

Beobachtungsplan/Datenerfassungsbogen

Haemoctin[®] SDH

Nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Langzeitbeobachtung
der Behandlung von Hämophilie A mit Haemoctin[®] SDH

Stempel des Studienarztes



INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	3
1.1.	Haemoctin® SDH	3
1.2.	Regelmäßige Behandlung mit Faktor-VIII Präparaten.....	3
1.3.	Das Risiko der Hemmkörperentwicklung	4
2.	Zielsetzung	4
3.	Design	5
4.	Material	5
5.	Auswahl der Patienten	5
6.	Patienten Anzahl und Dauer der Durchführung	5
7.	Durchführung der NIS	6
7.1.	Aufklärung und Einverständniserklärung.....	6
7.2.	Behandlung und Dosierung	6
7.3.	Begleitmedikation	6
7.4.	Ziel- und Begleitvariablen.....	6
7.5.	Unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	8
7.6.	Abbruchkriterien	9
7.7.	Dokumentation der Befunde	9
7.8.	Aufbewahrung des Beobachtungsbogen	9
7.9.	Allgemeine Anzeigepflicht.....	9
7.10.	Auswertung und Publikation	10
8.	Dokumentationsbögen	10
	Teil A.....	11
	Studienbeginn – Aufnahmeuntersuchung.....	11
	Teil B	22
	Wiedervorstellung und jährliche Abschlussbeurteilung.....	22
9.	Anlagen	30
	Anlage 1) Aufklärungsbogen	30
	Anlage 2) AE Bogen	30
	Anlage 3) SAE Bogen	30

1. Einleitung

1.1. Haemoctin[®] SDH

Haemoctin[®] SDH ist ein aus Humanplasma gewonnenes, chromatographisch gereinigtes Faktor-VIII-Präparat. Es hat eine spezifische Aktivität von ca. 100 I.E. pro Milligramm Gesamtprotein. Hersteller ist die Biotest AG in Dreieich bei Frankfurt am Main.

Das Präparat ist vom Paul-Ehrlich-Institut zur Anwendung bei angeborenem und erworbenem Blutgerinnungsfaktor-VIII Mangel zugelassen (Prophylaxe und Therapie).

Auch Patienten mit einem Faktor-VIII-Inhibitor (Hemmkörperpatienten) können mit Haemoctin[®] SDH behandelt werden.

Mit dem Präparat Haemoctin[®] SDH ist es gelungen, ein Faktor-VIII-Konzentrat mit hohem Sicherheitsstand herzustellen. Die doppelte Virusinaktivierung deckt durch verschiedene Wirkprinzipien unterschiedliche Erregertypen ab: Die Solvens-Detergens-Behandlung mit einer Lösung aus TNBP und Tween-80 erfasst lipidumhüllte, die Trockenhitzebehandlung für 30 Minuten bei 100°C nicht-umhüllte Viren. Neben den Virusinaktivierungsmaßnahmen gehört die umfassende Testung von Plasmen und Plasmapools (u. a. PCR für HBV, HCV und HIV-1) zum Sicherheitskonzept der Haemoctin[®] SDH Herstellung.

Die Stabilisierung des Faktor-VIII-Moleküls erfolgt durch das natürliche Trägerprotein (von Willebrand-Faktor). Auf den Zusatz von Hilfsstabilisatoren, wie Saccharose oder Humanalbumin, kann verzichtet werden.

1.2. Regelmäßige Behandlung mit Faktor-VIII Präparaten

Die Hämophilie ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung und muss lebenslang mit Faktor-VIII Konzentraten behandelt werden.

Während die älteren Patienten überwiegend nur nach Bedarf im Falle einer Blutung Faktor VIII erhalten, werden die meisten Kinder und Jugendlichen in den Industrieländern prophylaktisch behandelt. Diese Prophylaxe hat zum Ziel, Blutungen zu vermeiden, um damit den Patienten eine hohe Lebensqualität zu gewährleisten. Die Patienten, die im Kindesalter mit der Prophylaxe begonnen haben, behalten diese meist auch im Erwachsenenalter bei. Eine prophylaktische Behandlung besteht aus regelmäßigen Faktor-VIII-Gaben, die meist dreimal die Woche erfolgen. Damit ergeben sich für die Patienten zwei Konsequenzen:

- 1) Der Patient erfährt durch die Behandlung immer wiederkehrende Faktor-VIII-Aktivitätsspitzen, die bis zur nächsten Faktor-VIII-Gabe fast auf Null abfallen. Da der Faktor VIII ein Akutphasenprotein darstellt und demzufolge auch in der Inflammation eine Rolle spielt, stellt sich die Frage, welche Auswirkungen diese zyklischen Faktor-VIII-Aktivitätsverläufe langfristig auf die Gesundheit der Patienten haben werden.
- 2) Ein plasmatisches Faktor-VIII-Konzentrat wird aus Plasmaspenden von tausenden einzelner Spender gewonnen. Da im Endprodukt nicht nur Faktor VIII sondern auch zumindest immer Spuren aller Plasmaproteine zu finden sind, werden den Patienten über Jahre auch diese Proteine zugeführt. Darunter sind auch Proteine, die einen Einfluss auf die Gerinnung und andere Systeme des einzelnen Patienten haben. Welchen Einfluss solche Interaktionen langfristig auf die Gesundheit der Patienten haben, kann zurzeit wegen der unzureichenden Datenlage nicht beurteilt werden.

Gerade auch im Interesse jüngerer Patienten ist es wichtig, ein Faktor-VIII-Konzentrat zu haben, dessen Langzeiterfahrung keine schädlichen Auswirkungen auch nach jahrzehntelanger Anwendung befürchten lässt.

1.3. Das Risiko der Hemmkörperentwicklung

Bei der Hemmkörperentwicklung muss zwischen zwei Patientengruppen unterschieden werden:

PUPs (Previously Untreated Patients) sind Faktor VIII naiv, daher ist eine Bildung von Antikörpern auf den therapeutischen Faktor VIII zu erwarten. Nach bisherigen Erkenntnissen liegt die Antikörperrate bei Patienten mit schwerer Hämophilie bei bis zu 30%. Warum nicht alle Patienten mit schwerer Hämophilie Antikörper (Hemmkörper) bilden, ist noch nicht geklärt und wird durch genetische und nicht genetische Faktoren beeinflusst. Eine mögliche Erklärung könnte die Struktur des jeweiligen Faktor-VIII-Moleküls sein. Zudem scheint die Immunogenität durch die Anwesenheit des Von-Willebrand-Faktors in einem Faktor-VIII-Konzentrat beeinflusst zu werden. Auf Grund der geringen Inzidenz wurde mit Haemoctin® SDH keine klinische PUP-Studie durchgeführt. So konnte während der bisherigen Laufzeit der NIS (PMS II/I) nur 10 PUPs im Laufe von 12 Jahren rekrutiert werden. Dies verdeutlicht die Bedeutung einer langen Laufzeit der Anwendungsbeobachtung, um sicherzustellen, dass Haemoctin® SDH für PUPs kein erhöhtes Hemmkörperrisiko darstellt.

PTPs (Previously Treated Patients) stellen ebenfalls eine interessante Studiengruppe dar. Meist tritt über Jahre keine Antikörperbildung gegen Faktor VIII auf. Diese Patienten sollten somit tolerant gegenüber einer Antikörperbildung gegen Faktor VIII sein. Die bisher durchgeführten Zulassungsstudien der rekombinanten Faktor-VIII-Produkte deuten zwar auf ein geringes Risiko hin - < 1% der Patienten entwickelten Antikörper - jedoch wurden die Studien nur an kleinen Kollektiven über einen kurzen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt.

Das britische Hämophilie-Register stellt weltweit die einzige verlässliche Datenquelle für Langzeitbeobachtungen dar, die eine generelle Aussage über das Antikörperbildungsrisiko dieser Patientengruppe erlaubt. Eine Auswertung der Daten für den Zeitraum 1990 - 2009 zeigte, dass das Antikörperisiko das ganze Leben besteht und sogar im späteren Lebensalter einen weiteren Höhepunkt erreicht. Jedoch wurde bei dieser Auswertung nicht nach verschiedenen Faktor-VIII-Produkten differenziert. Um nun zu bestimmen, ob Haemoctin® SDH in der Langzeitbeobachtung ein ähnliches oder sogar ein niedrigeres Risiko besitzt, sollten die Haemoctin-Patienten über mehrere Jahrzehnte bis in das siebte Lebensjahrzehnt hinein beobachtet werden.

2. Zielsetzung

Mit der vorliegenden NIS werden Daten zur **Wirksamkeit** und **Verträglichkeit** und **Sicherheit** des Präparates in der Langzeitbehandlung bei einer größeren Patientenzahl im Rahmen der klinisch üblichen Therapie dokumentiert.

Folgende Fragestellungen sollen untersucht werden:

- Welchen Einfluss hat eine langjährige bis jahrzehntelange regelmäßige Behandlung mit Haemoctin® SDH auf die Gesundheit der Patienten?
- Kann das Blutungsrisiko über Jahre effektiv reduziert werden?
- Wie hoch ist das Risiko der Hemmkörperentwicklung unter der Behandlung mit Haemoctin® SDH über mehrere Jahre bis Jahrzehnte in PUPs und PTPs?

Mit der Fortführung der NIS als PMS III (bisher PMS II und PMS I) unter Beibehaltung der eingeschlossenen Patienten bietet sich die Möglichkeit, ein Faktor-VIII-Produkt über einen durchschnittlichen Zeitraum von mindestens 15 Jahren zu beobachten (zur Zeit etwa 10 Jahre), um damit Daten zur Langzeit-Verträglichkeit an einem aussagekräftigen Kollektiv zu erhalten.

Ein Signal aus der Pharmakovigilanz, welches diese Untersuchung zwingend erforderlich machen würde, liegt nicht vor.

3. Design

Offene, prospektive, multizentrische und nicht-interventionelle Studie (NIS):

- Vor Studienbeginn wird eine Aufklärung zur Studie durchgeführt und eine schriftliche Einwilligung des Patienten eingeholt.
- Die Erhebung der Untersuchungsparameter erfolgt im Rahmen der routinemäßigen Behandlung der Patienten mit angeborener Hämophilie A.
- Zusätzliche Parameter, die außerhalb der Routine liegen, werden nicht erhoben.

Der Beobachtungszeitraum für den Patienten sollte mindestens 12 Monate betragen, möglichst sollte er jedoch über mehrere Jahre fortgesetzt werden. Die Untersuchungsintervalle richten sich nach den Vorgaben des jeweiligen Behandlungszentrums. Neben der Eingangsuntersuchung sollten möglichst **zwei weitere Untersuchungen pro Jahr** dokumentiert werden. Am Ende eines einjährigen Beobachtungszeitraumes sollte im Rahmen des normalen Arztbesuchs zusätzlich jeweils eine Jahresabschlussbeurteilung durchgeführt werden.

4. Material

Das verwendete Faktor-VIII-Konzentrat Haemoctin® SDH entspricht allen Spezifikationen des Herstellers. Der Bezug erfolgt in der handelsüblichen Verpackung auf dem normalen Vertriebsweg. Alle Informationen entnehmen Sie bitte der beigefügten Fachinformation.

5. Auswahl der Patienten

Die NIS ist entsprechend der erteilten Zulassung für Patienten mit diagnostisch gesicherter Hämophilie A vorgesehen.

In folgenden Fällen sollte auf den Einschluss in die NIS verzichtet werden:

- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile besteht.

6. Patientenanzahl und Dauer der Durchführung

Die NIS soll mit dem vorliegenden, modifizierten Beobachtungsplan fortgeführt werden, bis maximal 300 Patienten dokumentiert wurden. Bisher sind 159 Patienten dokumentiert (Stand Ende 2012). Eine Fortsetzung der Dokumentation ist bis Ende 2018 geplant.

7. Durchführung der NIS

7.1. Aufklärung und Einverständniserklärung

Vor der ersten Behandlung hat ein Aufklärungsgespräch durch einen Studienarzt zu erfolgen. Eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der NIS muss vor Studienbeginn erfolgen.

Bei Patienten die bereits in der Haemoctin[®] SHD PMS II / I teilgenommen haben ist ebenfalls ein schriftliches Einverständnis einzuholen, bevor eine weitere Dokumentation von Behandlungen erfolgen kann.

7.2. Behandlung und Dosierung

Die Behandlung erfolgt nach den Richtlinien des jeweiligen Behandlungszentrums innerhalb der erteilten Zulassung. Es werden Patienten im Beobachtungszeitraum dokumentiert, die im Regelfall mit Faktor VIII Haemoctin[®] SDH behandelt wurden, da bei intermittierendem Präparatewechsel die Datenkorrelation unklar werden kann. Zur Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Menge kann folgende Formel dienen:

- Eine Einheit Faktor-VIII (I. E.) pro Kilogramm Körpergewicht erhöht den Faktor-VIII-Plasmaspiegel um 1 – 2%.

Jede Faktor-VIII-Substitution wird mit Angabe der Faktor-VIII-Menge (I. E.) und der Chargennummer des Präparates im Substitutionskalender vermerkt. Die Einträge können direkt im CRF zu dieser Studie durchgeführt werden, Kopien des Patienten eigenen Substitutionskalender beigelegt werden oder aus elektronischen Dokumentationen ausgedruckt und hinzugefügt werden.

7.3. Begleitmedikation

Die Patienten erhalten während des Beobachtungszeitraumes nicht routinemäßig eine Therapie mit anderen Blut- bzw. Plasmaderivaten. Jede Begleitbehandlung ist im Dokumentationsbogen zu notieren.

7.4. Ziel- und Begleitvariablen

Ziel dieser Langzeitbeobachtung ist die Untersuchung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit.

Folgende anamnestischen Daten werden bei der Aufnahme üblicherweise erhoben und in den Beobachtungsbogen übertragen:

- Demographische Daten: Jahr und Monat der Geburt, Geschlecht
- Körpermaße: Größe, Gewicht
- Familiengeschichte bezüglich hämostaseologischer Erkrankungen der Eltern
- Historie der Hämophilie einschließlich des Datums der Erstdiagnose, Faktor-VIII-Restaktivität, vorangegangene Behandlungen der Hämophilie entweder mit dem Prüfpräparat oder einem anderen Präparat
- Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen

Im Rahmen der normalen Überwachung der Therapie werden gewöhnlich die u.a. folgenden Laborparameter erhoben und soweit vorhanden in den Beobachtungsbogen übertragen:

- Hemmkörperstatus gegen Faktor VIII (Bethesda-Test)

- Hepatitis B-Virusmarker (Anti-HBs und Anti-HBc mit Hilfe kommerzieller Tests wie ELISA bzw. RIA)
- Hepatitis C-Virusmarker (Anti-HCV mittels ELISA)
- HIV-1-/HIV-2-Virusmarker (Anti-HIV mittels ELISA; Western Blot bei positivem anti-HIV-Befund)
- Marker für Lebererkrankungen (Transaminasen AST, ALT und Gamma-GT; Bilirubin, AP und LDH)
- Hb
- Thrombozytenzahl
- Blutzucker.

Wirksamkeitsparameter

Bei jedem Arzt-Besuch werden die folgenden Daten aus dem Patiententagebuch im Substitutionskalender dokumentiert:

- Behandlungsdatum und Chargennummer des Präparates
- Prophylaktische oder therapeutische Anwendung
- Menge des Präparates in I.E.
- Erwarteter therapeutischer Effekt eingetreten/nicht eingetreten
- Blutungen, Lokalisation und Schweregrad, Therapie der Blutungen

Sicherheitsparameter

Bei jedem Besuch werden im Rahmen des Therapiegesprächs üblicherweise erfragt und im Beobachtungsbogen dokumentiert:

- Auftreten und Art von unerwünschten Ereignissen, unabhängig vom Kausalzusammenhang
- Nachlassen der Wirksamkeit
- Generelle Verträglichkeit

Wenn im Verlauf der NIS ein positiver Hemmkörperbefund oder ein auffälliger virologischer Befund (z. B. Infektionsverdacht) auftritt, muss Biotest unverzüglich informiert werden. Kontaktdaten finden Sie unter 7.5.

Jährliche Abschlussbeurteilung

Am Ende der Beobachtung bzw. mindestens einmal jährlich ist ein Patientenbeurteilungsgespräch des Arztes mit dem Patienten und anschließend ein Gespräch eines Biotest-Mitarbeiters bzw. durch eine CRO mit dem behandelnden Arzt zur Qualitätssicherung durchzuführen.

Folgende Punkte sind Bestandteile des standardisierten Beurteilungsgesprächs und sind zu erfragen bzw. zu dokumentieren:

- Wurde die NIS vorzeitig abgebrochen?

- Wurde eine Änderung der Therapie durchgeführt?
- Wurde die Begleittherapie verändert?
- Wurde eine Dokumentation der Laborbestimmungen durchgeführt?
- Durchsicht der Dokumentationsbögen auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Dokumentation zur Beurteilung der Gesamtwirksamkeit, Gesamtverträglichkeit, Handhabungssicherheit durch Arzt und Patient

7.5. Unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Definitionen

Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event = AE)

Ein AE ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet worden ist oder ob ein bestimmungsgemäßer Gebrauch vorliegt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Nebenwirkung)

Eine Nebenwirkung ist ein AE, bei dem ein Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Nebenwirkung und einem oder mehreren angewendeten Arzneimittel/n von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes vermutet wird, Anhaltspunkte, Hinweise oder Argumente vorliegen, die eine Beteiligung des/der Arzneimittel für das Auftreten der Nebenwirkung plausibel erscheinen lassen oder zumindest eine Beteiligung der/des angewendeten Arzneimittel/s daran angenommen wird. Es ist zu beachten, dass ein Zusammenhang auch mit Hilfsstoffen des Arzneimittels gesehen werden kann.

Im Rahmen des üblichen Therapiegesprächs ermittelte unerwünschte Ereignisse (z.B. interkurrente Erkrankung) werden zunächst unabhängig von der Ursache im Beobachtungsplan dokumentiert.

Der behandelnde Arzt führt für jedes dieser Ereignisse eine Ursachenbewertung in Bezug auf die Behandlung mit Haemoclin[®] SDH durch. Im Verdachtszusammenhang mit Haemoclin[®] SDH stehende AEs stellen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (=Nebenwirkungsverdachtsfälle) dar.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse/Serious Adverse Events (SAE)

Ein unerwünschtes Ereignis ist als "schwerwiegend", einzustufen, wenn es tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt oder zu einem anderen medizinisch relevanten Gesundheitszustand führt, der ein ärztliches Eingreifen erfordert, um einen oben genannten Ausgang zu verhindern.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von der Ursache, müssen innerhalb von 24 Stunden auf Basis des "SAE" Bogens gemeldet werden, an

Biotest AG
Corporate Drug Safety
Landsteinerstraße 3, 63303 Dreieich
Telefon: 06103/801-756

Telefax: 06103/801-854
E-mail: drugsafety@biotest.de

Der ersten Meldung sind auf Nachfrage von Biotest weitere routinemäßig erhobene Daten nachzureichen.

Ausnahme: Behandlungen von Blutungen, sofern nicht eine mangelnde Wirksamkeit oder eine Inhibitorbildung vermutet, werden nur im Substitutionskalender erfasst.

7.6. Abbruchkriterien

Die NIS kann durch den Patienten jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Bei Abbruch durch den behandelnden Arzt sollte die Firma Biotest mit schriftlicher Begründung darüber informiert werden.

Bei wiederholten Nebenwirkungen nach Gabe des Präparates, die zum Absetzen der Injektion/Infusion zwingen und/oder eine Begleitmedikation erforderlich machen, ist die Weiterbehandlung mit dem Präparat zu stoppen. Biotest sollte auch hiervon umgehend informiert werden.

7.7. Dokumentation der Befunde

Die Dokumentation erfolgt auf den beigefügten Datenerfassungsbögen. Falls einige Daten nicht verfügbar sind, wird vom Prüfarzt an der jeweiligen Stelle vermerkt:

nicht durchgeführt ⇒ n. d.

- Eine Verschlüsselung erfolgt folgendermaßen: Jedem Zentrum wird ein Zentrumscode (PLZ und Initialen des Studienleiters am Studienzentrum) zu geordnet.
- Jeder Patient erhält eine Nummer beginnend mit 01 z.B.: 63303-BT-01

7.8. Aufbewahrung des Beobachtungsbogen

Die Aufbewahrungsfrist für alle bei der NIS/PMS III erhobenen Daten (Erfassungsbögen, Labordaten etc.) beträgt 10 Jahre nach Erstellung eines Abschlussberichts. Die ausgefüllten Bögen werden pseudonymisiert geschickt an:

Biotest AG
Corporate Clinical Research – Bereich Immunologie
Btr. NIS Haemoctin[®] SDH
Landsteinerstraße 3
63303 Dreieich

7.9. Allgemeine Anzeigepflicht

Die NIS ist von der Biotest AG nach § 67 Absatz 6 gegenüber der kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt worden. Eine namentliche Nennung der Teilnehmer ist vorgeschrieben, ein Mustervertrag muss vorgelegt werden.

7.10. Auswertung und Publikation

Zwischen- und Endauswertungen erfolgen beim Hersteller. Danach kann ein Manuskriptentwurf über eine gemeinsame Publikation erstellt werden. Das Recht zur Publikation der Daten haben alle Beteiligten, wobei eine Publikation nur gemeinsam und in gegenseitigem Einverständnis mit dem Hersteller erfolgen kann.

Zusätzlich werden Ergebnisse der NIS in jedem Periodic Safety Update Report dargestellt. Die biometrische Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit Metronomia (München).

Es werden nur deskriptive statistische Methoden angewendet. Alle quantitativen und abgeleiteten Daten werden unter Anwendung der üblichen deskriptiven Parameter (Probenumfang, fehlende Einträge, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Extremwerte) beschrieben. Qualitative Daten werden beschrieben durch absolute und relative Häufigkeit.

Die Auswertung der Wirksamkeitsparameter basiert auf dem Einsatz von Faktor VIII, dargestellt als I.U. je Kilogramm Körpergewicht pro Monat, Jahr beziehungsweise Blutungsereignis.

Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgt auf der Basis einer deskriptiven Analyse von AE-Daten, der allgemeinen Bewertung der Verträglichkeit, der Bewertung möglicher Serokonversionen und der Veränderung von Laborparametern.

Alle Auswertungen werden nach Land und dem Behandlungsprinzip (Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf) stratifiziert.

8. Dokumentationsbögen