

Titel der Studie

EVERPRO: Evaluierung der Lebensqualität unter Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Afinitor®

Zielsetzung/Fragestellung

Nierenzellkarzinoms unter Alltagsbedingungen.
- Untersuchung der Höhe der zeitlichen Belastung durch Arzt- und Krankenhausbesuche
- Beurteilung der Lebensqualität in Abhängigkeit vom zeitlichen Aufwand der Patienten
- Erweiterung der Erkenntnisse über Therapiesequenzen in der routinemäßigen Versorgung des Nierenzellkarzinoms (Art und Dauer der Vortherapie und Art einer u.U. geplanten Folgetherapie)
- Abschätzung der Therapiedauer mit Afinitor®
- Vertiefung von Erkenntnissen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der routinemäßigen Anwendung von Afinitor®
- Abschätzung der Zeit bis zur Progression während Afinitor®-Therapie

Indikation

Nierenzellkarzinom (fortgeschritten)

Wirkstoff

Everolimus

Marke/Handelsname

Afinitor®

Anzahl der vorgesehenen Studienzentren/Praxen in Deutschland

150

Angestrebte Fallzahl beteiligter Patienten

350

Beginn der Studie

09.07.2012

Geplante Dauer der Studie

36 Monate

Studiennummer

CRAD001LDE51

Studienleiter

Professor Dr. Lothar Bergmann
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität
Medizinische Klinik III
Tumorzentrum Rhein-Main

Dr. Anja Rogler
Junior Medical Advisor
Novartis Pharma GmbH
Roonstr. 25
90429 Nürnberg

Deutschland

anja.rogler@novartis.com

Telefon: 0911/273-13615

Telefax: 0911/273-17615

Unternehmen

Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25

90429 Nürnberg

Deutschland

Stand der Information

14.07.2017

Status der Studie

Studie beendet

Zusammenfassung der Ergebnisse

Methodologie

Es handelte sich um eine prospektive, multizentrische, eingruppige nicht-interventionelle Studie (NIS) entsprechend §4 Abs. 23 Satz 3 Arzneimittelgesetz.

Die Studie wurde vom 09. Juli 2012 (Datum der Einverständniserklärung des ersten Patienten) bis 25. Oktober 2016 (letzte Dokumentation) an 75 dokumentierenden Zentren in Deutschland durchgeführt.

Analysierte Anzahl der Patienten

Sicherheitsanalysen) umfasste 202 Patienten.

Definition der Populationen:

- Gesamtpopulation: Alle Patienten, für die eine Baseline-Visite dokumentiert wurde.
- Analysepopulation: Alle Patienten, die die Teilnahme Kriterien erfüllten, mind. eine Gabe Everolimus erhielten und für die mindestens eine weitere Information nach Baseline verfügbar war.

Insgesamt wurden 209 Patienten in 75 Studienzentren in Deutschland dokumentiert. 202 Patienten wurden in der Analysepopulation ausgewertet:

- Alle Patienten wurden prospektiv beobachtet, beginnend mit Beginn der Everolimus-Therapie bis zum Ende der Everolimus-Therapie oder zum Ende der Studie als Ganzes. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,41 Monate (95% CI, 5,69 - 8,05 Monate). Für 16 Patienten war die Weiterführung der Everolimus-Therapie zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes geplant.
- Das mediane Alter in der Analysenpopulation betrug 70,7 Jahre (Spanne: 22,6 - 87,5 Jahre), 75,7% von 202 Patienten waren Männer. Der mediane Karnofsky Performance Status zum Studienbeginn betrug 80% (Spanne: 50-100%). Relevante Begleiterkrankungen wurden für ca. 76% der Patienten berichtet.
- Die meisten Patienten hatten ein klarzelliges Karzinom (81,2%), das Nierenkarzinom befand sich bei den meisten Patienten in der linken oder rechten Niere (55,4% bzw. 44,1%), bei 0,5% der Patienten waren beide Nieren betroffen.
- Der Großteil der Patienten hatte kein Lokalrezidiv (81,7%), jedoch waren alle Patienten zum Eintritt in die Studie im metastasierten Stadium. 64,4% der Patienten der Auswertungspopulation wiesen zu Beginn der Beobachtung Lungenmetastasen auf, bei 27,7% der Patienten war das Skelettsystem betroffen und 24,3% hatten Metastasen der regionären Lymphknoten.
- Die meisten Patienten hatten eine frühere Operation (91,6%), hauptsächlich eine Nephrektomie (84,7%). Alle Patienten hatten genau eine Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente

Diagnose und Einschlußkriterium

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der NIS
- Männlicher Patient oder weibliche Patientin; Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie
- Vorherige Entscheidung für eine Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Everolimus (klarzellige und nicht-klarzellige Histologie)
- Vorherige Therapie mit genau einem (=1) VEGFr-TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib o.ä.) oder mit einem (=1) anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab+INF α)

Wirkliche Dauer der Studie

Die Gesamtstudiendauer betrug 4,3 Jahre (51 Monate).

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen**Die Haupt-Wirksamkeitsparameter waren:**

- Therapiedauer mit Everolimus
- Zeit bis zur Progression (Time to progression, TTP), definiert als die Zeit zwischen der Baseline und Progression.

Sicherheit

Ein „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (z.B. ein anomaler Laborbefund), Symptom oder jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Everolimus, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit Everolimus vermutet worden ist. Medizinische Zustände oder Erkrankungen, die vor der Erstanwendung von Everolimus in dieser Studie bereits bestanden, wurden nur dann als "unerwünschtes Ereignis" betrachtet, wenn sie sich nach Anwendungsbeginn von Everolimus verschlechtert haben. Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse waren nach Art des Ereignisses, erstem Auftreten, Dauer und Intensität im elektronischen Case Report Form (eCRF) zu dokumentieren. Ferner war zu dokumentieren, ob und ggf. mit welchem Medikament ein Zusammenhang gesehen wurde. Über die eingeleiteten Gegenmaßnahmen und den Ausgang des Ereignisses war ebenfalls zu berichten.

Grundsätzlich wurde zwischen nicht schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als alle Ereignisse, die

- tödlich waren,
- lebensbedrohlich waren
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machten,
- zu Arbeitsunfähigkeit, bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatten,
- medizinisch bedeutsam waren, d.h. den Patienten erheblich beeinträchtigten, aber keines der vorgenannten Kriterien erfüllten. Medizinisch bedeutsam waren Ereignisse auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den o.g. Kriterien entspricht.

Stationäre Behandlungen wurden nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:

- Krankenhausaufenthalte, die bereits vor der Aufnahme in die nicht-interventionelle Studie geplant wurden
- elektive Krankenhausaufnahmen zur Behandlung vorbestehender Leiden, die nicht im Zusammenhang mit der in der nicht-interventionellen Studie untersuchten Erkrankung oder der Studien-Medikation standen
- ambulante Krankenhausbehandlungen, die nicht zu einer Einweisung führten (in diesem Zusammenhang war jedoch zu überprüfen, ob eines der anderen Kriterien vorlag, z.B. wenn es sich um ein lebensbedrohliches Ereignis handelt)
- Krankenhausbehandlungen, die Teil der normalen Behandlung oder Überwachung der in der nicht-interventionellen Studie untersuchten Erkrankung waren und nicht durch eine Verschlechterung der Erkrankung bedingt waren

der Therapie mit Everolimus vermutet wurde oder wenn infolge der Tumorprogression formale Kriterien wie oben genannt erfüllt wurden. Die Beurteilung, ob es sich um ein SUE handelte, war nur davon abhängig, ob eines der oben erwähnten formalen Kriterien vorlag und unabhängig von der Beurteilung der Frage, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Medikaments und dem Auftreten des SUE vermutet wurde.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren zusätzlich zum Eintrag im Patientenbeobachtungsbogen auf dem Meldebogen „Bericht über unerwünschte Ereignisse“ vollständig zu dokumentieren und zusammen mit Kopien des Dokumentationsbogens innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden per Fax an Abteilung Arzneimittelsicherheit der Novartis Pharma GmbH zu senden. Für den Fall, dass die Informationen zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis vorläufigen Charakter hatten, waren sie sobald wie möglich zu vervollständigen.

Methoden

Einschluss des letzten Patienten. Nach der Eingangsuntersuchung wurden Verlaufsdocumentationen durch den behandelnden Arzt in einem Intervall entsprechend der Routineversorgung angestrebt, z.B. 1 Monat, 2, 4, 6, 8 Monate usw. nach Beginn der Behandlung mit Everolimus. Das Ende der Behandlung mit Everolimus wurde unabhängig vom angestrebten Intervall dokumentiert, wenn die Therapie vor der nächsten Verlaufskontrolle beendet wurde. Die Ursache des Therapieendes sowie die anschließend geplante Therapie wurden somit zeitnah erfasst.

Auswertungsparameter:

- Evaluierung der Lebensqualität (NCCN-FACT FKS1-19 Fragebogen und Fragebogen zur Erfassung von Wegen und Behandlungszeiten)
- Analyse von Therapiesequenzen (Therapien vor Everolimus und geplante Therapien nach Everolimus)
- Entscheidungskriterien für Beendigung der Therapie mit Everolimus
- Therapiedauer mit Everolimus
- TTP (Zeit bis zur erneuten Krankheitsprogression)
- Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie mit Everolimus (unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Dosierung von Everolimus:

Die NIS wurde unter Anwendung epidemiologischer Methoden unter primärem Einsatz deskriptiver statistischer Verfahren analysiert. Die Evaluation der Häufigkeit und des Profils der während der Beobachtungsperiode aufgetretenen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse und (schwerwiegenden) unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgte auf der Basis von MedDRA V17.0 oder höher.

Ethische Anforderung und Regularien:

Die NIS wurde im Einklang mit § 4 Absatz 23 Satz 3, § 67 Absatz 6 und § 63 b des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), der Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, der Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council, der Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), insbesondere Module VI und VIII, dem FSA-Kodex (vom 07.05. 2008, BAnz., Nr. 68, S. 1636) und entsprechend der gemeinsamen Empfehlungen von Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Fassung vom 07.07.2010) sowie den VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von Nichtinterventionellen Studien vom 27.03.2012 durchgeführt:

- Vor Beginn der Studie wurde die für den ärztlichen Leiter der NIS zuständige, nach Landesrecht gebildete Ethikkommission beratend hinzugezogen.
- Jeder Patient wurde vor Aufnahme in die NIS vom behandelnden Arzt schriftlich über die Ziele sowie Art und Umfang der Dokumentation aufgeklärt. Dem Patienten wurde eine schriftliche Patienteninformation zu Datenschutz und Einsichtnahme in seine Patientenakte sowie eine Einwilligungserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Die schriftliche Einwilligung war Voraussetzung für den Einschluss des Patienten in diese NIS. Die Behandlung der persönlichen Daten im Rahmen des Abgleichs der erhobenen Daten mit der Patientenakte (SDV) unterlagen der EU-Richtlinie 95/46/EC sowie den nationalen Bestimmungen zum Datenschutz.
- Die nicht-interventionelle Studie wurde vor Beginn dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen entsprechend § 67, Abs. 6 AMG angezeigt.

Ergebnisse zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Die mediane Therapiedauer betrug 19,1 Wochen (95% CI, 16,4 - 23,0 Wochen) für die Analysenpopulation.
Die mediane TTP betrug 26,0 Wochen (95% CI, 23,3 - 32,6 Wochen).

Subgruppen-Analysen:

Alle Wirksamkeitsauswertungen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: MSKCC-Status bei Erstlinientherapie (gut vs. intermediär vs. schlecht), Tumoransprechen auf Erstlinientherapie (complete + partial response vs. stable disease vs. progressive disease), Dauer der Erstlinientherapie (<3 vs. ≥3 Monate, <6 vs. ≥6 Monate, <9 vs. ≥9 Monate) und Tumorhistologie (klarzellig vs. nicht-klarzellig). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen bezüglich der Wirksamkeitsparameter festgestellt werden oder die jeweiligen Gruppengrößen waren zu klein / enthielten zu viele Zensurierungen, um eine valide Interpretation der Daten zuzulassen.

Ergebnisse zur Sicherheit

- Die Startdosis betrug 10 mg/Tag in 174 von 202 Patienten; 1 Patient erhielt zu Beginn 2,5mg/Tag und 27 Patienten wurden initial mit 5mg täglich behandelt. Die mittlere Dosisintensität betrug 78,8±23,9% (Spanne: 7,9-100%, Median: 89,4%).
- Therapieunterbrechungen wurden für 45,5% der Patienten dokumentiert (mediane Dauer der Unterbrechung 29 Tage).
- Dosisanpassungen wurden für 60 von 202 Patienten (29,7%) dokumentiert. Die häufigsten Gründe für Dosismodifikationen waren unerwünschte Ereignisse (14,4% von 202 Patienten) und Prüfarztentscheidung (7,4%).
- Für 190 von 202 Patienten wurde der Therapieabschluss dokumentiert. Der häufigste Grund für die Beendigung der Everolimus-Therapie war Progression der Krebserkrankung (55,0% von 202 Patienten).
- Für 103 Patienten war nach Abschluss der Everolimus-Behandlung eine Folgetherapie geplant (64,4% der bei Beobachtungsende noch lebenden Patienten). Axitinib war als Drittlinientherapie für 44 Patienten geplant, Pazopanib und

- Ergebnisse / Ergebnismonteprem:**
- Insgesamt bestätigten die Studiendaten das bekannte Sicherheitsprofil von Everolimus (Auswertungspopulation, n=202):
- Insgesamt traten im Studienverlauf bei 167 Patienten (82,7%) 804 unerwünschte Ereignisse (UEs) auf.
 - Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (% Patienten; Tumor-bezogene Ereignisse nicht aufgeführt) waren (>6%): Dyspnoe (16,3%), Fatigue (14,4%), Anämie (13,9%), Diarrhoe (9,9%), periphere Ödeme (9,4%), Übelkeit (9,4%), Husten (8,9%), Stomatitis (8,9%), Hautausschlag (7,9%), verminderter Appetit (7,4%), Verschlechterung des Allgemeinzustandes (6,9%), Rückenschmerzen (6,9%), Nasenbluten (6,4%) und Pleuraerguss (6,4%). Eine Pneumonitis trat bei 5,4% der Patienten auf.
 - Die Rate von Patienten mit milder und moderater Ausprägung der UEs (CTCAE Grad 1/2) betrug 69,8%; 35,1% der Patienten hatten UEs vom CTCAE Grad 3 oder 4. Die Rate von Patienten mit schwerwiegenden UEs betrug 58,4%.
 - 34,2% von 202 Patienten hatten mind. ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Bei 14,4% wurde ein Kausalzusammenhang zu Everolimus für das zum Therapieabbruch führende UE angenommen.
 - Die häufigsten schwerwiegenden UEs (% Patienten; Tumor-bezogene Ereignisse nicht aufgeführt) waren (>4%): Dyspnoe (8,4%), Anämie (7,9%), Pneumonie (5,4%), Pneumonitis (5,0%), Pleuraerguss (4,5%) und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (4,5%).
 - Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren (≥1% der Patienten): Pneumonie (3,5%), Nierenversagen (2%), Lungeninfektion (1,5%), Herzversagen (1,5%), akutes Nierenversagen (1%).
 - Es wurden keinerlei Expositionen in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit im Studienverlauf berichtet.
 - 20,8% der Patienten der Sicherheitspopulation verstarben (n=42). Potenziell mit der Studientherapie zusammenhängende Ereignisse wurden bei 7 dieser Patienten beobachtet; jedoch war die Todesursache bei 2 Patienten unbekannt und bei einem Patienten wurde eine Tumor-bezogene Todesursache dokumentiert. Berichtete Todesursachen

- 67,8% der theoretisch auszugebenden Fragebögen wurden ausgefüllt und waren auswertbar. Im Mittel fehlten 4,7±9,4% der Angaben in den Fragebögen.

1) NCCN FACT FKSI-19 Fragebogen (maximal möglicher Score = 76, je höher der Score, desto höher die Lebensqualität, s. Abbildung 1): Der mediane Score betrug 52,0 zu Beginn der Behandlung (n=179 Patienten mit auswertbaren Fragebögen), zu Monat 10 betrug er 58,0 (n=27) und zum Beobachtungsende 55,0 (n=34, das Beobachtungsende kann nicht chronologisch eingeordnet werden). Der Gesamtscore sowie alle 4 Subskalen blieben während der Beobachtungsdauer stabil und zeigten zu späteren Beobachtungszeitpunkten (ab Monat 10) einen leicht steigenden Trend. Allerdings nahm die Anzahl der auswertbaren Fragebögen im Beobachtungsverlauf deutlich ab.

2) Fragebogen zu Wegen und Behandlungszeiten:

- 72,3% (von 202 Patienten) gaben mind. 1 Arztbesuch während des Beobachtungszeitraums an. Am häufigsten wurde dabei der Hausarzt aufgesucht (64,4% von 202 Patienten), gefolgt vom Radiologen (55,0%). Über den Beobachtungszeitraum nahm die Anzahl der Arztbesuche ab. 59,4% der Patienten gaben an, einen Hausbesuch erhalten zu haben. 34,2% der Patienten berichteten, darüber hinaus mindestens einen anderen Arztkontakt gehabt zu haben (z.B. telefonisch).
- 45,5% der Patienten wurden während der gesamten Beobachtungszeit mind. einmal ambulant oder stationär in einem Krankenhaus behandelt. Am häufigsten wurde die Radiologie aufgesucht (27,7% von 202 Patienten).
- Insgesamt war die Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem medianen Zeitaufwand von 20 Stunden pro Patient verbunden. Die mediane Anzahl an Arztbesuchen pro Patient betrug 11 Besuche über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die mediane Anzahl an ambulanten und stationären Krankenhausaufenthalten betrug 1,0 pro Patient.
- Die Einschränkungen im Alltag, im sozialen Leben und der Berufstätigkeit wurde von den meisten Patienten mit "überhaupt nicht" bis "mäßig" eingeschätzt (s. Abbildung 2). Die zeitliche Belastung durch den Therapieaufwand wurde ebenfalls vom Großteil der Patienten als maximal "mäßig" eingeschätzt (>50% der Patienten gaben an, überhaupt keine, wenige oder mäßige Belastung zu empfinden).
- Insbesondere zu späteren Beobachtungszeitpunkten nahm die Anzahl der auswertbaren Fragebögen stark ab. Dies

Schlussfolgerungen

dokumentiert bzw. für die Drittlinie geplant) spiegelt die zum Zeitpunkt der Durchführung der NIS verfügbaren Therapieoptionen und Behandlungsstandards wider.

- Die in der EVERPRO NIS erhobenen Daten bezüglich Therapiedauer mit Everolimus und Wirksamkeit in der Alltagssituation sind konsistent mit bereits in vorausgegangenen Studien erhobenen Daten zu Everolimus in der Zweitlinie.
- Das beobachtete Toxizitätsprofil entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von Everolimus und ist im Einklang mit der Afinitor® Fachinformation. Everolimus ist eine wirksame und sichere Therapieoption für die Zweitlinienbehandlung im Anschluss an eine gegen VEGF(R) gerichtete Therapie.
- Die relativ hohe Lebensqualität (gemäß FKSI-19 Gesamtscore) blieb unter Everolimus-Therapie stabil. Der Großteil der Patienten gab an, keine, geringe oder mäßige mit der Therapie assoziierte Einschränkungen zu empfinden.

Tabelle 1

	Therapiedauer	TTP	PFS
Patienten gesamt	202	202	202
Zensiert	30 (14,9%)	80 (39,6%)	55 (27,2%)
Nicht zensiert	172 (85,1%)	122 (60,4%)	147 (72,8%)
Dauer in Wochen [Monate]			
Median	19,14 [4,8]	26,00 [6,5]	24,86 [6,2]
95% KI	16,43 – 23,00	23,29 – 32,57	21,00 – 30,86
Oberes Quartil	9,86	15,57	14,86
Unteres Quartil	37,57	66	53

Abbildung 1

FKSI-19 Gesamtscore (max. 76)

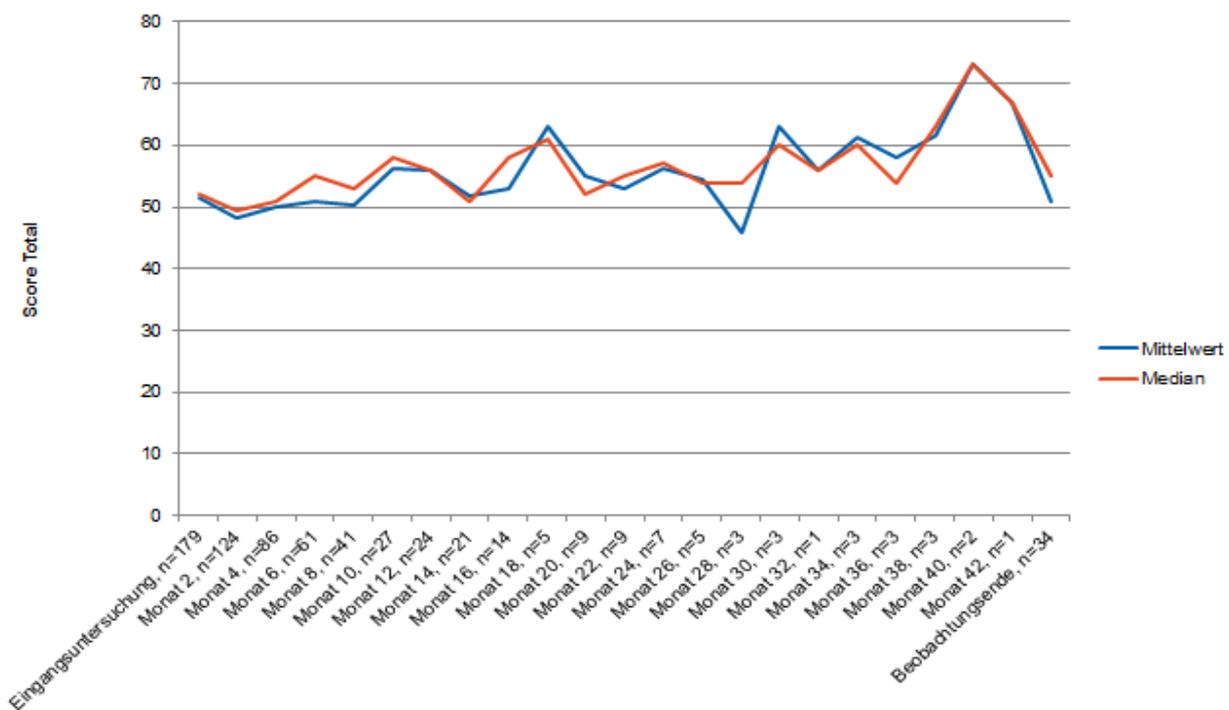


Abbildung 2

Einschränkungen des gewohnten Tagesablaufs

% Patienten bezogen auf Patienten mit entsprechenden Angaben im Fragebogen

