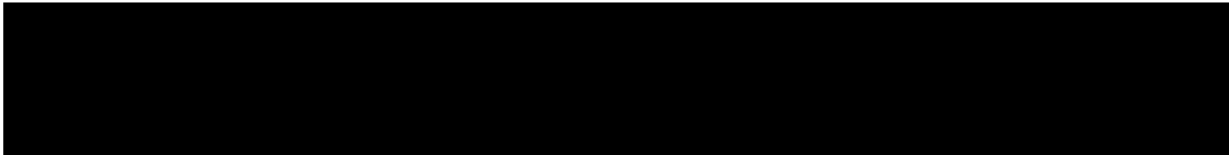


BEOBACHTUNGSPLAN EINER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE

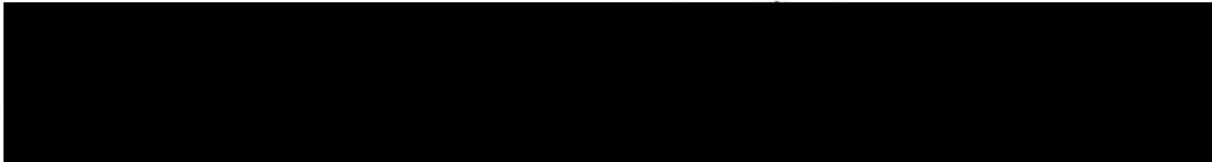
Nicht-interventionelle Studie (NIS) zum klinischen Einsatz von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® - GAM-36

Versionsnummer	Version 02
Datum der letzten Protokollversion	10.12.2019
EU PAS Register	nicht registriert
Wirkstoff	i.v. Immunglobulin vom Menschen
Arzneimittel	octagam® 5%, octagam® 10%, panzyga®
Zulassungsnummern	PEI.H.11974.01.1, PEI.H.03627.01.1, PEI.H.11786.01.1
Verfahrensnummer	-
Inhaber der Zulassung	Octapharma GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 11 D-40764 Langenfeld E-Mail: info.de@octapharma.com, www.octapharma.de
Gemeinsame PASS	“Nein”
Fragestellung und Ziele	Die Erhebung von Daten zum klinischen Einsatz von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® in allen den Anwendungsgebieten entsprechenden Indikationen.
Studienland	Deutschland
Autor	██ ██ ██
Inhaber der Zulassung	Octapharma GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 11 D-40764 Langenfeld E-Mail: info.de@octapharma.com, www.octapharma.de
Inhaber der Zulassung Kontaktperson	siehe oben

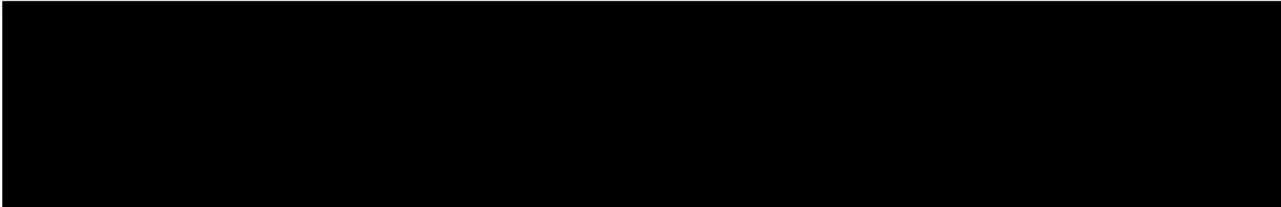
UNTERSCHRIFTEN



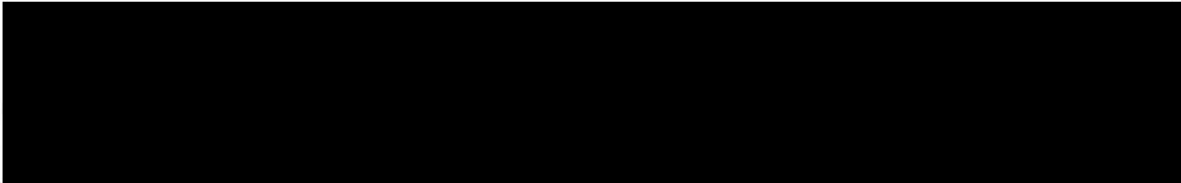
Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11, D-40764 Langenfeld



Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11, D-40764 Langenfeld



Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft mbH
Oberlaaer Str. 235, A-1100 Wien



Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft mbH
Oberlaaer Str. 235, A-1100 Wien

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Verantwortlichkeiten	5
4	Zusammenfassung	6
5	Ergänzungen und Aktualisierungen	8
6	Milestones	8
7	Rationale und Hintergrund	9
8	Zieldefinition	9
9	Untersuchungsmethode	9
9.1	Studiendesign	10
9.2	Studienaufbau	10
9.3	Variablen	10
9.4	Datenerhebung	11
9.5	Studiengröße	12
9.6	Datenmanagement	13
9.7	Datenanalyse	13
9.8	Qualitätssicherung	13
9.9	Grenzen der Untersuchungsmethoden	14
9.10	Andere Aspekte	14
10	Rechtliche Aspekte und Schutz des Patienten	14
11	Überwachung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)	15
11.1	Definition einer UAW und anderer sicherheitsrelevanter Informationen	15
11.2	Melden einer UAW und anderer sicherheitsrelevanter Informationen	17
12	Zwischen- und Abschlussberichte	17
13	Referenzen	18
14	Anhang	18
14.1	Anhang 1. Liste eigenständiger Dokumente	18

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
eCRF	Elektronisches CRF
pCRF	Papier-CRF
EDC	Electronic Data Capture
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IVIg	Intravenöses Immunglobulin
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SmPC	Summary of product characteristics
SOP	Standard Operating Procedure
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

3 VERANTWORTLICHKEITEN

Projektverantwortliche des Sponsors:

Projektleitung:

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

Stufenplanbeauftragter/ Pharmakovigilanz:

[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

Vertragsmanagement:

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

Externe CRO (eCRF, Datamanagement, Statistik):

Alcedis GmbH
Winchesterstrasse 3
D-35394 Gießen

4 ZUSAMMENFASSUNG

Titel	Nicht-interventionelle Studie zum klinischen Einsatz von octagam® 5%, octagam® 10% und panzyga®.
Rationale und Hintergrund	<p>octagam® 5%, octagam® 10% und panzyga® sind polyvalente Immunglobuline zur intravenösen Applikation (IVIg), die aus humanem Blutplasma hergestellt werden. Intravenöse Immunglobuline werden zur Substitution von Antikörpern bei primären oder sekundären Antikörpermangelkrankheiten und zur Immunmodulation bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen verabreicht.</p> <p>Die hier vorliegende nicht-interventionelle Studie soll dazu beitragen, zusätzliche Erkenntnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von octagam® 5%, octagam® 10% und panzyga® unter Routinebedingungen zu liefern, sowie mögliche Risikofaktoren aufgrund der Vorerkrankungen bzw. Vortherapien zu identifizieren, die bisher nur unzureichend systematisch erfasst wurden.</p>
Ziel	<p>Das Ziel dieser NIS ist die Erfassung von Daten zum klinischen Einsatz von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® in allen den Anwendungsgebieten entsprechenden Indikationen.</p> <p>Dazu gehören vor allem Erkenntnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit in allen Altersgruppen und im direkten Vergleich der drei Immunglobulin-Präparate. Darüber hinaus sollen zusätzliche Informationen zu möglichen Risikofaktoren gewonnen werden, im Hinblick auf die Dauer und Schwere der Grunderkrankung, das Alter und eventuelle Vorerkrankungen und Vortherapien.</p>
Studiendesign	Es handelt sich um eine offene, prospektive, multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS). Sie beginnt am 01.01.2020 und endet am 28.02.2025.
Patientenpopulation	Es können Patienten jeden Alters und Geschlechts eingeschlossen werden. Es gelten die in der Fachinformation aufgeführten zugelassenen Indikationen. Die Beobachtungsdauer eines einzelnen Patienten ist variabel, da sie aufgrund der unterschiedlichen Indikationen nicht vereinheitlicht werden kann.
Studiengröße	Insgesamt sollen 5.000 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die NIS wird in ca. 200 Praxen oder ambulanten Zentren in Deutschland durchgeführt.
Studienvariablen	<p>Als Basisparameter werden beim Einschluss eines Patienten neben den demographischen Daten, die Angaben zur Diagnose, Vorerkrankungen und -therapien dokumentiert.</p> <p>Jede Behandlungsdokumentation beinhaltet Angaben zur Infusion sowie das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Außerdem werden - soweit vorhanden - zusätzliche Informationen</p>

	zur Wirksamkeit wie krankheitsspezifische Laborparameter oder Scores, zusätzliche Therapien und bei Antikörpermangel die Anzahl der Infektionen erfasst.
Datenerhebung	Die Datenerhebung erfolgt auf speziellen Erhebungsbögen (CRFs), die je nach Anwendungsgebiet – Substitutionstherapie bei Antikörpermangel oder Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen – unterschiedliche Fragen beinhalten. Die Dokumentation erfolgt wahlweise entweder per Papier-CRF oder online per elektronischem CRF (eCRF).

5 ERGÄNZUNGEN UND AKTUALISIERUNGEN

Tabelle 1: Substantielle Ergänzungen oder andere Protokollaktualisierungen

Zahl	Datum	Abschnitt des Studienprotokolls	Ergänzung oder Aktualisierung	Grund
1	23.08.2023	9.2 Studienaufbau 9.5 Studiengröße	9.2 Die Studie beginnt am 01.01.2020 und endet am 28.02.2025. 9.5 Insgesamt sollen 5.000 Patienten eingeschlossen werden	Verlängerung der Laufzeit der NIS um 1 Jahr, daher auch die Anpassung der geplanten Patientenzahl
-	-	-	-	-

6 MILESTONES

Tabelle 2: Studien Milestones und Plantermine

Milestone	Plantermine
Beginn Patientendokumentation	01.01.2020
Ende Patientendokumentation	28.02.2025
Registrierung im ISRCTN-Register:	Dezember 2019
Abschlussbericht der Studienergebnisse	Bis spätestens 1 Jahr nach Ende der Datenerfassung

7 RATIONALE UND HINTERGRUND

octagam[®] 5%, octagam[®] 10% und panzyga[®] sind polyvalente Immunglobuline zur intravenösen Applikation (IVIg), die aus humanem Blutplasma hergestellt werden. Die Gewinnung der Plasmaspenden, die Herstellung und die Maßnahmen zur Sicherheit des Produktes unterliegen strengen, behördlich vorgegebenen Regelungen.

Intravenöse Immunglobuline werden zur Substitution von Antikörpern bei primären oder sekundären Antikörpermangelkrankheiten und zur Immunmodulation bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen verabreicht. Die Änderungen der core SmPC durch die EMA 2019 haben das Indikationsspektrum zur Anwendung von IVIg aktuell erweitert.

octagam[®] 5% wird seit 1995 mit großem Erfolg eingesetzt. octagam[®] 10% ergänzt seit 2008 das Immunglobulinportfolio von Octapharma. Es ist doppelt so hoch konzentriert wie octagam[®] 5% bei gleicher Galenik und identischen Produktionsprozessen. Begleitende nicht-interventionelle Studien konnten die gute Verträglichkeit und Sicherheit von octagam 5% und 10% zeigen (Debes et al. 2007; Frenzel et al. 2016). 2016 wurde panzyga[®] als weiteres 10%iges IVIg zugelassen. Es unterscheidet sich von octagam[®] in erster Linie durch das Herstellungsverfahren und der Verwendung von Glycin als Stabilisator.

Die hier vorliegende nicht-interventionelle Studie soll dazu beitragen, zusätzliche Erkenntnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von octagam[®] 5%, octagam[®] 10% und panzyga[®] unter Routinebedingungen zu liefern, sowie mögliche Risikofaktoren aufgrund der Vorerkrankungen bzw. Vortherapien zu identifizieren, die bisher nur unzureichend systematisch erfasst wurden. Die Daten werden regelmäßig ausgewertet und die Ergebnisse auf Fachkongressen oder in Fachjournalen veröffentlicht.

8 ZIELDEFINITION

Das Ziel dieser NIS ist die Erfassung von Daten zum klinischen Einsatz von octagam[®] 5%, octagam[®] 10% oder panzyga[®] in allen den Anwendungsgebieten entsprechenden Indikationen. Dazu gehören vor allem Erkenntnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit in allen Altersgruppen und im direkten Vergleich der drei Immunglobulin-Präparate. Darüber hinaus sollen zusätzliche Informationen zu möglichen Risikofaktoren gewonnen werden, im Hinblick auf die Dauer und Schwere der Grunderkrankung, das Alter und eventuelle Vorerkrankungen und Vortherapien.

9 UNTERSUCHUNGSMETHODE

Als Untersuchungsmethode wurde die nicht-interventionelle Studie (NIS) gewählt, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Bei nicht-interventionellen Studien folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis und gemäß den in der Zulassung des

Arzneimittels festgelegten Angaben für seine Anwendung. Die Entscheidung, einen Patienten in die NIS einzubeziehen, ist unabhängig von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels.

Nicht-interventionelle Studien ermöglichen es ferner, zusätzliche Informationen zu Anwendungsverhalten und Compliance, zu Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Wirksamkeit unter Bedingungen des klinischen Alltags systematisch zu erfassen und auszuwerten. Zudem dienen NIS der fortlaufenden Beurteilung des Arzneimittels in den erfassten Bereichen und ermöglichen aktuelle Nutzen-Risiko-Bewertungen.

9.1 STUDIENDESIGN

Die vorliegende Studie ist eine offene, prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie (NIS) nach § 4 (23) und § 67 (6) AMG.

Das Ziel dieser NIS ist die Erhebung von Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® in der täglichen Anwendung.

9.2 STUDIENAUFBAU

Die Studie beginnt am 01.01.2020 und endet am 28.02.2025.

Es können Patienten jeden Alters und Geschlechts eingeschlossen werden. Es gelten die in der Fachinformation aufgeführten zugelassenen Indikationen. Die Beobachtungszeit eines einzelnen Patienten ist variabel, da sie aufgrund der unterschiedlichen Indikationen nicht vereinheitlicht werden kann.

Die Auswahl der Patienten zum Einschluss in die Studie wird nicht eingeschränkt, sondern erfolgt nach der Feststellung der Behandlungsnotwendigkeit mit octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® durch den behandelnden Arzt. Dabei sind Warnhinweise und Kontraindikationen gemäß Fachinformation zu beachten. Die Dosierung erfolgt entsprechend den dort genannten Empfehlungen bzw. liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes. Entsprechend dem Charakter der Nicht-Intervention legt ebenfalls der behandelnde Arzt die Anzahl und die Dauer der Behandlungen sowie Häufigkeit und Umfang der Visiten fest.

Ein regelmäßiges Monitoring durch Mitarbeiter des Sponsors oder eines externen Institutes (CRO) in den Zentren ist nicht vorgesehen, kann in Einzelfällen jedoch erforderlich sein (s. 10. Rechtliche Aspekte).

9.3 VARIABLEN

Als Basisparameter werden für jeden Patienten die demographischen Daten erfasst, sowie die Diagnose bzw. Indikation für die Immunglobulin-Therapie mit Angaben zu Schwere und Dauer der Erkrankung. Weitere Informationen zur Patientenanamnese beinhalten Angaben zu Begleiterkrankungen und bisherigen Vorthérapien.

Für jede Infusion mit octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® werden das Infusionsdatum, die eingesetzte Dosis, die Infusionsdauer, Prämedikation sowie die verwendeten Chargennummern erfasst. Das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) während oder nach der Infusion wird ebenfalls dokumentiert. Detaillierte Angaben zu zusätzlichen Therapien vor und während der Behandlung ermöglichen zusätzliche Informationen zum Krankheitsverlauf bzw. Therapieerfolg.

Daten zur Wirksamkeit werden durch die Erfassung von Laborwerten oder anderen krankheitsspezifischen Parametern wie neurologischen Scores gesammelt, die vor Beginn und während der Behandlung mit octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® erhoben wurden.

Diese Parameter können je nach Indikation unterschiedlich sein. Beispielsweise wird die Wirksamkeit bei Patienten mit Antikörpermangel durch die Erfassung der IgG-Spiegel und die Art und Anzahl der Infekte vor Beginn und während der Immunglobulin-Behandlung beurteilt. Bei Patienten, bei denen Immunglobuline zur Immunmodulation eingesetzt werden, wie z.B. bei der Immunthrombozytopenie (ITP), sind die Thrombozytenwerte geeignete Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit. Bei neurologischen Erkrankungen wie z.B. der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) ermöglicht die Erfassung von krankheitsspezifischen Scores (z.B. INCAT-Score) vor und unter der Immunglobulin-Therapie die Beurteilung des Krankheitsverlaufs.

9.4 DATENERHEBUNG

Die Dokumentation der Behandlungen mit octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® erfolgt auf speziellen Erhebungsbögen (CRFs), die entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankung entweder die Substitutionstherapie aufgrund eines Antikörpermangels oder die Behandlung zur Immunmodulation erfassen.

Zur besseren Übersicht werden die beiden Anwendungsgebiete - Antikörpermangel und Immunmodulation - auf unterschiedlichen CRFs dokumentiert, die jeweils die Abschnitte Ersterfassung und Behandlungsdokumentation umfassen. Liegt eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) vor, werden die Angaben auf speziellen UAW-Bögen dokumentiert. Liegt eine Schwangerschaft vor, werden die Angaben zur Schwangerschaft und zum Neugeborenen auf dem entsprechenden Schwangerschaftsbogen dokumentiert. Bei Beendigung eines Patienten erfolgt eine Abschlussdokumentation.

Die Datenerfassung erfolgt wahlweise entweder per Papier-CRF (pCRF) oder online per elektronischem CRF (eCRF). Der behandelnde Arzt legt sich bei der Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie fest, ob er die Dokumentation per pCRF oder per eCRF wünscht. Die Inhalte des eCRF und der Papierversion sind gleich.

Patientenidentifikation

Jeder Patient wird innerhalb der NIS durch die Kombination aus Zentrumscode und Patientennummer identifiziert (interne Patienten-ID). Der Zentrumscode wird von Octapharma vergeben, auf den CRFs vorab ausgefüllt und dem teilnehmenden Zentrum mitgeteilt. Die Patientennummer wird vom teilnehmenden Zentrum selbst gewählt und in das entsprechende Feld auf dem CRF eingetragen. Die einmal gewählte Patientennummer ist auch bei Folgedokumentationen zu verwenden.

Erhebungsbögen (CRFs)

Die CRFs bestehen jeweils aus drei Abschnitten:

- 1) **Ersterfassung:** Die Bögen zur Ersterfassung sind einmalig bei Neuaufnahme eines Patienten auszufüllen. Sie erfassen die demographischen Daten des Patienten, sowie detaillierte Informationen zur Diagnose, Begleiterkrankungen und Vortherapien.
- 2) **Behandlungsdokumentation:** Die Behandlungsdokumentation umfasst zu jeder Infusion mit octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® Angaben zu Infusionsdatum, Infusionsdauer, Dosis, Chargenbezeichnung, Angaben zur Verträglichkeit und Prämedikation. Zusätzlich werden je nach Indikation krankheitsspezifische Laborparameter (z.B. IgG-Werte bei Antikörpermangel, Thrombozytenwerte bei Patienten mit ITP) oder neurologische Scores dokumentiert. Darüber hinaus werden Informationen zum Krankheitsverlauf wie Infektionen bei Antikörpermangel oder zu zusätzlichen/begleitenden Therapien erfasst.
- 3) **Abschlussdokumentation:** Dieser Bogen ist einmalig bei Beendigung eines Patienten auszufüllen. Sie beinhaltet auch eine Gesamtbeurteilung der Therapie durch den behandelnden Arzt.

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die während oder nach der Verabreichung von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® auftreten, werden auf separaten Erhebungsbögen (UAW-Bogen) dokumentiert. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft werden die Angaben zur Schwangerschaft sowie zum Neugeborenen ebenfalls auf einem separaten Schwangerschaftsbogen dokumentiert (s. 11. Überwachung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen).

Chargendokumentation

Zur Dokumentation jeder verwendeten Flasche von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® ist es erforderlich, dass das auf der Flasche befindliche farbige Chargenetikett verwendet wird. Bei der Verwendung der Papier-CRFs wird das Chargenetikett in der Dokumentationsmappe auf jeden Behandlungsbogen in das dafür vorgesehene Feld aufgeklebt.

Bei Verwendung des eCRF-Systems wird bei der Behandlungsdokumentation nach der Eingabe der Infusionsdaten ein entsprechendes Formular ausgedruckt und mit dem farbigen Chargenaufkleber versehen. Dieses Formular wird im Original an die Octapharma GmbH gesendet.

9.5 STUDIENGRÖÖE

Insgesamt sollen 5.000 Patienten eingeschlossen werden. Die Zahl der Behandlungen pro Patient und die Beobachtungsdauer eines Patienten innerhalb der Studie ist variabel, je nach Indikation und vorgesehennem Behandlungsschema durch den behandelnden Arzt.

Die NIS wird in ca. 200 Praxen und ambulanten Zentren in Deutschland durchgeführt.

9.6 DATENMANAGEMENT

Papierdokumentation (pCRF)

Eingehende Dokumentationsbögen werden nach einer festgelegten Vorgehensweise von den Projektverantwortlichen des Sponsors gesichtet und auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Fehlende oder nicht plausible Angaben in den Dokumentationsbögen werden durch schriftliche oder telefonische Nachfragen (Queries) geklärt und nach intern festgelegten Vorgaben dokumentiert. UAW-Meldebögen werden unverzüglich der Abteilung Arzneimittelsicherheit von Octapharma zur Bewertung weitergeleitet. Nach Klärung der Queries erfolgt die elektronische Erfassung der Daten in der Datenbank durch die von Octapharma beauftragte CRO.

Elektronische Dokumentation (eCRF)

Die Zentren, die sich für die elektronische Erfassung entscheiden, dokumentieren die Daten direkt in das EDC-System. Die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität erfolgt beim Speichern über programmierte Edit Checks und zusätzlich in einem zweiten Schritt über das Query Management im EDC-System. Falls UAWs dokumentiert werden, wird automatisch eine Nachricht an die Abteilung Arzneimittelsicherheit von Octapharma generiert.

9.7 DATENANALYSE

Die statistische Auswertung erfolgt über die beauftragte CRO. Grundlage ist ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), der alle Details der durchzuführenden Analysen beschreibt.

Die statistische Analyse aller Parameter erfolgt deskriptiv. Alle Daten werden komplett gelistet und in summarischen Tabellen dargestellt. Allgemein gilt, dass fortlaufende Variablen mittels folgender summarischer statistischer Parameter beschrieben werden: arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Häufigkeitstabellen (absolute und relative Häufigkeiten) werden für kategorielle Merkmale zur qualitativen Datenbeurteilung erstellt. Die Auswertungen werden für die gesamte Patientenpopulation sowie für vorab definierte Subgruppen durchgeführt.

9.8 QUALITÄTSSICHERUNG

Die Bearbeitung, Erfassung und Auswertung aller dokumentierten Daten erfolgt nach vorher festgelegten, schriftlichen Vorgehensweisen und firmeninterner SOPs. Der Ablauf der Datenbearbeitung und -erfassung ist in einem Data Management Plan (DMP) festgelegt. Datenbankchecks und Plausibilitätskontrollen erfolgen nach einem festgelegten Data Validation Plan (DVP). Das Datenbankmanagement erfolgt durch die beauftragte CRO.

Elektronische Dokumentation

Die Projektmanager des Sponsors werden von der CRO durch Schulungen in das EDC-System eingewiesen. Nur geschulte Mitarbeiter des Sponsors sind berechtigt, ggf. notwendige Schulungen bei teilnehmenden Zentren durchzuführen. Die Zentren erhalten dann eine Zugangsberechtigung zur Dokumentation im eCRF. Checks auf Plausibilität und Vollständigkeit erfolgen automatisch, direkt bei der Dateneingabe oder durch definierte, Reports und Datenchecks der Datenbank.

9.9 GRENZEN DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Aufgrund des Studiendesigns der offenen, nicht kontrollierten, nicht-interventionellen Studie können nur begrenzt statistische Aussagen zur Wirksamkeit der Produkte getroffen werden. Durch das Studiendesign ist weiterhin die Validität der erfassten Daten eingeschränkt, da u.a. kein regelmäßiges Monitoring bei den behandelnden Ärzten erfolgt.

Die Erfassung und die statistische Auswertung der Daten erfolgt deskriptiv, d.h. es können ggf. nur eingeschränkt Hypothesen aufgestellt und belegt bzw. widerlegt werden.

9.10 ANDERE ASPEKTE

Die Papier-CRFs werden in regelmäßigen Abständen direkt per Briefpost an Octapharma geschickt (Ausnahme UAW-Bogen, s. 11. Überwachung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen). Für die Dokumentation im eCRF erhalten die Zentren per Email eine entsprechende Zugangsberechtigung

Die Publikation der Ergebnisse in einem wissenschaftlichen Medium ist vorgesehen. Die Registrierung dieser NIS erfolgt im ISRCTN-Register (<http://www.controlled-trials.com>).

10 RECHTLICHE ASPEKTE UND SCHUTZ DES PATIENTEN

Grundlage für die Teilnahme eines Zentrums an dieser NIS ist ein Vertrag, in dem die Rahmenbedingungen der Durchführung beschrieben und Rechte und Pflichten der Vertragspartner geregelt sind. Der Sponsor erfüllt demnach die Anzeigepflichten nach § 67 (6) AMG. Für die Vertragspartner bzw. teilnehmenden Ärzte bestehen keine zusätzlichen gesetzlichen Anzeigepflichten. Sie tragen jedoch Sorge für die Einhaltung berufsständischer Vorgaben und für die vertragsgemäße Durchführung dieser Studie.

Patientenbezogene Daten werden ausschließlich pseudonymisiert (Bundesdatenschutzgesetz § 46 Abs. 5) in den Dokumentationsbögen erfasst. Eine Patientenidentifikationsliste, die die Patientennummer mit dem Namen verknüpft, wird im Zentrum erstellt und vom teilnehmenden Arzt ausschließlich den dafür autorisierten Personen des Zentrums zugänglich gemacht. Ein Formular zur Patienteninformation über die Teilnahme an der Studie sowie die

Einwilligungserklärung gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) zur Verwendung und Verarbeitung der pseudonymisierten Daten wird dem behandelnden Arzt mit den Studienunterlagen zur Verfügung gestellt.

Ein regelmäßiges Monitoring durch Mitarbeiter des Sponsors oder der CRO in den Zentren ist nicht vorgesehen. Sollte es im Rahmen eines Audits notwendig werden, dass von Octapharma oder Dritten (z.B. Behörden) Einsicht in Krankenakten genommen wird, muss der teilnehmende Arzt vorab das schriftliche Einverständnis der Patienten einholen.

Eine Beratung durch eine Ethikkommission ist für eine NIS gesetzlich nicht vorgeschrieben, wird aber in den gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen empfohlen. Dessen ungeachtet kann sich z.B. aus berufsständischen Vorgaben oder aus dem Arbeitsverhältnis eine entsprechende Pflicht für den teilnehmenden Arzt ergeben. Deshalb wurde die NIS einer Ethikkommission zur Bewertung vorgelegt. Die Bewertung wird den teilnehmenden Ärzten auf Anforderung zur Verfügung gestellt.

11 ÜBERWACHUNG UND MELDUNG VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (UAW)

Um eine kontinuierliche Überwachung der Produktsicherheit zu ermöglichen, müssen alle nachfolgend definierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und andere für die Arzneimittelsicherheit relevanten Informationen („Sicherheitsinformationen“) dokumentiert und Octapharma gemeldet werden.

11.1 DEFINITION EINER UAW UND ANDERER SICHERHEITSRELEVANTER INFORMATIONEN

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW):

Nebenwirkungen sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf ein Arzneimittel (unerwünschte Arzneimittelwirkung/UAW). Darunter fallen unerwünschte Symptome, Gesundheitszustände oder nicht normale Laborergebnisse, die nach Beginn der Arzneimittelanwendung auftreten und von denen vermutet wird, dass sie mit dessen Verabreichung in Zusammenhang stehen.

UAWs können auftreten, wenn das Arzneimittel zulassungskonform, nicht zulassungskonform oder innerhalb beruflicher Exposition angewendet wird. Als nicht zulassungskonform gelten Off-Label-Use, Überdosierung, Arzneimittelmissbrauch und -fehlgebrauch sowie Medikationsfehler.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Eine UAW ist schwerwiegend, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- führt zum Tod,
- ist lebensbedrohend (das heißt, dass der Patient zur Zeit des Ereignisses einem unmittelbaren Todesrisiko ausgesetzt war; nicht gemeint ist die hypothetische Annahme, dass es zu einem lebensbedrohenden Zustand hätte kommen können, wenn die Reaktion schwerer gewesen wäre),
- erfordert einen stationären Aufenthalt des Patienten oder eine Verlängerung des derzeitigen stationären Aufenthalts (dies beinhaltet mindestens eine Übernachtung im Krankenhaus aufgrund der UAW; nicht gemeint sind eine ambulante Behandlung, Überwachung oder Diagnostik),
- führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität,
- führt zu einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler,
- ist ein medizinisch bedeutsames Ereignis, wie z.B. die vermutete Übertragung eines Infektionserregers, eine Inhibitorentwicklung, ein thromboembolisches Ereignis oder eine andere Reaktion, die beschleunigt gemeldet werden sollte, auch wenn sie nicht sofort eines der oben genannten Kriterien erfüllt (z.B. Behandlung auf einer Intensivstation oder zu Hause wegen allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Krämpfen, auch wenn keine stationäre Aufnahme erfolgt oder es nicht zu Abhängigkeit oder Missbrauch käme).

Weitere relevante Informationen zur Arzneimittelsicherheit:

Alle sicherheitsrelevanten Informationen in Bezug auf

- Verdacht auf Übertragung von infektiösen Erregern (inklusive Serokonversion gegen spezifische Antigene),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Arzneimittelmisbrauch (dauerhafter, sporadischer oder beabsichtigter übermäßiger Gebrauch eines medizinischen Produkts, der im Widerspruch zur Fachinformation oder anerkannten medizinischen Praxis steht),
- Fehlgebrauch (Situationen, in denen das Arzneimittel absichtlich oder unabsichtlich nicht im Einklang mit den Angaben in der Fachinformation oder des anerkannten ärztlichen Gebrauchs angewendet wurde),
- Überdosis (Verabreichung, die einzeln oder kumulativ die in der Fachinformation angegebene empfohlene Dosis überschreitet. Eine klinische Bewertung sollte immer erfolgen),
- Abhängigkeit,
- Medikationsfehler (Verordnungs-, Anwendungs- oder Abgabefehler),
- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Medizinprodukten,
- berufliche Exposition

- Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit oder Unwirksamkeit (z.B. Versagen der erwarteten pharmakologischen Wirkung),
- Verdacht auf Fälschung,
- Beanstandungen der Produktqualität, die zu einer Gefährdung des Patienten führen können

im Zusammenhang mit der Gabe von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga®, auch wenn keine Nebenwirkung aufgetreten ist.

11.2 MELDEN EINER UAW UND ANDERER SICHERHEITSRELEVANTER INFORMATIONEN

Alle vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und andere Sicherheitsinformationen im Zusammenhang mit der Verabreichung von octagam® 5%, octagam® 10% oder panzyga® müssen Octapharma unter Verwendung des UAW-Meldebogens, bei Schwangerschaft unter Verwendung des Schwangerschaftsbogens mitgeteilt werden.

Bei Verwendung der Papier-CRFs müssen UAWs sofort nach Bekanntwerden (innerhalb von 24 Stunden) per Fax (██████████) oder E-Mail (██████████) an die Arzneimittelsicherheit der Octapharma GmbH gemeldet werden.

Zentren, die das eCRF nutzen, geben die Meldung direkt in das UAW-Formular des EDC-Systems ein, das automatisch eine Nachricht an die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Octapharma GmbH generiert.

Weitere Informationen zu möglichen UAWs und anderen Sicherheitsinformationen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) enthalten.

Die Kontaktdaten des Stufenplanbeauftragten (StpB) bzw. seines Vertreters lauten:

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

12 ZWISCHEN- UND ABSCHLUSSBERICHTE

Über die gesamte Laufzeit der NIS werden alle relevanten Daten der Zwischen- und Endergebnisse in den jeweiligen Periodic Safety Update Reports (PSUR) den zuständigen Behörden der Länder, in denen octagam® 5%, octagam® 10% und panzyga® zugelassen sind, offengelegt.

Der Abschlussbericht wird innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung erstellt und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständiger Bundesoberbehörde in Deutschland übermittelt.

13 REFERENZEN

- Debes et al. 2007. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam®: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 16(9):1038-47.
- Frenzel et al. 2016. Tolerability and safety of octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 54(11):847-855.

14 ANHANG

14.1 ANHANG 1. LISTE EIGENSTÄNDIGER DOKUMENTE

Tabelle 3: Liste der eigenständigen Dokumente

Nr.	Dokument Referenznummer	Datum	Titel
1			
2			
3			