrund von Toxizitäten mit reduzierter Dosis behandelt werden oder deren Behandlung unterbrochen wird; Berechnung der tatsächlich verabreichten mittleren Dosis; Gründe für die Dosisreduktion bzw. Unterbrechung

¹ Beispiel: Wenn die Infusion im zweiwöchigen Rhythmus erfolgt, ist der Tag vor der nächsten geplanten Infusion (im Beispiel Tag 14) der letzte Tag des vorhergehenden Zyklus. Erhält ein Patient 4 Infusionen im z.B. zweiwöchigen Rhythmus und bricht dann die Behandlung ab, ist TD = 4 x 14 Tage = 56 Tage. Wird die Behandlung unterbrochen und dann wieder aufgenommen, so ist TD der Abstand zwischen der ersten Infusion und dem letzten Tag des endgültig letzten verabreichten Zyklus.

- Subgruppenanalysen (TD, OS, Verträglichkeit) nach Begleitmedikation, soweit die Häufigkeit einer Gruppe von Begleitmedikation diese Auswertung zulässt (Fragestellung z.B.: Wirkt sich die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren auf die Effektivität und Verträglichkeit von Pazopanib aus?)
- Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D Fragenbogens (longitudinaler Vergleich innerhalb einer Therapielinie und über mehrere Linien hinweg bei Patienten, die über mehrere Linien dokumentiert werden)
- Räumliche Entfernung zwischen Wohnort des Patienten und dem Ort des Studienzentrums
- Teilnahme an einem standardisierten *Patient Education Program*

7.5 Datenquellen

Als Quellen werden die Aufzeichnungen in den Krankenakten des Studienzentrums herangezogen. Diese Daten werden pseudonymisiert in das CRF übertragen. Es werden keine studienspezifischen Daten erhoben.

Alle Daten werden prospektiv erhoben, mit folgenden Ausnahmen:

- Wenn die Behandlung mit Pazopanib in der Erstlinie begonnen hat, kann die Dokumentation spätestens 8 Wochen nach der ersten Einnahme begonnen werden, jedoch erst nach Einverständniserklärung des Patienten. In diesem Fall werden die Daten aus der bereits verstrichenen Behandlungszeit in der Erstlinie retrospektiv erfasst.
- Für Patienten, die mit der Drittlinientherapie mit Everolimus (auch in Kombination mit Lenvatinib) nach einer Zweitlinientherapie mit Nivolumab mit der Studie beginnen, wird die Zweitlinientherapie retrospektiv erfasst. Die Erfassung der Daten darf erst nach der Einverständniserklärung des Patienten beginnen und ist nur möglich, wenn die Behandlung mit Nivolumab in der zugelassenen Indikation erfolgt ist.

Für Patienten, die Fragebögen zur Lebensqualität ausfüllen, werden zusätzlich diese Fragebögen als Quellen herangezogen. Diese Fragebögen werden pseudonymisiert in die Datenbank übertragen.

Zur Erhebung der Lebensqualität wird der EQ-5D-5L Fragebogen eingesetzt.

Toxizitäten werden nach der CTCAE-Klassifikation eingeordnet und dokumentiert.

Laborwerte werden gemäß der üblichen klinischen Praxis und entsprechend der jeweiligen Fachinformation erhoben und wo erforderlich im CRF mit der Einheit wie in der Quelle (Laborbericht) dokumentiert; Laborwerte außerhalb des Normalbereichs werden ggf. als unerwünschtes Ereignis dokumentiert (siehe auch Kapitel 9.1). Im CRF abgefragte, jedoch nicht bestimmte oder nicht auswertbare Laborwerte werden in der CRF-Dokumentation als nicht dokumentiert gekennzeichnet.

Begleitmedikation oder Medikation, die vor der Behandlung eingenommen wurde und in die Datenbank eingegeben wird, wird nach der Medikationsreferenzliste der World Health Organization (WHO) codiert. Anamnese/aktuelle Erkrankungen und unerwünschte Ereignisse werden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) codiert.

Sicherheitsdaten werden in den im Abschnitt 9.2.5 definierten Abständen dieses Beobachtungsplanes und/oder des CRO-Vertrages an Novartis übertragen. Klinische Daten werden nach Abschluß der Studie an Novartis übergeben.

Datenerhebungsplan

Es handelt sich hier um eine nicht-interventionelle Studie, die kein Therapieprotokoll, keine diagnostischen Maßnahmen oder Behandlungskonzepte und kein Visitenschema vorgibt. Die Patienten werden entsprechend der lokalen Behandlungspraxis routinemäßig behandelt, was die Besuchshäufigkeit und die Art der durchgeführten Untersuchungen angeht, und nur diese Daten werden als Teil der Studie erhoben. Der behandelnde Arzt ist gebeten, das entsprechende CRF möglichst bei jeder Visite auszufüllen.

Es werden nur Daten dokumentiert, die zu einer Behandlung im Rahmen der jeweiligen Zulassung angefallen sind. Insbesondere wird darauf hingewiesen, dass eine Behandlung mit Nivolumab nur dokumentiert werden kann, wenn sie in der zugelassenen Indikation („in label“) erfolgt ist. Diese Einschränkung wurde auch technisch umgesetzt, d.h. die Dokumentation einer Behandlung mit Nivolumab war im eCRF bis zur Zulassung nicht möglich.

Die Daten werden im Rahmen der praxisüblichen Besuche und Untersuchungen erfasst. Es werden keine studienspezifischen Untersuchungen oder Maßnahmen durchgeführt. Die Erfassung der Lebensqualität findet nur im Rahmen dessen statt, was praxisüblich durch Befragung des Patienten erfasst wird, allerdings auf entsprechenden Fragebögen (elektronisch oder auf Papier).

Der Beobachtungsplan gibt keine Untersuchungsintervalle und keine studienspezifischen Untersuchungen vor. Zu den Untersuchungsintervallen werden Empfehlungen abgegeben (s. Tabelle 7.1), desweiteren werden die Untersuchungen empfohlen, die laut der jeweiligen Fachinformation vorgesehen sind. Es entscheidet der behandelnde Arzt.

Für die **Aufnahmevisite** zur Dokumentation von Patienten mit einer Pazopanib-Erstlinientherapie werden folgende Parameter erfasst. Diese Daten können auch retrospektiv bis zu 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Pazopanib erfasst werden (jedoch erst nach schriftlicher Einwilligung des Patienten).

- Datum der Visite
- Vitalzeichen (Körpergröße und –Gewicht, Blutdruck, Puls)
- Geschlecht und Geburtsjahr des Patienten
- Begleiterkrankungen, vorbestehende auffällige Laborwerte
- Datum der Erstdiagnose des RCC
- Datum der Metastasendiagnose des RCC
- Metastatisch befallene Organe
- Risikoeinschätzung nach dem MSKCC-Score (High – Medium – Favourable Risk)

- Performance Status
- Begleitmedikation mit Startdatum
- Datum der ersten Einnahme der Medikation
- Fragebogen zur Lebensqualität (nur bei Patienten, die dazu ihr Einverständnis erklärt haben und bei denen die erste Einnahme der Medikation in der jeweiligen Therapielinie noch nicht erfolgt ist, d.h. bei rein prospektiver Dokumentation in dieser Linie)
- Räumliche Entfernung zwischen Wohnort des Patienten und dem Ort des Studienzentrums. Dieser Wert wird entweder durch Befragung des Patienten ermittelt oder durch Nutzung einer geeigneten Quelle (z.B. „Google Maps“) und wird auf ganze Kilometer gerundet.
- Teilnahme an einem standardisierten *Patient Education Program*: Es wird dokumentiert, ob das Studienzentrum ein solches Programm anbietet und ob der Patient daran teilnimmt. Dabei wird unterschieden, ob es sich um ein strukturiertes Programm auf Basis des *MASCC Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer (MOATT)* handelt (wie in der PACOCT-Studie beschrieben [Welslau et al., ASCO 2016]), oder um ein anderes Programm.

Für die **Aufnahmevisite** von *neuen* Patienten vor Beginn der Drittlinientherapie mit Everolimus² werden zusätzlich folgende Parameter zur Erstlinientherapie und zur Zweitlinientherapie mit Nivolumab retrospektiv erfasst (jedoch erst nach schriftlicher Einwilligung des Patienten). Diese Dokumentation ist erst seit der behördlichen Zulassung von Nivolumab für die Zweitlinientherapie des mRCC in Deutschland möglich, d.h. die Nivolumab-Therapie muss in der zugelassenen Indikation erfolgt sein.

- Stoffklasse der Erstlinientherapie
- Zweitlinientherapie mit Nivolumab:
 - o Beginn und Ende der Zweitlinientherapie (Start- und Enddatum)
 - o Unterbrechungen
 - o Dosisreduktionen
 - o Unerwünschte Ereignisse
 - o Grund für den Abbruch (unerwünschtes Ereignis / klinischer Progress / radiologischer Progress)
- Lenvatinib ist als Begleitmedikation zu dokumentieren, wenn ein Patient in der Drittlinientherapie mit der zugelassenen Kombination aus Everolimus und Lenvatinib behandelt wird. Dies ist entsprechend der Zulassung dieser Kombination nur möglich, wenn der Patient in der Erstlinie eine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Behandlung erhalten hat.

² Also Patienten, deren Erst- und Zweitlinientherapie nicht im Rahmen der Studie dokumentiert wurden. Für die Dokumentation des Therapiewechsels nach Abbruch einer Linie, die in der Studie dokumentiert wurde, s.u. *Therapiewechsel*

Für die **Verlaufsvisite** werden folgende Parameter erfasst. Die Verlaufsdocumentation soll zu den in Tabelle 7.1 empfohlenen Zeitpunkten stattfinden. Eine Dokumentation von Visiten außerhalb dieser empfohlenen Zeitpunkte ist ausdrücklich erwünscht, wenn wesentliche Parameter zur Darstellung des Krankheitsverlaufs dokumentiert werden können.

- Datum der Visite
- Vitalzeichen (Körpergewicht, Blutdruck, Puls)
- Unerwünschte Ereignisse
- Unterbrechungen, mit wesentlichen Gründen für die Unterbrechung
- Dosisreduktionen, mit wesentlichen Gründen für die Dosisreduktion
- Begleitmedikation (Neue / Änderungen)
- Durchgeführte Laboruntersuchungen, die zwischen dieser und der vorhergehenden Visite erhoben wurden (mit Datum der Untersuchung), und alle Ergebnisse außerhalb der Normalwerte
- Radiologische und klinische Beurteilung des Krankheitsverlaufs durch den behandelnden Arzt
- Fragebogen zur Lebensqualität; nur bei Patienten, die einen Fragebogen zur Lebensqualität vor Beginn der Behandlung in der jeweiligen Linie ausgefüllt haben

Für die **Abbruchvisite** werden folgende Parameter erfasst:

- Datum der Visite
- Vitalzeichen (Körpergewicht, Blutdruck, Puls)
- Unerwünschte Ereignisse
- Unterbrechungen, mit wesentlichen Gründen für die Unterbrechung
- Dosisreduktionen, mit wesentlichen Gründen für die Dosisreduktion
- Begleitmedikation (Neue / Änderungen)
- Durchgeführte Laboruntersuchungen, die zwischen dieser und der vorhergehenden Visite erhoben wurden (mit Datum der Untersuchung), und alle Ergebnisse außerhalb der Normalwerte
- Radiologische und klinische Beurteilung des Krankheitsverlaufs durch den behandelnden Arzt
- Datum der letzten Einnahme der Medikation
- Grund für den Abbruch: Unerwünschtes Ereignis / klinischer Progress / radiologischer Progress / Lost to Follow-Up / Tod (mit Angabe der Todesursache)

- Fragebogen zur Lebensqualität; nur bei Patienten, die einen Fragebogen zur Lebensqualität vor Beginn der Behandlung in der jeweiligen Linie ausgefüllt haben

Der behandelnde Arzt entscheidet über die weitere Therapie für den Patienten.

Im Anschluss an die Abbruchvisite am Ende der Erstlinientherapie mit Pazopanib kann die Visite zum Therapiewechsel für die Zweitlinientherapie mit Everolimus oder Nivolumab³ stattfinden.

Findet nach dem Ende der Erstlinientherapie mit Pazopanib keine Zweitlinientherapie statt, oder wird eine andere Therapie in der zweiten Linie geplant als Everolimus (auch in Kombination mit Lenvatinib) oder Nivolumab, sollen Follow Up-Visiten bis zum erneuten Krankheitsprogress unter der Folgetherapie / Abbruch der Folgetherapie / Tod dokumentiert werden, soweit diese Informationen im Rahmen der üblichen Praxis erhoben werden.

Im Anschluss an die Abbruchvisite am Ende der Zweitlinientherapie mit Nivolumab³ kann die Visite zum Therapiewechsel für die Drittlinientherapie mit Everolimus stattfinden.

Findet nach dem Ende der Zweitlinientherapie mit Everolimus oder Nivolumab keine Drittlinientherapie statt, oder wird eine andere Therapie in der dritten Linie geplant als Everolimus (auch in Kombination mit Lenvatinib), sollen Follow Up-Visiten bis zum erneuten Krankheitsprogress unter der Folgetherapie / Abbruch der Folgetherapie / Tod dokumentiert werden, soweit diese Informationen im Rahmen der üblichen Praxis erhoben werden.

Für die **Visite zum Therapiewechsel**

- vor Beginn der Zweitlinientherapie mit Everolimus oder Nivolumab³ nach Dokumentation der Erstlinientherapie mit Pazopanib in der Studie, **oder**
- vor Beginn der Drittlinientherapie mit Everolimus nach Dokumentation der Erstlinientherapie mit Pazopanib und der Zweitlinientherapie mit Nivolumab³ in der Studie,

werden folgende Parameter erfasst:

- Datum der Visite
- Vitalzeichen (Körpergewicht, Blutdruck, Puls)
- Performance Status
- Begleitmedikation (Neue / Änderungen)
- Datum der ersten Einnahme der Medikation in der aktuellen Linie
- Unerwünschte Ereignisse
- Fragebogen zur Lebensqualität (nur bei Patienten, die dazu ihr Einverständnis erklärt haben)
- Lenvatinib ist als Begleitmedikation zu dokumentieren, wenn ein Patient in der Zweit- oder Drittlinientherapie mit der zugelassenen Kombination aus Everolimus und Lenvatinib

³ erst nach der behördlichen Zulassung von Nivolumab für die Zweitlinientherapie des mRCC in Deutschland

behandelt wird. Dies ist entsprechend der Zulassung dieser Kombination nur möglich, wenn der Patient in der Erstlinie eine gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Behandlung erhalten hat.

Folgende Parameter werden im Rahmen des **Follow Up** erfasst:

- Gesamtüberleben
- Unerwünschte Ereignisse (bitte die Meldefristen für SUE beachten, s. Abschnitt 9.2.4)
- Krankheitsprogression seit dem letzten Follow-Up (ja/nein)
- Weitere Therapien (soweit zutreffend) zur Behandlung des mRCC (hier ist auch die zugelassene Therapie mit Cabozantinib in jeder Linie nach der Erstlinientherapie mit Pazopanib zu dokumentieren, sowie die Kombination aus Everolimus und Lenvatinib, falls sie nicht in der zweiten oder dritten Linie verabreicht wird):
 - o Art der Therapie
 - o Anfangs- und Enddatum
 - o Grund für den Abbruch der Behandlung (Toxizität / Fortschreiten der Erkrankung / Tod)
 - o Ggf. Todesursache (Fortschreiten der Erkrankung / Toxizitäten / andere)

Nachfolgend findet sich der angestrebte Datenerhebungsplan, der am wahrscheinlichsten das klinische Routinebehandlungsmuster der mit Pazopanib, Everolimus oder Nivolumab behandelten Patienten wiedergibt. Dabei sind die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation zu beachten.

Tabelle 7-1 Datenerhebung

	Aufnahmevisite	Verlaufsvisite alle 12 Wochen	Abbruchvisite	Therapie- wechsel	Follow- Up alle 6 Monate
Demographie & Anamnese	X				
Vitalzeichen	X	X	X	X	
Performance Status	X	X		X	
Begleitmedikation ^F	X	X	X	X	
Medikationseinnahme, Dosismodifikationen und Unterbrechungen	X	X	X	X	
QoL ^A	X	X	X	X	
Vortherapien für mRCC ^B	X				

Unerwünschte Ereignisse	X ^C	X	X	X	X
Laborwerte ^D	X	X	X	X	
Krankheitsverlauf (CT, MRT, Ultraschall, etc.)	X	X	X		X ^E
Abbruchgrund			X		X
Weitere Therapien (Art und Dauer) ^G					X
Überleben					X

A: Nur bei Patienten, die der Erfassung der QoL zugestimmt haben

B: nur bei Patienten, die mit der Drittlinientherapie mit Everolimus neu mit der Studie beginnen

C: retrospektive Dokumentation bei Patienten, die mit der Drittlinientherapie mit Everolimus neu mit der Studie beginnen

D: Dokumentation der erhobenen Laborwerte seit der vorhergehenden Visite bzw. der Baseline. Es wird nur dokumentiert, wann welche Werte bestimmt wurden. Bei Werten außerhalb des Normalwertes wird dokumentiert, wie viel der Wert über dem Normwert liegt („n-fach“).

E: Krankheitsprogression ja/nein

F: Einschließlich Lenvatinib in der zugelassenen Kombination mit Everolimus

G: einschließlich Cabozantinib in der zugelassenen Indikation

Für Patienten, die aus der Behandlung ausscheiden, sollte der Grund für den Abbruch der Behandlung erhoben werden.

7.6 Studiensumfang

Jährlich wird die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms (RCC) in Deutschland bei 15.500 Patienten gestellt (Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland, 7. Auflage, 2010). Bis zu 30% der Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung auf und 30% der Patienten entwickeln ein Rezidiv nach primär kurativ intendierter Therapie (Corgna, 2007; Bukowski, 2007; Miller, 2010).

Diese nicht-interventionelle Studie wird multizentrisch in ca. 150 hämato-/onkologischen und urologischen Praxen und Kliniken bundesweit durchgeführt und stellt so weitestgehend die Repräsentativität der Population der involvierten Praxen und Kliniken sicher. Um eine repräsentative Stichprobe zu gewährleisten, werden ca. 400 Patienten innerhalb von ca. 2 Jahren in der Erstlinientherapie rekrutiert werden. Es sollen prospektiv Behandlungsverläufe von maximal 450 Patienten (ca. 3% der Gesamtpopulation) beiderlei Geschlechts dokumentiert werden, die an mRCC erkrankt sind (400 Patienten, die in der Erstlinientherapie mit Pazopanib beginnen und 50 Patienten, die in der Drittlinientherapie mit Everolimus [oder der zugelassenen Kombination aus

Everolimus und Lenvatinib] beginnen). Es ist zu erwarten, dass 3 bis 4 Patienten pro Praxis/Klinik rekrutiert werden können.

Patienten können unter folgenden Bedingungen beim Wechsel in eine folgende Therapielinie weiter dokumentiert werden (jedoch nur, wenn eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt):

- Patienten, die in der Erstlinie mit Pazopanib behandelt wurden und für die die Entscheidung getroffen wurde, in der Zweitlinie mit Everolimus (oder der zugelassenen Kombination aus Everolimus und Lenvatinib) oder mit Nivolumab⁴ behandelt zu werden
- Patienten, die in der Erstlinie mit Pazopanib und in der Zweitlinie mit Nivolumab⁴ behandelt wurden und für die die Entscheidung getroffen wurde, in der Drittlinie mit Everolimus (oder der zugelassenen Kombination aus Everolimus und Lenvatinib) behandelt zu werden⁵

Patienten können bis zu 8 Wochen nach der ersten Einnahme des Medikaments in die Dokumentation aufgenommen werden; die Daten werden für diesen Zeitraum retrospektiv dokumentiert.

Für Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Everolimus (oder der zugelassenen Kombination aus Everolimus und Lenvatinib) in der Drittlinie *neu* in die Studie aufgenommen werden, wird die Therapie mit Nivolumab in der Zweitlinie retrospektiv dokumentiert. Diese Therapie darf erst nach der behördlichen Zulassung von Nivolumab für die Zweitlinientherapie des mRCC in Deutschland begonnen worden sein, d.h. die Therapie mit Nivolumab muss in-label erfolgt sein.

Für alle eingeschlossenen Patienten muss eine schriftliche Einwilligung zur Dokumentation eingeholt werden. Wenn diese nicht widerrufen wurde, muss sie beim Therapiewechsel nicht erneut eingeholt werden.

Hinweise über die Indikation der beobachteten Medikamente sowie Gegenanzeigen und mögliche Nebenwirkungen können der jeweiligen Fachinformation entnommen werden. Die Therapie darf nicht zum Zweck der Aufnahme in die NIS erfolgen, sondern richtet sich ausschließlich nach medizinisch-therapeutischen Notwendigkeiten.

7.7 Datenmanagement

Sämtliche Daten werden von den teilnehmenden Zentren direkt in einen Internet-basierten elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) eingegeben, der von der Studienleitung entwickelt wurde. Hierbei erfolgt eine sofortige Überprüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit, durch die weitere Rückfragen und Fehleingaben weitestgehend vermieden werden sollen. Jedes teilnehmende Zentrum erhält für jeden Nutzer einen individuellen Zugang zu der Internetanwendung. Die Daten werden über eine gesicherte Internetverbindung erhoben und auf einem Server der CRO gespeichert.

Zum Monitoring der erhobenen Daten am Zentrum s. Abschnitt 7.9.3.

⁴ Erst nach der behördlichen Zulassung von Nivolumab für die Zweitlinientherapie des mRCC in Deutschland

⁵ Im Idealfall wird ein Patient, der mit der Sequenz *Pazopanib* → *Nivolumab* → *Everolimus* behandelt wird, über den Verlauf aller drei Linien dokumentiert.

7.8 Datenanalyse

Alle Analysen werden durch iOMEDICO durchgeführt.

Bei der statistischen Auswertung der Daten kommen Methoden der deskriptiven und konfirmatorischen Statistik zur Anwendung.

Hintergrund- und demographische Eigenschaften werden rein deskriptiv dargestellt.

Die Statistiken beinhalten n (Nummer der Patienten), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum Werte für quantitative Variablen, sowie Häufigkeit und Prozente für kategoriale Variablen.

TD und OS wird anhand der Kaplan Meier Methode dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung erfolgt in einem getrennt zu erstellenden statistischen Analysenplan (SAP).

Es sind vier Zwischenauswertungen zu folgenden Zeitpunkten geplant:

1. Zwischenauswertung: 1 Jahr nach Zulassung von Nivolumab für mRCC
2. Zwischenauswertung: 1 Jahr nach dem Einschluss des 200. Patienten in der Erstlinientherapie
3. Zwischenauswertung: 2 Jahre nach dem Einschluss des 200. Patienten in der Erstlinientherapie
4. Zwischenauswertung: 3 Jahre nach dem Einschluss des 200. Patienten in der Erstlinientherapie

7.9 Qualitätskontrolle

Die Dokumentation erfolgt durch den behandelnden Arzt ausschließlich online in das electronic Case Report Form (eCRF) [mit Ausnahme des ggf. als Papierversion vorliegenden Patientenfragebogens]. Die validierte eCRF-Webapplikation befindet sich auf einem gesicherten Server der iOMEDICO. Programmierte Validierungen überprüfen bei Eingabe die Einträge in die Webapplikation auf Plausibilität und Fehlerfreiheit und generieren automatisch entsprechende Rückmeldungen. Offene Rückfragen sind im Status aktuell ersichtlich und nachzubearbeiten. Freitexteingaben neu eingegebener oder aktualisierter Daten über die Webapplikation werden werktäglich vom Datenmanagement der CRO iOMEDICO auf mögliche versteckte unerwünschte Ereignisse überprüft. Offene Rückfragen werden regelmäßig im System verfolgt und dem Zentrum kommuniziert. Die Bearbeitung von Rückfragen soll über das eCRF-Modul durch das Zentrum online erfolgen. In Ausnahmen kann eine generierte Nachfrage auch an das Zentrum zur Bearbeitung postalisch oder per Fax gesendet werden, die der behandelnde Arzt ausgefüllt und unterschrieben an iOMEDICO zur Eingabe in die Datenbank zurücksendet. Eine unterschriebene Kopie dieser Data Query Form wird beim Arzt aufbewahrt.

Nach Dateneingabe können Rückfragen an die Studienzentren erfolgen. Die Recherche von unvollständig dokumentierten UEs bzw. nicht dokumentierten (versteckten) UEs erfolgt im Rahmen des Online-Datenqueries und gemäß der entsprechenden SOPs der Novartis Pharma GmbH.

7.9.1 Management der Datenqualität

Die beauftragte CRO wird sicherstellen, daß alle Vorgaben zur Datenbankqualität befolgt werden, einschließlich der Überprüfung der durch das Studienpersonal in die CRFs eingegebenen Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit, und die Vorgaben des Datenvalidierungsplans eingehalten werden.

7.9.2 Datenerfassung und Aufbewahrung von Dokumenten

Unter allen Umständen muss der behandelnde Arzt die Quelldokumente für jeden in der Studie beobachteten Patienten, bestehend aus Krankenakte, Visitennotizen (Krankenhaus- oder klinischen Unterlagen) mit demografischen und medizinischen Informationen, sowie die Ergebnisse weiterer Tests oder Beurteilungen, aufbewahren. Alle in das eCRF eingetragenen Informationen müssen zu diesen Quelldokumenten in der Patientenakte zurückverfolgt werden können.

Der Prüfer muss Novartis (oder einem Beauftragten von Novartis) Zugang zu allen relevanten Quelldokumenten gewähren, um deren Übereinstimmung mit den eCRF-Einträgen prüfen zu können. Es werden keinerlei Informationen über die Identität der Patienten aus den Quelldokumenten offengelegt.

7.9.3 Monitoring am Zentrum

Ein formelles Zentrenmonitoring wird an 100 % der teilnehmenden Studienzentren entsprechend dem Monitoringplan für diese NIS durchgeführt. Dies geschieht unter Wahrung der geltenden datenschutzrechtlichen Vorschriften zur Gewährleistung der Vertraulichkeit der persönlichen Daten der Patienten. Ziele der im Rahmen des Monitoring vorzunehmenden Source Data Verification (SDV) sind:

- Überprüfung des Vorliegens der schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten für die SDV
- Abgleich von Dokumentationsdaten und Source Data bei den folgenden Variablen:
 - o Demografische Daten
 - o Untersuchungszeitpunkte inkl. der zu diesen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen
 - o Dokumentation von (S)UEs
 - o Begleiterkrankungen
 - o Begleitmedikation
 - o verschriebene Dosis

Das Monitoring wird von Mitarbeitern i.A.von Novartis durchgeführt. Der Mitarbeiter wurde im Rahmen eines Monitoring-Trainings geschult und zertifiziert. Die Ergebnisse der SDV werden in einem Monitoring-Report dokumentiert.

Die gegebenenfalls beauftragte CRO wird die Einhaltung der Vorgaben für das Monitoring sicherstellen.

7.10 Limitierende Faktoren der Untersuchungsmethoden

Diese nicht-interventionelle Studie gibt keinerlei Vorgaben zu Untersuchungen vor und wird als reine Beobachtungsstudie durchgeführt. Es können nur Patienten eingeschlossen werden, die gemäß der Fachinformation des jeweiligen Medikaments behandelt werden.

Es findet keine Randomisation oder Stratifizierung statt; ein Vergleich verschiedener Therapien in der gleichen Linie (z.B. Nivolumab vs. Everolimus in der Zweitlinie) ist daher nicht möglich.

Die Daten werden mittels epidemiologischer Methoden analysiert, weshalb die Aussagekraft begrenzt ist.

7.11 Andere Aspekte

7.11.1 Aufwandsentschädigung

Der Arbeitsaufwand für das Training des Zentrumspersonals, die Patientenaufklärung, vollständige Dokumentation und die sofortige Weiterleitung von ggf. auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (spätestens 24 Stunden nach Bekanntwerden) wird auf Grundlage der Einschätzung des zeitlichen Aufwands im Rahmen der jeweiligen Visite vergütet. Die Details werden in einem gesonderten Dokument festgehalten.

8 Schutz der Patienten

Die Dokumentation erfolgt durch den behandelnden Arzt ausschließlich online in das electronic Case Report Form (eCRF). In diesem System ist die Dokumentation sensibler Daten, die eine Identifizierung des Patienten erlauben würden, nicht vorgesehen. Der ggf. als Papierversion vorliegende Patientenfragebogen enthält keine Abfrage solcher Daten.

Da die Patienten im Rahmen dieser NiS nur beobachtet werden und keine Behandlung oder Untersuchung stattfindet, die über das in der klinischen Praxis Übliche hinausgeht, werden die Patienten keinem studienspezifischen Risiko ausgesetzt.

Einhaltung regulatorischer und ethischer Vorgaben

Die Einhaltung der regulatorischen Vorgaben sowie der Novartis-Standards stellt sicher, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der eingeschlossenen Patienten in nicht-interventionellen Studien geschützt werden (in Übereinstimmung mit den Prinzipien, die in der Deklaration von Helsinki festgehalten wurden), und dass die Studiendaten glaubwürdig und verantwortungsvoll berichtet werden.

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Guten Pharmakoepidemiologischen Praxis (GPP) der Internationalen Gesellschaft für Pharmakoepidemiologie (ISPE 2008), den STROBE-Richtlinien (Stärkung des Reportings von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie, Vandembroucke et al, 2008), den Gemeinsame(n) Empfehlung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, den VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien, dem FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen und mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki aufgesetzt und wird in Übereinstimmung mit den genannten durchgeführt.

Die Studie wurde gemäß §67, Absatz 6 AMG angezeigt.

Vorgehen zu Aufklärung und Einverständniserklärung

Der behandelnde Arzt muss das vom Patienten unterschriebene Original der Einverständniserklärung aufbewahren (eine unterschriebene Kopie wird dem Patienten ausgehändigt).

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, dürfen nur in die Studie aufgenommen werden, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis (mit der begleitenden Unterschrift eines Zeugen, wo dies per Gesetz oder Vorschrift erforderlich ist) zur Teilnahme auf einer Einverständniserklärung gegeben haben, die durch eine Ethikkommission freigegeben wurde, oder, falls sie selbst dazu nicht in der Lage sind, nachdem dieses Einverständnis durch einen gesetzlichen Vertreter des Patienten gegeben wurde. In Fällen, in denen ein Vertreter des Patienten dessen Einverständnis erklärt, sollte der Patient im größtmöglichen Maß über die Studie aufgeklärt werden. Wenn der Patient dazu in der Lage ist, sollte er/sie sein Einverständnis erklären, indem er/sie die Einverständniserklärung oder ein gesondertes Dokument persönlich datiert und unterzeichnet, mit dem er/sie seine/ihre Zustimmung zu einer Studienteilnahme gibt. Die Einverständniserklärung muss eingeholt werden, bevor Daten jeglicher Art erhoben werden. Der gesamte Vorgang, mit dem der Patient sein/ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt, sollte in der Patientenakte dokumentiert werden.

Novartis wird den behandelnden Ärzten oder anderen beteiligten medizinischen Fachkräften in einem separaten Dokument einen Vorschlag für eine Einverständniserklärung zur Verfügung stellen, die die Vorgaben der Deklaration von Helsinki sowie die regulatorischen Vorgaben erfüllt und dieser Studie gerecht wird.

9 Management und Meldung von unerwünschten Ereignissen/ unerwünschten Arzneimittelreaktionen

Alle unerwünschten Ereignisse (UEs) – einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) und Sicherheitsendpunkte (soweit relevant) – müssen unabhängig vom vermuteten Kausalzusammenhang gesammelt und in die Studiendatenbank aufgenommen werden. Alle UEs einschließlich SUEs, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der in dieser NIS untersuchten Novartis-Arzneimittel auftreten, müssen außerdem in der Novartis-Sicherheitsdatenbank aufgenommen werden.

Unerwünschte Ereignisse (UEs), die im vermuteten ursächlichen Zusammenhang mit anderen Novartis-Medikamenten als dem in dieser NIS untersuchten Novartis-Arzneimittel stehen, müssen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Rahmen der gesetzlichen Meldeverpflichtung und Novartis DS&E als Spontanmeldung (Einzelfallmeldung außerhalb der Studie) berichtet werden.

Alle Nebenwirkungen, die im Kausalzusammenhang mit nicht von Novartis hergestellten Arzneimitteln identifiziert werden (z.B. Nivolumab), müssen vom Arzt an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und den Zulassungsinhaber berichtet werden, da diese nicht in die Novartis Safety-Datenbank aufgenommen werden.

9.1 Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Ein unerwünschtes Ereignis ist jede unbeabsichtigte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, dem das in dieser NIS untersuchte Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels besteht. Ein unerwünschtes Ereignis kann deshalb jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (z.B. ein anomaler Laborbefund), Symptom oder jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung des in dieser NIS untersuchten Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einem Arzneimittel besteht oder nicht.

Das untersuchte Arzneimittel dieser NIS umfasst im Rahmen der Studie sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch das Vergleichsmedikament/ die Vergleichsmedikamente, wenn dies als Teil des Untersuchungsziels definiert ist. Die untersuchten Arzneimittel dieser NIS sind Votrient®/Pazopanib und Afinitor®/Everolimus, sowie nach der Zulassung in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom auch Opdivo®/Nivolumab.

Medizinische Befunde/ Krankheiten, die bereits vor Einnahmebeginn des untersuchten Medikaments bzw. zu Beginn der Behandlung mit dem untersuchten Arzneimittel bestehen, werden nur als unerwünschtes Ereignis betrachtet, wenn sie sich nach Beginn der Behandlung mit dem untersuchten Arzneimittel verschlechtern.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sollte durch eine nicht direktive, offene Befragung des Patienten bei jeder Visite während der Studie ermittelt werden. Unerwünschte Ereignisse können außerdem erkannt werden, wenn sie freiwillig durch den Patienten dem behandelnden Arzt während oder zwischen den Visiten mitgeteilt werden, oder bei der körperlichen Untersuchung, einem Labortest oder anderen Untersuchungen entdeckt werden.

Alle unerwünschten Ereignisse müssen mit folgenden Informationen im Datenerhebungsbogen (CRF) für unerwünschte Ereignisse aufgenommen werden:

1. Schweregrad (CTC Grad 1-4)

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass bei der Dokumentation eines unerwünschten Ereignisses mit dem Schweregrad 4 nach CTC-Klassifikation (CTCAE Grad 4 = lebensbedrohlich) ein formales Seriousness-Kriterium vorliegt und die Dokumentation als SUE mit dem für das konkret vorliegende UE am besten zutreffende Seriousness-Kriterium (siehe 9.2) notwendig ist.

2. Zusammenhang mit dem untersuchten Arzneimittel (Votrient, Afinitor bzw. Opdivo nach Zulassung in der Indikation metastasiertes Nierenzellkarzinom) (verdächtig / nicht verdächtig)
3. Dauer (Start- und Enddatum oder ob andauernd bei Abschlussuntersuchung/-visite)
4. Ob das unerwünschte Ereignis ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) darstellt

Zusätzlich werden alle nachstehend aufgeführten Ereignisse bzw. Situationen als unerwünschte Ereignisse betrachtet, unabhängig davon ob ein klinisches Ereignis aufgetreten ist:

- Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und/oder zwischen Arzneimittel(n) und Nahrungsmittel(n)
- Arzneimittelexposition während der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 9.3)
- Arzneimittelanwendung während der Stillzeit (siehe auch Abschnitt 9.3)
- Unzureichende oder fehlende Wirksamkeit*
- Überdosierung*
- Arzneimittelmisbrauch*
- Arzneimittelfehlgebrauch*
- Medikations- und Verabreichungsfehler, d.h. fehlerhafte oder versehentliche Verabreichung, einschließlich der Einnahme von Medikamenten einer anderen Person, Ausgabe-/Abgabefehler oder Namensverwechslungen (z.B. Lamisil verwechselt mit Lamictal)*
- versehentliche Arzneimittelexposition bspw. bei einem Unfall (Verletzung mit Injektionsnadel, Einatmen durch Unfall freigesetzten Medikamentes)*
- Entzug / Absetz-/Reboundphänomen

*Berichte über unzureichende oder fehlende Wirksamkeit, Überdosierung, Medikamentenmisbrauch, - Fehlgebrauch und falsche Anwendung, Medikations- und Verabreichungsfehler oder unbeabsichtigte Exposition müssen im UE-Abschnitt des CRF aufgenommen werden, auch wenn kein assoziiertes klinisches Ereignis berichtet wurde und unabhängig davon, ob die Information auch in der Therapiedokumentation an anderer Stelle erfasst wird.

Jede Behandlung eines unerwünschten Ereignisses sollte in der UE CRF-Seite aufgenommen werden. Einige Beispiele für ergriffene Maßnahmen zur Behandlung des UE, die dokumentiert werden sollten, sind: keine Maßnahme ergriffen (d.h. nur weitere Beobachtung), Anpassung der Dosierung des untersuchten Arzneimittels / zeitweise Unterbrechung der Behandlung, Abbruch der Behandlung mit dem untersuchten Arzneimittel aufgrund des unerwünschten Ereignisses, Einführung oder Anpassung einer Medikation zur Behandlung des UE, Anwendung einer nicht-medikamentösen Therapie, Hospitalisierung des Patienten oder Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten.

Wenn ein unerwünschtes Ereignis bekannt wird, sollte es bis zu seinem Abklingen oder solange, bis der Zustand des Patienten als dauerhaft angesehen wird, nachverfolgt werden. Eine Bewertung von

Veränderungen des Schweregrads, der Kausalitätsbeurteilung für die in dieser NIS untersuchten Arzneimittel (Votrient, Afinitor, Nivolumab [nach Zulassung in der Indikation metastasiertes Nierenzellkarzinom]), der erforderlichen Interventionen zur Behandlung oder des Ausgangs sollte bei jeder Visite (oder öfter, wenn nötig) erfolgen.

Informationen über häufige unerwünschte Ereignisse, die für die in dieser NIS untersuchten Arzneimittel bereits bekannt sind, können aus der jeweils gültigen Fassung der Fachinformation für die zugelassene Indikation, die in dieser Studie betrachtet wird (in dieser Studie: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom), entnommen werden. Der Patient sollte im Rahmen der Erläuterung der Einwilligungserklärung über diese Informationen eingehend aufgeklärt werden.

9.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein Ereignis, das

- **Tödlich oder lebensbedrohlich** ist

Lebensbedrohlich ist ein Ereignis, das für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses ein tödliches Risiko darstellt und nicht erst durch hypothetische Verschlechterung oder zusätzliche Komplikationen lebensbedrohlich werden könnte.

- zu einer bleibenden oder bedeutsamen **Behinderung oder Invalidität** führt,
- eine **kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler** darstellt,
- eine **stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung** erforderlich macht, außer die stationäre Behandlung erfolgt aus den folgenden Gründen:
 - a) Krankenhausbehandlungen, die Teil der normalen Behandlung oder Überwachung der in der NIS untersuchten Erkrankung sind und nicht durch eine Verschlechterung der Erkrankung bedingt sind (Beispiel: Wenn Patienten routinemäßig für die Verabreichung der Infusion des Medikaments zur Krebsbehandlung zur Nachbeobachtung stationär aufgenommen werden)
 - b) elektive oder vor der Aufnahme in die NIS geplante Krankenhausaufnahmen zur Behandlung vorbestehender Leiden, die nicht im Zusammenhang mit der in der NIS untersuchten Erkrankung stehen und sich seit Beginn der Anwendung des in dieser NIS untersuchten Arzneimittels nicht verschlechtern haben
 - c) Krankenhausaufnahmen aus sozialen Gründen und zur Kurzzeitpflege ohne Vorliegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten
- **medizinisch bedeutsam** ist, d.h. ein unerwünschtes Ereignis (UE), das den Patienten erheblich beeinträchtigt. Medizinisch bedeutsam ist ein UE auch dann, wenn es eine medizinische oder chirurgische Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordert, der den in der o.g. Definition eines SUE genannten Kriterien entspricht, z.B. eine Behandlung in der Notaufnahme erfordert, auch wenn das Ereignis nicht eines der oben genannten Kriterien für ein SUE erfüllt und nicht zu einer Hospitalisierung führt.

Hinweis: Die Übertragung von infektiösen Erregern über das Arzneimittel wird als eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgefasst und sollte, sofern keine anderen Seriousness-Kriterien vorliegen, als medizinisch bedeutsam gemeldet und bewertet werden.

Die Beurteilung, ob es sich um ein SUE handelt, ist nur davon abhängig, ob eines der oben erwähnten formalen Kriterien vorliegt und **unabhängig von der Beurteilung der Frage, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Medikaments und dem Auftreten des SUE vermutet wird.**

9.2.1 Kausalitätsbeurteilung

Für die Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen einem Arzneimittel und dem aufgetretenen Ereignis gibt es die Auswahlmöglichkeit zwischen „**kein Kausalzusammenhang**“ oder „**Kausalzusammenhang vermutet**“. Eine ärztliche Kausalitätsbewertung ist zwingend erforderlich und muss in jedem Fall dokumentiert werden.

Es ist zu beachten, dass viele verschiedene Aspekte bei der Kausalitätsbewertung eine Rolle spielen. Diese Aspekte können unter anderem den individuellen Patienten, die Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, eine eventuell vorhandene Begleitmedikation oder auch nicht medikamentöse Faktoren betreffen.

Kein Kausalzusammenhang: Es besteht keine begründete Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen dem Arzneimittel und dem UE.

Kausalzusammenhang vermutet: Es besteht die begründete Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen dem Arzneimittel und dem UE.

9.2.2 Von der Erfassung als UE/SUE ausgenommene Ereignissen (sog. Protocol-exempt Events)

Unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang sind von der Erfassung als unerwünschtes Ereignis nicht ausgenommen, auch wenn das unerwünschte Ereignis bei einem anderen Ausgang von der Erfassung als UE/SUE ausgenommen ist. Jegliche Todesfälle müssen jedoch **nicht** als SUE dokumentiert werden, wenn sie mehr als 30 Tage nach der letzten Anwendung oder Einnahme des untersuchten Arzneimittels auftreten und wenn kein kausaler Zusammenhang des UE mit der Anwendung des untersuchten Arzneimittels vermutet wird.

Jedes von der Erfassung als UE/SUE ausgenommene Ereignis, für das ein kausaler Zusammenhang mit einem Novartis-Arzneimittel vermutet wird (d.h. eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW), muss vom teilnehmenden Arzt als Spontanbericht an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Novartis Patient Safety (Arzneimittelsicherheit) als Spontanmeldung (Einzelfallmeldung außerhalb der Studie) gemeldet werden.

Progression des Nierenzellkarzinoms

Eine Progression des Nierenzellkarzinoms wird für alle Patienten im eCRF abgefragt und im Abschlussbericht ausgewertet. Daher muss eine Progression des Nierenzellkarzinoms während der Behandlung mit den in dieser NIS untersuchten Arzneimitteln **nicht als UE oder SUE im Rahmen der NIS berichtet** werden, **außer der Ausgang ist tödlich**. D.h. die Progression des Nierenzellkarzinoms mit tödlichem Ausgang muss vom teilnehmenden Arzt innerhalb dieser NIS als SUE dokumentiert werden.

Wird unabhängig vom Ausgang der Progression ein kausaler Zusammenhang der Progression mit Votrient[®]/Pazopanib oder Afinitor[®]/Everolimus vermutet, muss dies vom teilnehmenden Arzt als Spontanbericht, d.h. als Einzelfallmeldung außerhalb dieser NIS, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Novartis Patient Safety (Arzneimittelsicherheit) berichtet werden.

Standardisierte Patientenfragebögen (z.B. Quality of Life Fragebögen)

Die in den validierten und standardisierten Patientenfragebögen EQ-5D abgefragten Ereignisse müssen nicht zusätzlich als unerwünschte Ereignisse im elektronischen CRF dokumentiert werden. Diese Einträge beschreiben das jeweilige Krankheitsbild und dessen Verlauf und werden daher separat ausgewertet und dargestellt.

9.2.3 Abnormale Laborwerte und Testergebnisse

Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse sollten nur dann als ein **unerwünschtes Ereignis** dokumentiert werden, wenn sie

- eine Veränderung im Sinne einer Verschlechterung des jeweiligen Parameters gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline-Visite) darstellen. Diese Bedingung entfällt, sofern es keinen Vorwert aus der Baseline gibt.
UND
- die veränderten Laborparameter
 - als klinisch relevant eingestuft werden **ODER**
 - mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einhergehen **ODER**
 - eine therapeutische Intervention erfordern **ODER**
 - zu einer Dosisreduktion und/oder der temporären Unterbrechung bzw. dauerhaftem Absetzen des in der NIS untersuchten Arzneimittels führt.

In diesen Fällen müssen sie unter „Unerwünschte Ereignisse“ dokumentiert werden.

Veränderung eines quantifizierbaren Parameters sind als **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** zu dokumentieren, wenn formale Kriterien des SUE erfüllt sind (vgl. Definition SUE).

In Abhängigkeit davon, ob die abnormalen Laborwerte und Testergebnisse als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend eingestuft wurden, entsprechen Meldefristen und Meldeprozedere den für SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und UE (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) genannten, s.u..

9.2.4 Meldefristen für SUE

Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, muss unabhängig von der Einschätzung der Kausalität jedes SUE, das nach Beginn der Therapie mit den in dieser NIS untersuchten Arzneimitteln (Votrient®, Afinitor®, Opdivo®/Nivolumab nach Zulassung in der Indikation metastasiertes Nierenzellkarzinom) und bis 30 Tage nach Beendigung der Beteiligung des Patienten an der Studie (definiert als Zeitpunkt der letzten gegebenen Dosis eines der in dieser NIS untersuchten Arzneimittel) auftritt, **innerhalb von 24 Stunden nach seinem Bekanntwerden** im eCRF dokumentiert werden.

Jedes SUE, das nach dieser 30 Tage-Periode auftritt, muss nur im eCRF dokumentiert werden, wenn der behandelnde Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe einen kausalen Zusammenhang zum in der NIS untersuchten Arzneimittel vermuten.

Für Patienten, die sich in der **Follow Up-Phase** befinden (vgl. Kapitel 7.1), ist die Dokumentation von SUE unabhängig von der Einschätzung der Kausalität bis 30 Tage nach der letzten gegebenen Dosis eines der in dieser NIS untersuchten Novartis-Arzneimittel (Votrient®, Afinitor®, Opdivo®/Nivolumab nach Zulassung in der Indikation metastasiertes Nierenzellkarzinom) notwendig. Jedes SUE, das nach dieser 30 Tage-Periode auftritt, muss innerhalb der Studie nur im eCRF dokumentiert werden, wenn der behandelnde Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Votrient®, Afinitor® oder Opdivo®/Nivolumab nach Zulassung in der Indikation metastasiertes Nierenzellkarzinom vermuten.

Wiederkehrende Episoden, Komplikationen oder Progression des initialen SUE müssen als Follow-Up zur ursprünglichen Episode dokumentiert werden, unabhängig davon wann das Ereignis auftritt. Diese Dokumentation muss **innerhalb von 24 Stunden** durch den behandelnden Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe, die die Follow-Up-Information erhalten, erfolgen. Ein SUE, das als vollständig ohne Bezug zu einem vorher berichteten eingeschätzt wird, sollte separat als neues Ereignis dokumentiert werden.

Die Information über alle SUE werden gesammelt und in den (S)UE-Abschnitt des eCRF aufgenommen. Der behandelnde Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe müssen den kausalen Zusammenhang zum untersuchten Arzneimittel (Votrient® bzw. Afinitor® bzw. Opdivo®/Nivolumab) einschätzen, den (S)UE-Abschnitt des eCRF vollständig ausfüllen sowie die Angaben im eCRF innerhalb von 24 Stunden ab Bekanntwerden speichern bzw. senden (Meldewege siehe unten).

9.2.5 Meldewege SUE sowie UE

- Die Informationen zu allen UEs (nicht schwerwiegend, schwerwiegend) werden im individuellen eCRF des jeweiligen Patienten in der Studiendatenbank erfasst. Das Studienzentrum dokumentiert alle **SUE innerhalb von 24 Stunden** nachdem das Studienzentrum davon Kenntnis erlangt hat, **nicht schwerwiegende UE innerhalb von 10 Kalendertagen** ab Kenntnisnahme.

- Die Information über SUE unter einem Novartis-Arzneimittel (Votrient® und Afinitor®) wird nach Speicherung durch das Zentrum im eCRF-System direkt an Novartis weitergeleitet. Die Information über nicht schwerwiegende Ereignisse unter einem Novartis-Arzneimittel (Votrient® und Afinitor®) wird von der Studiendatenbank an Novartis Patient Safety durch die CRO iOMEDICO periodisch übermittelt, wobei die Übermittlung mindestens wöchentlich erfolgen muss.

Ausnahmefall für (S)UE-Meldungen unter einem Novartis-Präparat (Votrient®, Afinitor®): Für den Fall, dass die Eingabe eines SUE in den eCRF aus technischen oder anderen Gründen nicht möglich ist, kann das SUE auch auf einer papiergestützten "Meldung eines (S)UEs" direkt an Novartis gefaxt werden.

Novartis Pharma GmbH
Abteilung Novartis Patient Safety
Fax: 0911 273 12 985

Das Original des Meldebogens ist im Fall des Faxversands mit dem Faxdatum zu versehen und verbleibt bis zum Versand an die CRO in den Studienunterlagen. Das Original-Exemplar des SUE Meldebogens und die Fax-Bestätigung muss zusammen mit der CRF-Dokumentation im Studienzentrum verbleiben.

Für den Fall, dass die Eingabe eines nsUE in den eCRF aus technischen oder anderen Gründen nicht möglich ist, kann das UE auch auf einer papiergestützten "Meldung eines (S)UE" direkt an die CRO gefaxt werden.

iOMEDICO AG
Fax: 0761 15242-10

Sollte die Dokumentation von (S)UE im eCRF unter der Therapie mit Nivolumab aus technischen Gründen nicht möglich sein, sollte umgehend eine Kontaktaufnahme mit der CRO iOMEDICO (Tel.: 0761-15242-0) erfolgen. Die Dokumentation der betreffenden (S)UE im eCRF muss durch das teilnehmende Zentrum unmittelbar nach Behebung der Störung nachgeholt werden.

Für den Fall, dass die Informationen zum unerwünschten Ereignis vorläufigen Charakter haben, sind sie sobald wie möglich zu vervollständigen und als SUE-Follow-Up an Novartis zu senden.

Die Follow-up Meldung ist entsprechend den Vorgaben der initialen Meldung zu versenden und soll klar als Follow-Up Meldung erkennbar sein, u.a. das Datum der initialen Meldung beinhalten. Soweit bekannt, sollen die fehlenden Angaben der Initialmeldung ergänzt werden sowie sich neu ergebene Informationen z.B. ob und welche Behandlung erfolgte, dem Ausgang (wiederhergestellt/weiterandauernd) oder der weiteren Studienbeteiligung des Patienten (weitere Studienbeteiligung/Beendigung der Studie) gemeldet werden (d.h. als Vollständige Meldung wie in den Studienunterlagen vorgegeben).

Sollten die Informationen nicht vollständig sein oder aus anderen Gründen Rückfragen nötig werden, wird Novartis Patient Safety den behandelten Arzt oder andere beteiligte Angehörige der

Gesundheitsberufe dazu kontaktieren oder über das beauftragte Unternehmen/CRO kontaktieren lassen.

In besonderen Fällen, z.B. wenn das SUE in der Fachinformation nicht aufgeführt ist, kann es nötig sein, dass diese Nachfrage einer besonders dringlichen Beantwortung durch den Arzt bedarf, um z.B. der gesetzlichen Verpflichtungen zur Meldung an die Behörden nachzukommen. In diesen Fällen ist der an der NIS beteiligte Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe zu einer angemessenen Mitwirkung verpflichtet, so dass der Meldeverpflichtung nachgekommen werden kann.

Krankenhausberichte und sonstige Befundberichte bzw. Laborresultate im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen sollten **nur auf Anforderung an Novartis gesendet werden**.

9.3 Schwangerschaft

Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, soll jede Schwangerschaft einer Patientin, die eines der in dieser NIS untersuchten Novartis-Medikamente (Votrient[®] bzw. Afinitor[®]) im Rahmen der NIS erhält, **innerhalb 24 Stunden nach Bekanntwerden** an Novartis gemeldet werden. Die Schwangerschaft sollte dann nachverfolgt werden, um Informationen zum Schwangerschaftsausgang (einschließlich spontaner oder induzierter Abort), Details zum Geburtsverlauf, Vorhandensein / Fehlen von Geburtsfehlern, kongenitale Anomalie, Komplikationen bei Mutter bzw. Kind, zu erhalten.

Die Schwangerschaft sollte von dem an der NIS teilnehmenden Arzt oder einem anderen Angehörigen der Heilberufe auf dem zur Verfügung gestellten Schwangerschaftsbogen dokumentiert werden. Im Falle von kongenitalen Anomalien, Geburtsfehlern oder Komplikationen bei Mutter oder Kind muss der behandelnde Arzt oder andere beteiligte Angehörige der Gesundheitsberufe auch den Zusammenhang zu dem in dieser NIS untersuchten Arzneimittel beurteilen.

Dies ist bei der initialen Meldung auf dem Schwangerschaftsbogen bzw. falls die Schwangerschaft bereits gemeldet wurde, als Follow-Up zu melden. D.h. der Schwangerschaftsbogen mit den aktuellen Informationen, u.a. zur Geburt sowie zum Kind, ist vollständig auszufüllen und das ausgefüllte und unterzeichnete Formular ist als Fax an Novartis Patient Safety zu senden.

Die Informationen zu den Schwangerschaften, die während der Behandlung im Rahmen der Studie auftreten, sollen ebenfalls für die weiblichen Partner von männlichen Studienteilnehmern erhoben werden, die mit der in der NIS untersuchten Novartis-Medikation Votrient[®]/Pazopanib behandelt werden/wurden. Eine entsprechende Einwilligungserklärung zur Erhebung der Daten zur Schwangerschaft und Geburt des Kindes muss dazu durch den an der Studie teilnehmenden Arzt von der Mutter vor Dokumentation eingeholt werden.

Weiterhin ist jedes SUE, das während der Schwangerschaft auftritt, entsprechend der Vorgehensweise zur SUE Meldung in der NIS zu melden.

Die Schwangerschaft einer Patientin, die das in dieser NIS untersuchte Arzneimittel Nivolumab erhält, muss durch den teilnehmenden Arzt an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder den Hersteller des Arzneimittels gemeldet werden.

10 Planung für die Verbreitung und Kommunikation der Studienergebnisse

Nach Abschluss der Studie und Finalisierung des Studienberichtes können die Ergebnisse dieser nicht-interventionellen Studie zur Publikation eingereicht und/oder in einer öffentlich zugänglichen Datenbank für Studienergebnisse veröffentlicht werden. Die Publikationen werden den internationalen Novartis-Standards sowie den Vorgaben des Internationalen Komitees der Herausgeber Medizinischer Fachzeitschriften (ICMJE) entsprechen.

11 Literaturverzeichnis

- Choueiri, T. et al., *Lancet Oncol* 2016; 17: 917–27
- Corgna at al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007: 64, 247-262
- Escudier, B. et al., *NEJM* 2007: 356(2), 125-134
- Escudier, B., et al., *Lancet* 2007: 370(9605), 2103-2111
- Escudier, B., et al., *JCO* 2014: 32, 1412-1418
- Hemminki et al., *Carcinogenesis* 2002; 23 (5): 809-815
- Hodi et al., *NEJM* 2010: 363, 711-723
- Linehan, W. M. et al., *Clinical Cancer Research* 2007; 13(2 Pt 2), 671s-679s
- Ljungberg, B. et al., *European Urology* 2014: EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2015 update. Online verfügbar unter http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_LR1.pdf. Zuletzt abgerufen am 17.9.2015
- Miller K et al., *Aktuel Urol* 2007; 38:328-330
- MOATT: <http://www.mascc.org/MOATT>; zuletzt abgerufen am 30. Jan. 2017
- Motzer, R. J. et al., *NEJM* 2007: 356(2), 115-124
- Motzer, R. J. et al., *Cancer* 2010: 116(18), 4256-4265
- Motzer, R. J. et al., *NEJM* 2013: 369(8), 722-731
- Motzer, R. J. et al., *NEJM* 2014: 370(18), 1769-1770
- Motzer et al., *JCO* 2014 : 33(13), 1430-1437
- Motzer et al., *Lancet Oncol* 2015 : 16, 1473-1482
- Motzer et al., *NEJM* 2015 : 373,1803-1813
- Nickerson et al., *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4726
- Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland*, 9. Auflage, 2013. Online verfügbar unter http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt abgerufen am 14.8.2015
- Sternberg, C. N. et al., *JCO* 2010: 28(6), 1061-1068
- Vandenbroucke et al., *Epidemiology* 2007: 18(6), 805-35

Welslau, M. et al., J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 6517); abrufbar unter:
<http://dl.winho.de/2016asco.pdf>. Zuletzt abgerufen am 30. Jan. 2017

12 Anhänge

12.1 EQ-5D-5L Fragebogen (Beispiel)

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder 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 leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große 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 leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGE SCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

