

---

## Beobachtungsplan

### Anwendungsbeobachtung **BERINERT®** bei akutem Schub eines hereditären Angioödems

**Studien-Code:**  
**Berinert-AWB 2009**

**Internationale Study ID:**  
**CE1145\_5001**

Eigentum von CSL Behring  
Vertraulich

Darf nicht veröffentlicht werden ohne schriftliche Zustimmung von CSL Behring

---

## 1 EINLEITUNG

Das hereditäre Angioödem (HAE), eine Sonderform des Quincke-Ödems, ist eine seltene, bei nicht-Erkennen mit hoher Letalität belastete Erkrankung. Sie tritt in der Bevölkerung mit einer geschätzten Häufigkeit von 1/30.000 bis 1/50.000 auf und wird verursacht durch einen quantitativen oder qualitativen Mangel des Proteins C1-Esterase-Inhibitor (C1-Inhibitor, C1-INH), dem wichtigsten Kontrollprotein des Komplementsystems. Mit Berinert® steht dieses Protein als hochgereinigtes, humanes Plasmaprotein-Konzentrat zur Verfügung, wodurch eine gezielte physiologische Substitutionstherapie bei der akuten Attacke möglich ist.

Charakteristisch für das HAE sind umschriebene selbstlimitierende Ödeme, die unbehandelt meist über mehrere Tage anhalten. Prinzipiell kann jede Körperregion betroffen sein (z.B. entstellende Schwellungen im Gesicht oder Schwellungen der Schleimhäute im Magen-Darm-Trakt mit tagelangen Schmerzattacken). Sehr gefährlich sind Larynxödeme, die bei Nicht-Erkennen der Erkrankungsursache und ohne unverzügliche gezielte Therapie oft tödlich enden.

Die Substitution des bestehenden C1-INH-Mangels ist als *kausale* Therapie anzusehen. Dabei wurden bis Juni 2008 zur Behandlung einer akuten HAE-Attacke 500-1.000 I.E. Berinert® empfohlen, bei Bedarf eine weitere Gabe von 500 bis 1.000 I.E. Diese Empfehlung

basierte auf empirischen Daten; Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien lagen nicht vor. Im Jahr 2009 wurden erstmals Ergebnisse einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie publiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körperrgewichtsbasierten Dosierungen untersuchte (I.M.P.A.C.T.1, Craig et al. 2009). Die Ergebnisse führten zu einer Änderung der bisherigen Dosierungsempfehlung. In der nachfolgenden offenen *Extension Study* I.M.P.A.C.T.2 wurden die Ergebnisse der I.M.P.A.C.T.1-Studie bestätigt (Craig et al. 2011).

In der I.M.P.A.C.T.1-Studie (International **M**ulticenter **P**rospective **A**ngioedema **C**1-Inhibitor **T**rial) wurde Berinert® in einem doppelblinden Design zur Behandlung von moderaten bis schweren Bauch- und Gesichtsattacken geprüft. Die Zeitspanne zwischen Verabreichung des Präparates und Einsetzen der Besserung betrug bei Patienten mit einer Dosierung von 20 I.E. C1-INH pro kg Körpergewicht im Median 30 Minuten, verglichen mit mehr als 1,5 Stunden bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Dieser Unterschied war hoch signifikant ( $p=0.001$ ). Desgleichen war bei dieser Dosierung (20 I.E./kg KG) die Zeitspanne bis zum vollständigen Abklingen aller HAE-Symptome signifikant kürzer als unter Placebo ( $p=0.024$ ). Demgegenüber konnte mit einer Dosierung von nur 10 I.E. C1-INH pro kg Körpergewicht keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse führten zu einer Änderung der Dosierungsempfehlung für Berinert®, die im Juni 2008 wirksam wurde. Zur Behandlung einer akuten HAE-Attacke wird nunmehr eine Dosierung von 20 I.E. C1-INH pro kg Körpergewicht empfohlen (z. B. 1.500 I.E. bei einem 75 kg schweren Patienten).

## 2 ZIEL DER ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

Die vorliegende AWB dient dazu, die Umsetzung der körperrgewichtsbasierten Dosierungsempfehlung unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung (*real life situation*) zu erfassen. Außerdem sollen Daten zur Anwendung der Volumen-reduzierten Formulierung Berinert® 1.500 I.E. erhoben werden, die im Dezember 2014 von der Bundesoberbehörde zugelassen wurde und die die Anwendung von Berinert® vereinfacht, indem die benötigte Zeit für die Vorbereitung und die Verabreichung der Infusion um mehr als die Hälfte reduziert wird. Dabei soll auch untersucht werden, ob es diesbezügliche Unterschiede gibt zwischen Patienten, die bereits vor Beginn der Anwendungsbeobachtung Berinert® erhielten, und solchen, die neu auf Berinert® eingestellt werden. Des Weiteren werden Daten zur Wirksamkeit (z. B. Zeit bis zum Beginn der Rückbildung der HAE-Symptome) und zur Verträglichkeit erhoben.

## 3 STUDIENDESIGN, AUSWAHL DER PATIENTEN

Dies ist eine multizentrische nicht-interventionelle Prüfung im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 des Arzneimittelgesetzes ohne spezifische Vorgaben zur Indikation oder Anwendung. Die Indikationen der Fachinformation sind zu beachten. Es sollen 100 Patienten eingeschlossen werden, die insbesondere in Bezug auf die Zeitspanne von der Verabreichung von Berinert® bis zum Beginn der Rückläufigkeit der Symptome, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit beobachtet werden. Es wird die Teilnahme von mindestens 15 Zentren erwartet. Die vorgesehene Laufzeit der Studie ist bis zum 31. Dezember 2017.

Ein(e) Patient(in) kann in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen werden, wenn der Arzt/die Ärztin Berinert® als den zu verabreichenden C1-Esterase-Inhibitor ausgewählt hat.

Der Beobachtungsplan macht keine Vorgaben zur medikamentösen oder sonstigen Behandlung der Patienten. Es erfolgt lediglich eine Dokumentation der durchgeführten Diagnostik und Therapie.

### 3.1 Identifizierung der eingeschlossenen Patienten

Die Erhebungsmappen werden durchgehend nummeriert. Die Zuordnung zu einem Zentrum erfolgt über den Studienvertrag, der Bestandteil der Mappe ist. Die Patienten müssen während der ganzen Studiendauer im Studienzentrum, jedoch nicht beim Sponsor, identifizierbar sein (pseudonymisierte Daten).

### 3.2 Ausschlusskriterien

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise der Fachinformation sind zu beachten. Weitere Ausschlusskriterien gibt es nicht.

### 3.3 Begleitmedikation

Um erwünschte und unerwünschte Wirkungen der Berinert®-Gabe richtig beurteilen zu können, müssen alle begleitend gegebenen Medikamente ab dem ersten Tag der Therapie mit Berinert® mit Produktnamen, Stärke und Dosierung in den entsprechenden Feldern des Dokumentationsbogens (CRF) notiert werden.

## 4 METHODEN UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Alle medizinischen Maßnahmen werden vom Arzt/der Ärztin entsprechend seiner/ihrer klinischen Erfahrung in Übereinstimmung mit bestehenden Leitlinien und Richtlinien angeordnet.

In einem CRF können für einen Patienten bis zu 10 Berinert®-Anwendungen dokumentiert werden. Ergänzend ist die Dokumentation eines Besuches nach der letzten Anwendung von Berinert® im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung wünschenswert, um die Dokumentation möglicher Nebenwirkungen zu gewährleisten, die erst danach aufgetreten sind.

Mit seiner Unterschrift unter dem Studienvertrag bestätigt der/die Untersucher/in, dass er/sie eine Liste führen wird, mit deren Hilfe die Patienten der Studie zurückverfolgbar sind (Patienten-Identifikations-Liste), falls dies später zur Auswertung der Studie notwendig sein sollte.

### 4.1 Labordiagnostik

Wenn Messwerte aus den zurückliegenden drei Monaten zum Zeitpunkt der Aufnahmevisite vorliegen, sollen die Laborparameter im entsprechenden Abschnitt des CRF dokumentiert werden. Da dies eine nicht-interventionelle Prüfung ist, werden keine Vorgaben zur Diagnostik gemacht.

### 4.2 Durchführung der Studie

#### 4.2.1 Dokumentation bei Einschluss

- √ Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- √ Diagnose für die Therapie mit C1-Esterase-Inhibitor

- √ Angaben zur Anamnese
- √ Angaben zur bisherigen Therapie des hereditären Angioödems
- √ Angaben zu Begleitmedikationen und zu Begleiterkrankungen

#### **4.2.2 Erste bis zehnte Behandlung mit Berinert®**

- √ Angabe zum Behandlungsmodus (ambulant/stationär)
- √ Angaben zur akuten Attacke (Datum, Uhrzeit, Symptomatik, Intensität und Dauer der Symptome bis Therapiebeginn)
- √ Angaben zu möglichen Auslösern einer Attacke
- √ Angaben zur Therapie mit Berinert®
- √ Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen während oder nach der Berinert®-Applikation
- √ Angaben zu Begleitmedikationen und Begleiterkrankungen

#### **4.2.3 Besuch nach der letzten Behandlung**

- √ Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Berinert®-Behandlung
- √ Bestätigung der Korrektheit der Angaben

## **5 MAßNAHMEN ZUR QUALITÄTSSICHERUNG**

Der gesamte Ablauf der Anwendungsbeobachtung und die übermittelten Dokumentationen werden laufend von einem neutralen Auftragsinstitut (INPADS GmbH) nach einer institutsinternen Standard Operating Procedure überwacht.

Mit Hilfe von EDV-Programmen werden die erfassten Daten auf Plausibilität und Vollständigkeit der Zielparameter kontrolliert, ggf. beanstandet und zur Korrektur zurückgereicht. Gleichzeitig erfolgt eine Kontaktaufnahme bei den teilnehmenden Ärzten, falls unerwünschte Arzneimittelwirkungen unzureichend dokumentiert wurden.

## **6 STATISTIK**

Die Datenerfassung wird studienbegleitend durch Einscannen erfolgen. Auftretende Freitexte werden von Hand nacherfasst.

In die Auswertung werden alle eingeschlossenen Patienten eingehen (Intention to treat-Analyse). Sollten Patienten in nicht-zugelassenen Indikationen eingeschlossen sein, wird eine weitere Analyse nach „In-Label“- und „Off-Label“- Anwendungen vorgenommen. Bei der Auswertung wird ggf. nach weiteren Subgruppen stratifiziert, um dokumentierte unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen besser einordnen und beurteilen zu können. Von besonderem Interesse sind dabei die Unterschiede zwischen Patienten mit UAW und Patienten ohne UAW bezüglich der Dosierung.

Alle Beobachtungen betreffend die Sicherheit und Verträglichkeit werden analysiert nach der klinischen Beschreibung, der durchgeführten Maßnahme, der Häufigkeit, der Schwere, der Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs und des Ausgangs sowie nach ihrer Korrelation mit der Dosis. Nebenwirkungen (adverse drug reactions) werden kodiert nach MedDRA und gruppiert nach PT (Preferred Term) und SOC (System Organ Class).

Alle dokumentierten Daten werden nach Abschluss des Projektes statistisch deskriptiv ausgewertet. Eine Zwischenauswertung zur Verlaufskontrolle der Anwendungsbeobachtung kann ausgeführt werden.

Für kontinuierliche Variablen (Größe, Alter, Zeitspannen, etc.) werden die statistischen Kennwerte (n, Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Median, Interquartilabstand, Perzentilen) tabellarisch aufgeführt.

## **7 UMGANG MIT UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN**

Sämtliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Gabe von Berinert® werden auf dem Formblatt "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkung" von CSL Behring festgehalten. Auf dem Formblatt wird die Mappennummer vermerkt (nicht die Initialen oder das Geburtsdatum), damit der Arzt den Bericht dem Patienten jederzeit zuordnen kann und die Pseudonymisierung trotzdem gewährleistet ist. Der Bericht wird im Fall einer schwerwiegenden UAW innerhalb von zwei Arbeitstagen und im Fall einer nicht schwerwiegenden UAW innerhalb von fünf Arbeitstagen an die auf dem Meldebogen angegebene Nummer gefaxt (Faxnummer: 06421-39 4775). Das Original des Berichts verbleibt in der Mappe.

Bei speziellen UAW kann CSL Behring im Rahmen ihrer Verpflichtungen als Zulassungsinhaberin zusätzliche Angaben erheben (z.B. mittels Pharmacovigilance-Fragebogen).

## **8 SCHWANGERSCHAFT**

Besteht während der Teilnahme an dieser Anwendungsbeobachtung eine Schwangerschaft, ist der beiliegende "Bericht über Arzneimittelexposition vor/während der Schwangerschaft" auszufüllen und an die auf dem Berichtsformular angegebene Nummer zu faxen (Faxnummer: 06421-39 4775). Dies gilt unabhängig davon, ob die Schwangerschaft vor oder während der Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung eingetreten ist. Der "Bericht über Arzneimittelexposition vor/während der Schwangerschaft" ist auch dann auszufüllen, wenn die Schwangerschaft in einem Zeitraum nach der letzten Berinert®-Gabe eingetreten ist, innerhalb dessen noch von einer Wirkung des Präparates ausgegangen werden muss.

Endet die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung vor dem Ende der Schwangerschaft, dann ist nach Ende der Schwangerschaft eine Nacherhebung der noch fehlenden Informationen vorzunehmen, insbesondere derjenigen in Modul 4 des Berichtsformulars (Schwangerschaftsverlauf und -ausgang). Die zusätzlichen Informationen sind an die auf dem Berichtsformular angegebene Nummer zu faxen (Faxnummer: 06421-39 4775).

Tritt eine durch Berinert® verursachte unerwünschte Arzneimittelwirkung ein, die die Schwangere und/oder das ungeborene Kind betrifft, dann ist zusätzlich zum "Bericht über Arzneimittelexposition vor/während der Schwangerschaft" ein "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkung" auszufüllen und innerhalb von 2 Arbeitstagen an die auf dem Berichtsformular angegebene Nummer zu faxen (Faxnummer: 06421-39 4775).

## **9 REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN**

### **9.1 Patienten-Information und -Einwilligung**

Patienten sollen darüber informiert werden, dass ihre Behandlungsdaten pseudonymisiert in einer Datensammlung erfasst werden. Die schriftliche Einholung der Einwilligung des Patienten ist erwünscht.

## 9.2 Anzeigepflichten

Die Durchführung dieser Studie wird den Behörden entsprechend den aktuellen deutschen Richtlinien (§ 67 AMG) angezeigt. Dies umfasst auch monatlich aktualisierte Meldungen der teilnehmenden Ärzte.

## 9.3 Ethikkommission

Die Anwendungsbeobachtung wurde einer unabhängigen und interdisziplinär besetzten sowie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte registrierten Ethikkommission vorgelegt.

## 10 ABSCHLUSSBERICHT; PUBLIKATIONEN

Nach Abschluss der statistischen Auswertung wird CSL Behring einen Abschlussbericht der Studie erstellen.

Mit der Unterschrift unter dem Studienvertrag stimmen die teilnehmenden Ärzte zu, dass CSL Behring die Studienergebnisse publizieren und verwerten darf.

## 11 LITERATUR

Craig et al.: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):801-8

Craig et al.: C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy. 2011 Dec;66(12):1604-11

## 12 KONTAKTADRESSEN

Diese Studie wird betreut von:

INPADS GmbH  
Dr.-Hugo-Bischoff-Str. 1a  
67098 Bad Dürkheim  
Tel.: 06322/95477-20

Sponsor der Studie ist CSL Behring. Ansprechpartner für die Durchführung der Studie beim Sponsor ist:

CSL Behring GmbH  
Philipp-Reis-Str. 2  
65795 Hattersheim  
Tel.: [REDACTED]