

BEOBSACHTUNGSPLAN

Zielsetzung

Gegenstand dieser nicht-interventionellen Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit, der Verträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils von Epirubicin, in diesem Fall explizit des unter dem Handelsnamen axirubicin-e® vertriebenen Präparats, in der täglichen Praxis unter Routinebedingungen. Hierzu sollen alle Patienten, welche für die Therapie mit diesem Präparat gemäß der Fachinformation und entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien dieser nicht-interventionellen Studie geeignet sind, in die Studie eingebracht werden. Über die bereits im Rahmen der Fachinformation bekannten Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte hinaus werden folgende, besonders interessante Fragestellungen, die teilweise im Rahmen der Originalzulassungsstudien von Epirubicin nicht oder nicht vollständig beantwortet wurden, untersucht:

Welche Epirubicin-enthaltende Therapieregime werden heute qualitativ und quantitativ in der täglichen Routine eingesetzt?

In welchem Maße hat die Verabreichungsgeschwindigkeit von Epirubicin nach lokalem Standard Einfluss auf den Therapieerfolg und die kardiovaskuläre Toxizität, gemessen mittels EKG und Herzecho (LEFV)?

In welchem Maße werden Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG) oder hohem Lebensalter (> 70) stärker durch die Therapie belastet als Patientinnen mit geringerem Lebensalter und besserem Allgemeinzustand?

In welchem qualitativen und quantitativen Maße treten bekannte oder nicht bekannte Nebenwirkungen auf?

Wie wirken sich antiemetische und supportive Begleitmedikationen auf die Tolerabilität der Therapie und das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen aus?

Das Studiendesign in Form einer nicht interventionellen Studie zur Beantwortung der oben dargestellten Fragestellungen wird insbesondere deshalb gewählt, um diese Fragen mit einer Relevanz für den klinischen Alltag beantworten zu können. Deshalb werden neben dem durch die Arzneimittelzulassung von Epirubicin vorgegebenen Rahmen möglichst wenige Beschränkungen bezüglich Dosis, Patientenklientel, Behandlungsregimen und Behandlungsintervallen gemacht, um eine möglichst gute Abbildung der Versorgungsrealität zu erhalten. Ein exakter Beobachtungsplan mit allen erfassten Parametern ist im Anhang beigefügt.

Allgemeine Hinweise

In dieser prospektiven nicht-interventionellen Studie werden keine Vorgaben zu Diagnostik, Therapiedurchführung und Verlaufsuntersuchung gemacht. Nicht-interventionelle Studien sollen das tatsächliche Therapievorgehen und dessen Ergebnisse widerspiegeln. Diese Studie wurde von axios Pharma GmbH gemäß § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband der gesetzlichen Kassen und dem BfArM angezeigt. Eine Liste der teilnehmenden Ärzte und Betriebsstätten wird dabei in regelmäßigen Abständen übermittelt und aktualisiert. Aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen dürfen Arzneimittel im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie nicht als Arzneimittelmuster zur Verfügung gestellt werden.

Zur Qualitätssicherung können Monitoringbesuche erfolgen, die Zentren werden hierbei zufällig und ohne Einfluss der axios Pharma GmbH ausgewählt. Diese nicht-interventionelle Studie wurde vor Ihrem Beginn einer Ethikkommission vorgelegt und positiv bewertet.

Patientenauswahl

Bei der Ihnen hier vorliegenden Studie AXINAB handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie (NIS). Dies bedeutet, dass im Rahmen des Projekts ausschließlich Patienten gemäß der Zulassung des Präparats (entsprechend der Fachinformation) eingebracht werden können. Es sollen hierbei insbesondere Daten über den individuellen Behandlungsverlauf gemäß Ihrem lokalen Standard erhoben werden. Im Dokumentationsbogen werden alle Parameter und Werte erfasst, die für eine spätere Auswertung unter den im Beobachtungsplan genannten Zielen relevant sein könnten. Werden Parameter im Rahmen der Praxisroutine nicht erfasst werden, so sollen diese nicht zusätzlich für die Studie erhoben werden, da eines der Hauptziele der Studie die Abbildung der unterschiedlichen lokalen Standards darstellt. Eine Studienteilnahme ist immer unabhängig von der jeweiligen Therapieentscheidung zu treffen. Der Patient darf erst nach Festlegung seiner Therapie in die Studie eingebracht werden, soweit die Zulassung des Präparats laut Fachinformation dies erlaubt.

Patientenauswahl

Die Patientin muss vor dem Einschluss in die nicht-interventionelle Studie eingehend durch einen für die Studie verantwortlichen Arzt (entsprechend zu benennen) über die Teilnahme aufgeklärt werden. Diese Tätigkeit kann nicht an nicht ärztliches Personal delegiert werden. Von der Patientin sind hierbei jeweils zwei Datenschutzerklärung und zwei Einwilligungserklärungen zu unterschreiben und eigenhändig zu datieren. Jeweils eine Version verbleibt beim Arzt und ist mindestens für 10 Jahre nach Studienende aufzubewahren, die andere ist an die Patientin auszuhändigen.

Nach dem Einschluss (Datum der Einwilligung) der Patientin ist umgehend (spätestens binnen 2 Wochen) ein entsprechendes Rekrutierungsfax in analoger oder digitaler Form an die entsprechend vermerkte Nummer des Datenmanagements zu senden. Binnen 2 Werktagen sollte eine Rückantwort des Faxes durch das jeweilige Datenmanagement per Fax eingehen, welches nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien den Einschluss bestätigt.

Sponsor der Studie ist die axios Pharma GmbH, Hauptstr.198, Bielefeld, das Datenmanagement, die studienspezifische Allgemeinkommunikation erfolgen durch Datafaber.

Patientenzahl und Beobachtungsdauer

Im Rahmen des Projekts AXINAB sollen insgesamt ca. 600 Patientinnen mit neu diagnostiziertem oder in Form eines Zweitkarzinoms manifestiertem lokal begrenztem Brustkrebs über einen Rekrutierungszeitraum von insgesamt 5 Jahren ab dem (FPI) 01.10.2014 beobachtet werden. Um dieses Rekrutierungsziel zu erreichen, soll die Studie in circa 40-50 niedergelassenen onkologischen Praxen sowie ausgewählten Klinikambulanzen durchgeführt werden. Die individuelle Beobachtungsdauer je Patient umfasst hierbei die gesamte adjuvante Chemotherapie, gefolgt von einer Nachbeobachtung in einem halbjährlichen Intervall über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren. Ein Einschluss des ersten Patienten ist hierbei frühestens nach Erteilung eines Ethikvotums für die Studie durch die zuständige Ethikkommission, nach Erhalt der Dokumentationsunterlagen sowie des durch den Sponsor gezeichneten Vertrags möglich.

Eine Publikation der Daten ist spätestens 1 Jahr nach Abschluss der Beobachtungsphase geplant. Die Dokumentation des Patienten ist für die gesamte Dauer der axirubicin-e[®]-Applikation geplant. Sollte der Patient die Behandlung mit axirubicin-e[®] beenden, so ist die Studie ebenfalls abzuschließen und die Gründe für den Therapieabbruch zu erfassen.

Dokumentation

Die Beobachtung wird prospektiv durchgeführt, daher dürfen die Patienten erst nach Einschluß in die Studie mit der Therapie beginnen. Alle Daten müssen strikt nach den vorhandenen Quelldaten (Akte, Laborbefunde o.ä.) erhoben werden und sollten im Fall einer Überprüfung durch einen zur Verschwiegenheit verpflichteten Monitor, welche bei ca. 5% der Patientenpopulation zu Zwecken der Qualitätssicherung erfolgen wird, anhand der verfügbaren Quelldaten nachvollziehbar sein. Wurde ein Parameter nicht erhoben, so ist dies im Sinne der Nichtintervention als unproblematisch anzusehen, der Parameter ist in einem solchen Fall als nicht durchgeführt/nicht bekannt anzugeben. Die Dokumentation sollte immer zeitnah (binnen 12 Wochen erfolgen), damit eventuelle Sicherheitsbedenken früh erkennbar sind und auf diese angemessen reagiert werden kann. Außerdem erhöht eine zeitnahe Dokumentation die Datenqualität erheblich und ermöglicht studienbegleitende Interimsanalysen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE, Definition siehe Anhang) sowie Schwangerschaften sind mittels der entsprechenden Formulare (siehe Anhang) aufgrund gesetzlicher Vorgaben binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden an die auf dem Formular vermerkte Nummer zu faxen. Eine Schwangerschaft ist auch bis zu 90 Tage nach Ausscheiden einer Patientin auf dem beschriebenen Weg zu melden.

Gliederung der Dokumentation

Die Dokumentation der Patientendaten soll in zeitlicher Anlehnung an den jeweiligen Applikationszeitpunkt von axirubicin-e® erfolgen. Weiterhin werden die Daten einmalig vor Beginn der Medikation sowie im Rahmen einer Abschlussuntersuchung erhoben. Eine retrospektive Datenerhebung ist nicht vorgesehen.

A. Patienten-Einschlussformular

Bitte senden Sie das Formblatt mit den Patienteneinschlusskriterien zeitnah nach Patienteneinschluss vom Prüfarzt mit aktuellem Datum datiert und unterschrieben, an die entsprechende Faxnummer, um den Patienten für die Studie zu registrieren.

B. Patientenanamnesebogen

Demographische Daten – Patientenummerierung, Geburtsdatum, Geschlecht sowie Größe, Körpergewicht und Karnofsky-Index bzw. ECOG.

Die Dokumentation muss dem Datenschutz entsprechen.

Die Namen der Patienten werden auf einem separaten Blatt vermerkt, welches sich in der Dokumentationsmappe befindet. Somit ist die Zuordnung zu einer bestimmten Patientenummer jederzeit sichergestellt. Diese Informationen verbleiben nach Abschluss der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie bei dem jeweiligen Prüfarzt.

Tumoranamnese - Angaben zur onkologischen Grunderkrankung, TNM-Staging und Grading

Diese Angaben sind eine wesentliche Basisinformation für die Bewertung der im Therapieverlauf gesammelten Daten und dienen der besseren Vergleichbarkeit von Patientendaten im Rahmen der Auswertung.

Relevante Vor- und Begleiterkrankungen

Erfassung aller relevanten Vor- und Begleiterkrankungen mit dem Ziel, einen Zusammenhang zwischen Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Therapietreue sowie Therapietreue und Therapieabbrüchen darzustellen.

Relevante Vor- und Begleitmedikation

Es ist Vor- oder Begleitmedikation aufzuführen, die nach Einschätzung des Arztes einen signifikanten Einfluss auf Verlauf, Behandlung und Prognose der Tumorerkrankung hat bzw. haben kann.

Vorbehandlung des betreffenden Karzinoms

Ziel dieses Abschnitts ist die systematische Erfassung der voran gegangenen Therapien bis hin zur aktuellen Therapie. Nur wenn alle relevanten Vortherapien systematisch erfasst werden, kann eine Einordnung der aktuellen Therapie in das Gesamttherapiekonzept vorgenommen werden. Ziel dieser Erfassung ist ein besseres Verständnis des Gesamtbehandlungsalgorithmus sowie der verwendeten Supportiv- und Antiemetesmedikation.

C. Dokumentationsbögen

Aktuelle Therapie

Erfassung des gesamten Behandlungsverlaufs mit axirubicin-e® sowie aller Kombinationspartner. Außerdem werden hier sämtliche Antiemetesetherapien sowie supportive Therapiemaßnahmen erfasst, um die Behandlungsrealität möglichst genau darzustellen und Rückschlüsse auf den Einfluss dieser Begleitmedikamente auf Compliance und Therapiedauer ziehen zu können. Darüber hinaus werden regelmäßig Laborparameter sowie der Gesamtstatus des Patienten erfasst, um unerwünschte hämatologische und nicht-hämatologische Arzneimittelnebenwirkungen umfassend zu erheben und auszuwerten.

D. Patientenabschlussbogen

Der Abschlussbogen dokumentiert das Therapieende des Patienten.

E. Follow Up 1

F. Follow Up 2

G. Follow Up 3

Hinweise zur Arzneimittelsicherheit

Definitionen

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gelten unerwünschte Ereignisse, die durch Arzneimittel verursacht oder mit verursacht werden (auch Verdachtsfälle). Sie stellen eine Reaktion dar, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Als schwerwiegend gelten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die

1 — tödlich verlaufen,

2 — lebensbedrohend sind (der Begriff „lebensbedrohend“ bezieht sich auf eine Nebenwirkung, die für den Patienten zum Zeitpunkt der Reaktion ein tödliches Risiko ausmacht bzw. hypothetisch zum Tode führen konnte, wenn sie sich zu einem höheren Schweregrad fortentwickelt und u. U. zu Komplikationen geführt hatte),

3 — eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen,

4 — zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen,

5 — eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellen oder

6 — medizinisch bedeutsam sind (dies sind solche Nebenwirkungen, die nicht sofort tödlich oder lebensbedrohlich sein oder zu einer stationären Behandlung führen müssen, aber den Patienten erheblich beeinträchtigen können; medizinisch bedeutsam sind Nebenwirkungen auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den in der Definition „schwerwiegende Nebenwirkung“ genannten Kriterien entspricht).

Hinweis

Der Schweregrad „schwerwiegend“ ist nicht mit der Intensität „schwer“ gleichzusetzen. Ein Ereignis kann „schwer“ (z. B. schwere/starke Schmerzen), jedoch nicht relevant im Sinne von „schwerwiegend“ sein. Die Bezeichnung „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, das die oben genannten Kriterien erfüllt, also z. B. lebensbedrohend ist oder eine stationäre Behandlung erforderlich macht.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUAW) sind sofort auf einem besonderen Formblatt (Berichtsbogen) zu melden!

Falls im Verlauf der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie unbekannte und/oder schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, ist axios Pharma GmbH sofort (spätestens innerhalb von 24 Stunden) per Telefax oder E-Mail zu benachrichtigen:

axios Pharma GmbH
Hauptstr. 198
33647 Bielefeld
T (0521) 98 83 50
F (0521) 98 83 518
E-Mail: info@axios-pharma.de
www.axios-pharma.de

Handhabung der Dokumentationsbögen

Das Verteilen und Einsammeln der Dokumentationsbögen erfolgt durch den zuständigen Außendienstmitarbeiter. Jeder Patientenbogen ist bis spätestens 3 Monate nach Abschluss der sechs-monatigen Therapiedokumentation vollständig ausgefüllt an den zuständigen Außendienstmitarbeiter zu übergeben, der diesen zur Auswertung an axios Pharma GmbH weiterleitet.

Auswertung

Die erhobenen Daten der in die Studie eingebrachten Patienten werden nach Ende der letzten Behandlung einer eingebrachten Patientin deskriptiv ausgewertet und insbesondere im Bezug auf die dargestellten Fragestellungen qualitativ und quantitativ analysiert. Der vorläufige Abschlussbericht ohne Berücksichtigung der Nachbeobachtung wird spätestens ein Jahr nach Ende der letzten Patientenbehandlung fertiggestellt. Der endgültige Bericht wird entsprechend nach Ende der mindestens 24 monatigen Nachbeobachtung der letzten Patientin erstellt und veröffentlicht. Die Option weiterer Folgeberichte bei einer nachträglichen Verlängerung der Nachbeobachtungsdauer, sowie die Analyse weiterer sich erst im Verlauf der Studie ergebender explanativer Fragestellungen besteht. Hierzu wird ein detaillierter Auswertungsplan erstellt, welcher auf Anfrage eingesehen werden kann.

Verantwortlichkeiten

Der Projektleiter ist verantwortlich für die organisatorische Planung der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten, der Beachtung rechtlicher, ethischer und formaler Aspekte, sowie für die Erstellung der Unterlagen und Durchführung der NIS. Der Projektleiter für die vorliegende Studie ist axios Pharma GmbH.

Zulassungsinhaber von axirubicin-e[®] ist:

axios Pharma GmbH
Hauptstr. 198
33647 Bielefeld
T (0521) 98 83 50
F (0521) 98 83 518
E-Mail: info@axios-pharma.de
www.axios-pharma.de