

---

## Beobachtungsplan

# Anwendung von Privigen®: Eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie

**Studien-Code:  
IgPro10\_5001**

---

## 1 EINLEITUNG

Privigen® ist ein polyvalentes Immunglobulin-Präparat zur intravenösen Anwendung, das sich durch eine spezielle Galenik mit der nicht-essentiellen Aminosäure L-Prolin als Stabilisator auszeichnet. Dadurch ist es gelungen, das Präparat hochkonzentriert (10%) und sehr stabil (36 Monate Lagerung bei Raumtemperatur) herzustellen.

Seit der Markteinführung von Privigen® in Deutschland führt CSL Behring unter der Studiennummer IgPro10\_5001 eine Beobachtungsstudie durch, um Erkenntnisse zur Anwendung, zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit des Präparats zu gewinnen. Ergebnisse aus dieser Anwendungsbeobachtung zu unterschiedlichen Indikationen wurden regelmäßig bei internationalen Kongressen präsentiert: Pfründer et al., DÖSGHO 2009, Heidelberg/Mannheim; Hoffmann et al., AAAAI 2010, New Orleans; Tschechne et al., ESID 2010, Istanbul; Tschechne et al., DÖSGHO 2011, Basel; Otremba et al., ESID 2012, Florenz; Hoffmann et al., AAAAI 2014, San Diego; Slawik et al., ESID 2014, Prag; Plath et al., DÖSGHO 2015, Basel.

Im Jahr 2015 hat CSL Behring unter der Bezeichnung "Ig-Isolo-Verfahren" in den Produktionsprozess von Privigen® eine Immunaffinitätschromatographie-Säule integriert, die spezifisch den Gehalt an Anti-A- und Anti-B-Isoagglutininen reduziert. Diese Antikörper, die natürlicherweise im Plasma aller Spender mit einer anderen Blutgruppe als AB vorkommen, werden mit dem Auftreten von Hämolysen unter der Therapie mit polyvalenten Immunglobulinpräparaten in Verbindung gebracht (Bellac et al., Transfusion 2015;55;S13–S22). Zwar blieb Privigen® schon mit dem bisherigen Produktionsprozess unter den behördlicherseits spezifizierten Grenzwerten für die Isoagglutinine, und in der Studie IgPro10\_5001 wurden

bisher auch keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit Hämolysen gemeldet, aber CSL Behring betrachtet die Reduktion dieser unerwünschten Antikörper als einen weiteren sinnvollen Schritt zur Erhöhung der Sicherheit des Präparats. Ab Anfang 2016 stehen die ersten Chargen, die mit dem neuen Verfahren produziert wurden, zur Verfügung.

Der Gehalt an Isoagglutininen in Privigen® wird durch die spezifische Immunaффinitätschromatographie um 88-90% verringert, während sich die Konzentrationen von Antikörpern gegen eine Reihe von klinisch relevanten Viren und Bakterientoxine nicht nennenswert ändern (Hoefferer et al., Transfusion 2015;55:S117–S121). Da das Herstellungsverfahren von Privigen® ansonsten gleich bleibt, geht CSL Behring davon aus, dass sich auch die übrigen Eigenschaften des Präparats nicht wesentlich verändern. Ein Beweis dafür kann jedoch nur durch eine geeignete Studie erbracht werden, in welcher eine adäquate Anzahl von Behandlungen mit alten und neuen Privigen®-Chargen verglichen wird. Berücksichtigt man einerseits, dass Privigen® bei Patienten unterschiedlicher Altersklassen in einer Vielzahl von Indikationen mit unterschiedlichen Einzel- und Gesamtdosen eingesetzt wird, und andererseits, dass die Studie auch eine Aussage über seltene potentielle Nebenwirkungen ermöglichen sollte, dann ergibt sich die Notwendigkeit für eine sehr große Patientenzahl.

Die Anwendungsbeobachtung IgPro10\_5001 stellt weltweit die einzige Studie dar, in der eine ausreichende Anzahl von Behandlungen mit alten Privigen®-Chargen dokumentiert ist. Durch Verlängerung der Studie über das ursprünglich vorgesehene Abschlussdatum (Dezember 2015) und über die ursprünglich vorgesehene Patientenzahl (2000) hinaus wird es möglich sein, diese Behandlungen mit einer ähnlich großen Zahl von Behandlungen mit den ab 2016 verfügbaren neuen Chargen zu vergleichen.

## **2 ZIEL DER ANWENDUNGSBEOBACHTUNG**

Ziel der Anwendungsbeobachtung ist es, Erkenntnisse zur Anwendung, zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit von Privigen® zu gewinnen, insbesondere im Hinblick auf einen Vergleich zwischen den bis 2015 produzierten "alten" Chargen und den ab 2016 zur Verfügung stehenden neuen Chargen, die durch Integration einer spezifischen Immunaффinitätschromatographie-Säule (Ig-Isolo-Verfahren) in den Produktionsprozess einen verminderten Gehalt an Anti-A- und Anti-B-Isoagglutininen aufweisen.

## **3 STUDIENDESIGN, AUSWAHL DER PATIENTEN**

Dies ist eine offene, multizentrische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 des Arzneimittelgesetzes ohne Vorgaben zur Indikation oder Anwendung von Privigen®. Die Fachinformation ist zu beachten. Es sollen 5000 Patienten eingeschlossen werden, die hinsichtlich der Anwendung, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Privigen® beobachtet werden. Es wird die Teilnahme von ca. 200 Zentren erwartet. Die Laufzeit der Studie ist von Juli 2008 bis Dezember 2019 mit jährlichen Zwischenauswertungen.

Ein Patient kann in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen werden, wenn der Arzt bzw. die Ärztin Privigen® als das zu verabreichende intravenöse Immunglobulin 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 Dokumentationsbögen werden durchgehend nummeriert. Die Patienten müssen während der ganzen Studiendauer im Studienzentrum, jedoch nicht beim Sponsor, identifizierbar sein (pseudonymisierte Daten). Zu diesem Zweck wird vom Zentrum eine patientenspezifische Identifikationsnummer vergeben und es wird eine Liste geführt, aus der die Zuordnung der Dokumentationsbögen und der Identifikationsnummern zu den Patienten hervorgeht.

### 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 Privigen®-Gabe richtig beurteilen zu können, müssen alle begleitend gegebenen Medikamente ab dem ersten Tag der IVIG-Gabe 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 bzw. der Ärztin entsprechend seiner/ihrer klinischen Erfahrung in Übereinstimmung mit bestehenden Leitlinien und Richtlinien angeordnet.

In einem CRF können bis zu 6 Therapiezyklen mit Privigen® dokumentiert werden. Ergänzend ist die Dokumentation eines Besuches nach Abschluss der Behandlung wünschenswert, um die Dokumentation möglicher Nebenwirkungen zu gewährleisten, die erst nach Abschluss der Behandlung aufgetreten sind.

Mit seiner Unterschrift unter den Studienvertrag bestätigt der Arzt bzw. die Ärztin, 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

Alle während der Behandlung gemessenen Laborparameter sollten im entsprechenden Abschnitt des CRF dokumentiert werden. Da dies eine Beobachtungsstudie ist, werden keine Vorgaben zur Diagnostik gemacht.

**Bei der Behandlung eines Immunglobulinmangels ist zur Dokumentation des Therapieerfolgs die Messung des Ig-Wertes vor IVIG-Gabe (Ig-Talspiegel) empfehlenswert. Bei der Behandlung von Thrombozytopenien ist die Messung der Thrombozytenkonzentration im Blut entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolgs. Diese Werte sollen im CRF dokumentiert werden.**

## 4.2 Durchführung der Studie

### 4.2.1 Dokumentation bei Einschluss

- √ Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- √ Diagnose für die Immunglobulin-Gabe und ggf. zusätzliche Angabe der Grunderkrankung, Angabe vorhergehender IVIG-Behandlungen, begleitende Krankheiten und Medikation

### 4.2.2 Erster bis sechster Therapiezyklus mit Privigen®

*Ein Therapiezyklus beginnt mit dem ersten Behandlungstag, welcher einen Abstand von mindestens 18 Tagen zum Beginn des vorigen Therapiezyklus hat (Differenz der Daten  $\geq 18$  Tage) und umfasst alle folgenden Behandlungstage, die innerhalb eines Zeitraums von 17 Tagen nach dem Beginn des Therapiezyklus liegen (Differenz der Daten  $\leq 17$  Tage).*

- √ Angabe des Datums
- √ Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die nach dem letzten Besuch aufgetreten sind
- √ Dokumentation gemessener Laborwerte, insbesondere von IgG, Gamma-Globulin und ggf. Thrombozyten
- √ Angaben zur Privigen®-Gabe (Menge, Infusionsraten)
- √ Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen während oder unmittelbar nach der aktuellen Privigen®-Applikation
- √ Angaben zur klinischen Wirksamkeit in Abhängigkeit von der behandelten Indikation (Immundefekt, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Guillain-Barré-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)

### 4.2.3 Abschlussdokumentation

- √ Ggf. Dokumentation unerwünschter IVIG-Wirkungen nach dem letzten Besuch
- √ Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Privigen®-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 erfolgt Studien-begleitend durch Einscannen. 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 Dosierungen, der Infusionsgeschwindigkeiten und der Indikationen resp. der Grundkrankheiten.

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 und der Infusionsgeschwindigkeit. 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. Zwischenauswertungen zur Verlaufskontrolle der Anwendungsbeobachtung sind vorgesehen. 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 EREIGNISSEN

### 7.1 Definitionen

#### 7.1.1 *Unerwünschtes Ereignis*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes ungünstige medizinische Ereignis (einschließlich eines abweichenden klinisch bedeutsamen Laborbefunds), das im Verlauf der Anwendungsbeobachtung auftritt; es muss nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit einem Arzneimittel stehen.

#### 7.1.2 *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jedes ungünstige medizinische Ereignis im Verlauf der Anwendungsbeobachtung, das

- **zum Tod führt**
  - *Das Ereignis muss die Todesursache sein, damit das SUE dieses Kriterium erfüllt.*
- **lebensbedrohlich ist**
  - *Der Begriff „lebensbedrohlich“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem für den Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens Lebensgefahr bestand; er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wenn es schwerer ausgeprägt gewesen wäre.*
- **eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht**
- **zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung führt**
- **eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler zur Folge hat**

- **medizinisch bedeutsam ist**

- *Ein medizinisch bedeutsames Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das nicht notwendigerweise eines der obigen SUE-Kriterien erfüllt, das jedoch vom Arzt bzw. der Ärztin als mögliche Gefahr für den Patienten eingeschätzt wird, oder das eine medizinische oder eine chirurgische Maßnahme erfordert, um eine der vorstehend als SUE-Kriterien aufgeführten Komplikationen zu verhindern. Als medizinisch bedeutsames Ereignis gilt auch eine (vermutete) Übertragung eines Infektionserregers durch Blutkomponenten oder Plasmaderivate.*

Unerwünschte Ereignisse, die nicht unter die vorstehenden Kategorien fallen, werden als "nicht schwerwiegend" definiert.

### **7.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel. "Reaktion auf ein Arzneimittel" bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis nach vernünftigem Ermessen zumindest eine Möglichkeit darstellt.

### **7.1.4 Andere sicherheitsrelevante Ereignisse**

Die folgenden möglichen Ereignisse im Zusammenhang mit Privigen® gelten im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung als "andere sicherheitsrelevante Ereignisse", auch wenn sie nicht mit einem UE verbunden sind: Missbräuchliche oder unsachgemäße Anwendung, Medikationsfehler und Exposition am Arbeitsplatz.

## **7.2 Erfassung unerwünschter Ereignisse**

Jedes UE, das im Verlauf der Anwendungsbeobachtung auftritt, wird vom Arzt bzw. von der Ärztin dahingehend eingeschätzt, ob nach vernünftigem Ermessen ein ursächlicher Zusammenhang zu Privigen® zumindest vermutet werden kann, wobei die Formulierung „nach vernünftigem Ermessen ein ursächlicher Zusammenhang“ im Allgemeinen bedeutet, dass Fakten (Evidenz) oder Argumente vorliegen, die auf einen ursächlichen Zusammenhang hindeuten.\* In diesem Fall gilt das UE als UAW.

\* EMA ICH Topic E 2 A, CPMP/ICH/377/95, S. 5: The expression "reasonable causal relationship" is meant to convey in general that there are facts (evidence) or arguments to suggest a causal relationship.

Sämtliche unerwünschten Ereignisse, die vom Arzt bzw. der Ärztin nicht als UAW im Zusammenhang mit Privigen® eingestuft werden, werden im Dokumentationsbogen auf den "UE-Seiten" erfasst (mit Beschreibung des UE, Beginn, Ende, schwerwiegend ja/nein, ggf. Grund für Einstufung als "schwerwiegend"). Eine Ausnahme von dieser Regel stellen Infektionen dar, die nicht auf den UE-Seiten, sondern im CRF-Modul 4 des jeweiligen Therapiezyklus dokumentiert werden.

Sämtliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von Privigen® werden auf dem „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ von CSL Behring festgehalten. Auf dem Berichtsformular werden die Patientenidentifikationsnummer und die CRF-Nummer vermerkt, wodurch es dem Patienten zugeordnet werden kann und die Pseudonymisierung trotzdem gewährleistet ist.

**Im Fall einer nicht schwerwiegenden UAW ist der ausgefüllte "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkung" innerhalb von 5 Arbeitstagen nach Bekanntwerden der UAW an die auf dem Berichtsformular angegebene Nummer (06322/95477-77) zu faxen. Im Fall einer schwerwiegenden UAW beträgt die Meldefrist 1 Arbeitstag. (Diese Frist gilt als eingehalten, wenn der Bericht am Abend des Folgetages gefaxt wird.)**

Die Frage, ob die UAW schwerwiegend ist, muss in jedem UAW-Bericht beantwortet werden, desgleichen die unmittelbar darunter stehenden Fragen nach dem Ausgang der UAW und nach der Kausalität.

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

**Wenn ein UE, das nicht als UAW im Zusammenhang mit Privigen® eingestuft wird, zum Tod des Patienten führt, ist der CRF umgehend zu vervollständigen und innerhalb von 3 Tagen per Post an INPADS GmbH, Dr.-Hugo-Bischoff-Str. 1a, 67098 Bad Dürkheim zu senden.** (Bei elektronischer Dokumentation entfällt der Versand per Post, der CRF muss jedoch innerhalb von 3 Tagen vollständig ausgefüllt werden.)

Dauert ein UE nach Abschluss der Studie weiter an, so obliegt es dem Arzt bzw. der Ärztin, den Patienten nachzubeobachten, bis das UE abklingt, sich stabilisiert oder der Patient nicht mehr zur Nachbeobachtung zur Verfügung steht. Alle relevanten Informationen sind an die Inpads GmbH weiterzuleiten.

Tritt ein "anderes sicherheitsrelevantes Ereignis" ohne UE auf (Definition unter 7.1.4), ist innerhalb von 5 Arbeitstagen die medizinische Hotline der CSL Behring GmbH zu informieren (Tel. 069/305-844-37, Fax: 069/3051-7129)

## 8 SCHWANGERSCHAFT

Besteht während der Teilnahme an dieser Anwendungsbeobachtung eine Schwangerschaft, ist der beiliegende "Bericht über Arzneimittelexposition vor/während der Schwangerschaft" auszufüllen. 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 Privigen®-Gabe eingetreten ist, innerhalb dessen noch von einer Wirkung des Präparats 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 (06322/95477-77) zu faxen.

Tritt eine durch Privigen® 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 mit den in Abschnitt 7 genannten Fristen an die auf dem Berichtsformular angegebene Nummer (06322/95477-77) zu faxen.

## 9 REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN

### 9.1 Patienten-Information und -Einwilligung

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

### 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 mit Angabe der lebenslangen Arztnummern.

### 9.3 Ethikkommission

Die Anwendungsbeobachtung wurde vor Beginn einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission vorgelegt und zustimmend bewertet, desgleichen alle relevanten Änderungen, die sich während der Durchführung als sinnvoll und notwendig erwiesen.

## 10 ABSCHLUSSBERICHT; PUBLIKATIONEN

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

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

## 11 KONTAKTADRESSEN

Diese Studie wird betreut von:

INPADS GMBH  
Dr.-Hugo-Bischoff-Str. 1a  
D-67098 Bad Dürkheim  
Tel.: 06322/95477-0  
Fax: 06322/95477-77

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

CSL Behring GmbH  
Philipp-Reis-Str. 2  
D- 65795 Hattersheim  
Tel.:  
Fax: