

Titel	Nicht-interventionelle Langzeitstudie (NIS) zum klinischen Einsatz von Biotest IVIGs in verschiedenen Indikationen
NIS Nummer	Biotest NIS-020
Beobachtungsplan Version	4.0
Beobachtungsplan Datum	19. November 2024
ENCEPP Register Nummer	EUPAS41516
Wirkstoff	Humanes, polyvalentes Immunglobulin (ATC Kode: J06BA02)
Arzneimittel	Intratect 50 g/l; Intratect 100 g/l; Yimmugo
Zulassungsinhaber	Biotest AG Landsteiner Straße 3 63303 Dreieich Kontakt: Prof. Artur Bauhofer, Senior Director, Corporate Medical Affairs, Biotest AG, +496103-801-730
Wissenschaftliche Fragestellung und Ziele	Zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu Verträglichkeit und Wirksamkeit durch Verbreiterung der Datenbasis unter Alltagsbedingungen
Studienländer	Deutschland
Autor	Prof. Dr. Artur Bauhofer Senior Director Corporate Medical Affairs

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Abkürzungsverzeichnis	3
3. Verantwortliche Parteien	4
4. Abstract.....	5
5. Amendments und Aktualisierungen	7
6. Zeitplan	7
7. Studienrationale und Hintergrund	7
8. Studienziele	8
8.1. Wirksamkeit und Patientenzufriedenheit	8
8.2. Verträglichkeit und Sicherheit.....	9
9. Methoden	9
9.1. Studiendesign.....	9
9.2. "Setting".....	10
9.3. Variablen	10
9.4. Datenquellen	11
9.5. Studienumfang	11
9.6. Datenmanagement.....	12
9.7. Datenanalyse	12
9.8. Qualitätskontrolle.....	13
9.9. Limitierung der Methoden.....	13
9.10. Andere Aspekte.....	13
10. Patientenschutz, -information und Einwilligung.....	14
11. Management und Reporting von unerwünschten Ereignissen / unerwünschten Arzneimittelwirkungen	14
11.1. Definitionen	14
11.2. Meldeprozess.....	16
11.3. Kontaktdetails.....	16
12. Auswertungsplan und Kommunikation von Studienergebnissen.....	16
13. Referenzen	17
Annex 1. Liste der eigenständigen Dokumente.....	17

2. Abkürzungsverzeichnis

AIR	Jährliche Infektionsrate
AWB	Anwendungsbeobachtung
CI.....	Konfidenz Intervall
CIDP	Chronische inflammatorische demyelisierende Polyathropathie
CRO	Contract Research Organisation
DMP	Daten Management Plan
eCRF	electronic Case Report Form
GBS.....	Guillain-Barré-Syndrom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INCAT	Inflammatory neuropathy cause and treatment scale
I-RODS	Inflammatory rasch-built overall disability scale
ITP	Immun-thrombozytopenie
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
MG.....	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale
MMN.....	Multifokale motorische Neuropathie
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PASS.....	Post-Autorisierungs Sicherheits-Studie
PID	Primäre Immundefizienz
PSUR	Periodic Safety Update Report
QoL.....	Quality of Life (Lebensqualität)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS.....	Statistical Analysis System
SF-36.....	Short Form 36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand
SID	Sekundäre Immundefizienz
UE	Unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

3. Verantwortliche Parteien

Sponsor	Biotest AG Landsteiner Straße 5 63303 Dreieich
Wissenschaftlicher Kontakt	Prof. Dr. Artur Bauhofer, Senior Director, Corporate Medical Affairs, Biotest AG NIS@biotest.de Telefon: 06103-801-730
CRO	Advanced Medical Services GmbH (AMS) Am Exerzierplatz 2 68167 Mannheim, Germany
Kontakt	Caroline Rohe Project Data Manager Am Exerzierplatz 2 68167 Mannheim, Germany caroline.rohe@ams-europe.com Telefon: 621 700 95 185
Studienleiter	PD Dr. Stephan Borte Klinikum St. Georg gGmbH ImmunDefektCentrum Leipzig Delitzscher Straße 141 04129 Leipzig Stephan.Borte@SanktGeorg.DE

4. Abstract

Titel	Nicht-interventionelle Langzeitstudie (NIS) zum klinischen Einsatz von Biotest IVIGs in verschiedenen Indikationen
Studienrationale und Hintergrund	Die in der Zulassungsphase gewonnenen Erfahrungen mit Immunglobulinpräparaten (IVIGs) sind limitiert. Die Durchführung dieser Studie nach Erteilung einer Zulassung dient der Überprüfung des Verträglichkeitsprofils, der Wirksamkeit und der Patientenzufriedenheit während des Einsatzes in der ärztlichen Routine unter Alltagsbedingungen in verschiedenen Indikationsbereichen.
Studienziele	Studienziel ist ein Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit sowie der Patientenzufriedenheit. Weitere Studienziele sind ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zur Verträglichkeit und Sicherheit durch Verbreiterung der Datenbasis unter Alltagsbedingungen.
Studiendesign	Nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie (NIS)
Studienpopulation	Es können Patienten jeden Alters und Geschlechts eingeschlossen werden. Es gelten die in der Fachinformation aufgeführten zugelassenen Indikationen.
Studienvariablen	Dokumentiert werden Demographie, Angaben zur Diagnose, Vorerkrankungen und Begleittherapien. Jede Behandlungsdokumentation beinhaltet Angaben zur Infusion sowie zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Außerdem werden zusätzliche Informationen zur Wirksamkeit, wie krankheitsspezifische Laborparameter, Scores, auftretende Infektionen, Angaben zur Lebensqualität erfasst.
Datenbasis	Die Daten werden mittels eCRF erhoben. Das Auftragsforschungsinstitut (CRO) stellt durch Plausibilitätschecks und automatische Eingabeüberprüfungen der Pflichtfelder im eCRF die Datenqualität sicher. Ein auswertbarer Patient ist ein mit einem Biotest IVIG behandelter Patient mit mindestens einem danach berichteten Wert zu Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.
Fallzahl	Es ist geplant, 3000 Patienten im Rahmen der Studie zu dokumentieren, um in klinischen Studien gewonnene Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sinnvoll zu ergänzen und unter Alltagsbedingungen zu überprüfen. Auch seltene unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von bis zu 0,001 lassen sich mit dieser Fallzahl mit 95%iger Wahrscheinlichkeit nachweisen.

Datenanalyse	Die statistischen Auswertungen erfolgt mittels des Programm SAS. Die quantitativen Variablen werden durch Anzahl der Werte, Mittelwert, Median, Standardabweichung, wo angebracht Konfidenzintervall, Minimum und Maximum beschrieben. Die qualitativen Variablen werden mit Hilfe absoluter (n) und relativer (%) Häufigkeiten dargestellt.
Zeitplan	Die Dokumentation in der NIS soll beginnend in 2021 über 6 Jahre durchgeführt werden oder bis die geplante Fallzahl erreicht ist.

5. Amendments und Aktualisierungen

Beobachtungsplan Version 2.0: Austausch des TSQM II durch den SF-36 Fragebogen und Aktualisierung des Zeitplans.

Beobachtungsplan Version 3.0: Erweiterung der NIS um das Biotest IVIG Yimmugo. Verlängerung der Studiendauer um 1 Jahr. Redaktionelle Überarbeitung.

6. Beobachtungsplan Version 4.0: Aufnahme einer Interim Analyse. Verlängerung der Studiendauer um 1 Jahr. Zeitplan

Meilenstein	Geplantes Datum
Start der Datensammlung	01.04.2021
Ende der Datensammlung	31.03.2027
Finaler Bericht der Datensammlung	31.12.2027

Die Datenerhebung soll über 6 Jahre durchgeführt werden oder bis die geplante Fallzahl von 3000 Patienten erreicht ist.

Hinsichtlich des Verlaufs der Beobachtungs-Studie sind keine separaten Interims Berichte geplant.

7. Studienrationale und Hintergrund

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Nicht-interventionelle Studie (NIS). Der Beobachtungsplan wurde angepasst an die aktuellen Empfehlung der EMA zur Post-Autorisierungs Sicherheits-Studie (PASS) erstellt [1].

Die Zulassung eines IVIGs erfolgt auf der Basis kontrollierter klinischer Studien zur Feststellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit. In den Begriff "Unbedenklichkeit" fließen sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit ein. Klinische Studien umfassen für alle diese Präparate allerdings nur vergleichsweise kleine Patientenpopulationen, welche zudem noch strengen Selektionsbedingungen (Ein-/Ausschlusskriterien) unterworfen sind.

Es gibt keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung von den intravenösen Immunglobulinen (IVIGs): Intratect 50 g/l, Intratect 100 g/l und Yimmugo, welche die Durchführung einer Sicherheitsstudie erfordern würde. Die freiwillige Dokumentation weiterer Erkenntnisse im Rahmen der NIS durch standardisierte Beobachtung der Anwendung in der ärztlichen Routine ist daher grundsätzlich wünschenswert, einerseits zur Signalgenerierung, andererseits aber auch um eine breitere Basis für die Einordnung von Signalen aus spontanen Quellen zu schaffen. So können Erfahrungen in speziellen Risikogruppen mit schwerer Grunderkrankung (z.B. HIV, Tumorerkrankung), Begleiterkrankungen und individuellen Risiken z.B. thromboembolischen Risiken oder Diabetes erst in einer solchen umfangreichen NIS erfasst werden. Gleichzeitig zur Verträglichkeit werden im Rahmen einer NIS auch

Erkenntnisse zur Variabilität der ärztlichen Verordnungspraxis und zur Wirksamkeit generiert. Speziell für den Hochdosisbereich in denen IVIGs zur Immunmodulation eingesetzt werden, liegen nur sehr wenige Erkenntnisse mit den Biotest IVIGs vor [3, 4]. Hochdosis-anwendungen sind z.B. in der Neurologie bei der Behandlung von chronisch inflammatorischer demyelisierender Polyathropatie (CIDP) und multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) zu finden.

Im Rahmen dieser NIS werden alle unerwünschten "Ereignisse" (UEs) unabhängig von der festgestellten Kausalität erfasst.

8. Studienziele

8.1. Wirksamkeit und Lebensqualität

Wirksamkeit stratifiziert nach den Indikationsgebieten:

- (1) Primäre Immundefekte mit Antikörpermangel (PID);
- (2) Sekundäre Immundefekte mit Antikörpermangel (SID);
- (3) Immun-thrombozytopenie (ITP);
- (4) Neuropathien: CIDP, MMN, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Myasthenia gravis (MG)

Therapieerfolg anhand individuell erfasster klinischer Parameter und Dokumentation der ärztlichen Einschätzung von Veränderungen des Gesundheitszustandes:

- Besserung der klinischen Symptome (Arzteinschätzung: Sehr gut, gut, mäßig, unbefriedigend)
- Reduktion des Verbrauchs an Prämedikation, Begleitmedikation
- Häufigkeit von Infektionen (nur für PID, SID)
- Häufigkeit von antibiotikapflichtigen Infektionen (nur für PID, SID)
- Häufigkeit schwerer bakterieller Infektionen mit Krankenhauseinweisung (nur für PID, SID)
- Anstieg der Thrombozytenzahl und Häufigkeit von Blutungen (nur ITP)
- Verbesserung des INCAT (Inflammatory-Neuropathy-Cause-and-Treatment) Score, des I-RODS (Inflammatory Rasch-built overall disability scale) und Ermittlung eines Leitungsblocks (nur CIDP, MMN, GBS)
- Aufstehen und 3 Meter gehen (nur GBS)
- Verbesserung des MG-ADL score (nur MG)

Im Rahmen der Routine bestimmte Spiegel der Immunglobuline G, A und M und der Immunglobulin G (IgG) Subklassen, sowie von Kreatinin vor der Infusion.

Bestimmung der Lebensqualität mit dem SF-36 Fragebogen und der allgemeinen Lebensqualität (QoL) mit einer visuellen Analogskala (1-10).

Identifikation von Risikopatienten auf Grund von Vorerkrankungen und Risikofaktoren (z.B. HIV, Tumorerkrankung, hohes Alter). Weitere Risikofaktoren sollen anhand der Ergebnisse der NIS identifiziert werden.

8.2. Verträglichkeit und Sicherheit

Bestätigung der bekannten Verträglichkeit und Sicherheit durch Dokumentation und Auswertung von Daten unter Alltagsbedingungen.

- Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Kausalitätsbewertung durch den Studienarzt und Dokumentation des Zeitpunkts nach Beginn der Infusion.

Dokumentation der Start Infusionsgeschwindigkeit und maximalen Infusionsgeschwindigkeit, Infusionsdauer sowie der Infusionsintervalle (in Wochen).

9. Methoden

9.1. Studiendesign

Nicht-interventionelle, deskriptive, multizentrische, prospektive Studie

- Die Erhebung der Untersuchungsparameter erfolgt im Rahmen der routinemäßigen Behandlung der Patienten gemäß Fachinformation.
- Zusätzliche Parameter, die außerhalb der Routine liegen, werden nicht erhoben.
- Es kommen Fragebögen z.B. zur Erfassung der Lebensqualität und der Funktionalität wie der I-RODS bei Neuropathien zum Einsatz.

Als Messparameter werden dokumentiert:

- Demographie (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index)
- Die Dosierung der IVIGs über die Zeit.
- Wirksamkeit in den Indikationen:
 1. PID, SID: IgG-spiegel vor der Infusion, und die jährliche Infektionsrate (AIR). Bedarf einer Antibiotikatherapie und infektionsbedingte Krankenhaustage.
 2. ITP: Anstieg der Thrombozytenzahl, Anzahl an Blutungen.
 3. Neuropathien: Verringerung der neurologischen Einschränkungen ermittelt mit dem INCAT, I-RODS, 3 Meter gehen und MG-ADL Score. Elektrophysiologische Untersuchung zur Ermittlung eines Leitungsblocks.
 4. Bei allen Indikationen: Krankenhaustage, ärztliche Einschätzung von Veränderungen des Gesundheitszustandes mittels Fragebogen.

5. Die Lebensqualität ermittelt mit dem SF-36 und mit einer 10 Punkte Skala für die globale Lebensqualität.

Verträglichkeit und Sicherheit:

1. UEs mit Kausalitätsbewertung und Dokumentation des Zeitpunkts nach Beginn der Infusion, Infusionsgeschwindigkeit bei Auftreten des UE.
2. Schwangerschaft der Patientin oder der Partnerin.

Dieses Design erscheint geeignet, Studienziele zuverlässig und innerhalb der vorgesehenen Frist zu erreichen.

9.2. "Setting"

Nur einwilligungsfähige Patienten können an der NIS teilnehmen, ansonsten ergeben sich keine Einschränkungen für die Patienten aus dem ambulanten und stationären Bereich. Dokumentiert werden pro Patient nach Aufklärung und Einverständniserklärung (Informed Consent) alle nachfolgenden Applikationen mit den Biotest IVIGs Intratect 50 g/l, Intratect 100 g/l und Yimmugo. Die Beobachtungsdauer eines Patienten innerhalb der Studie ist variabel, je nach Indikation und vorgesehener Behandlungsschema durch den behandelnden Arzt.

Geplant ist es im Durchschnitt 50 Patienten pro Schwerpunktpraxis / Ambulanz in insgesamt 60 Schwerpunktpraxen oder Ambulanzen in Deutschland einzuschließen.

9.3. Variablen

Wirksamkeit für PID und SID (vor Beginn und während der Immunglobulin-Behandlung):

- Infektionen, AIR
- Anzahl Patienten mit Antibiotikabehandlung
- Anzahl infektionsbedingter Krankenhaustage
- Einfluss auf die Wirksamkeit:
 - In Abhängigkeit des IgG-Talspiegels
 - einer Behandlung mit 0,4 g/kg alle 4 Wochen oder einer geringeren Dosis

Wirksamkeit für CIDP, MMN, GBS:

- INCAT Score
- I-RODS Score
- Ermittlung von Leitungsblocks
- Aufstehen und 3 Meter gehen (nur GBS)
- Einfluss auf die Wirksamkeit:

- Einer Behandlung mit 0,4 g/kg/KG über 5 Tage (oder einer wiederholten Behandlung im Falle eines Rückfalls) (GBS)
- einer Behandlung mit 2 g/kg als Start Dosis gefolgt von 1 g/kg alle 2-4 Wochen (ggf. kürzeres oder längeres Behandlungsintervall) (CIDP, MMN)

Wirksamkeit für MG:

- MG-ADL Score

Wirksamkeit bei ITP:

- Thrombozytenzahl
- Anzahl von Blutungen

Lebensqualität:

- SF-36 Fragebogen
- Globale Selbsteinschätzung der Lebensqualität

Verträglichkeit und Sicherheit:

1. Stratifiziert nach den Indikationen und Begleiterkrankungen: pulmonal, renal, hepatisch, kardiovaskulär, metabolisch
2. UE mit vermutetem Kausalzusammenhang zu IVIG (=Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR), alle / nicht-schwerwiegend / schwerwiegend) versus Gesamt UE (alle/ nicht-schwerwiegend / schwerwiegend) dargestellt als Gesamtzahl, pro Patient und pro Anzahl an Infusionen
3. Infusions-Reaktionen (alle / nicht-schwerwiegend / schwerwiegend) = alle UEs mit zeitlichem Bezug, d.h. Auftreten innerhalb 24 bzw. 72 Stunden nach Start der Infusion versus Gesamt UEs (alle / nicht-schwerwiegend / schwerwiegend)
4. Auswertung Immunglobulin-spezifischer Risiken (Definition siehe Abschnitt 11.1)

9.4. Datenquellen

Primärdatenerhebung aus ambulanter und stationärer Behandlung von Patienten innerhalb des medizinisch üblichen Indikationsspektrums der Biotest IVIGs.

9.5. Studienumfang

Eine Fallzahlberechnung für die NIS erfolgt nicht. Erfahrungen in vergleichbaren Beobachtungsstudien mit IVIGs zeigen jedoch, dass ca. 15000 – 50000 Einzelapplikationen bei 1500 – 5000 Patienten eine gute Basis bilden, um in klinischen Studien gewonnene Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sinnvoll zu ergänzen und zu überprüfen [2-4]. Auch seltene UEs mit einer Inzidenz von bis zu 0,001 lassen sich mit dieser Fallzahl mit 95%iger Wahrscheinlichkeit nachweisen.

9.6. Datenmanagement

Alle Daten werden in einem elektronischen Case Report Form (eCRF) an den Zentren erfasst. An den Zentren werden alle teilnehmenden Ärzte und Dokumentare intensiv in der Methodik der Dokumentation geschult. Erst nach Durchführung einer elektronischen Schulung und nach Ausstellung des Trainingszertifikates werden auf gesonderten Antrag hin, die Zentren zur Dateneingabe freigeschaltet.

Alle Eingaben und Änderungen können über einen « Audit trail » kontrolliert werden.

Die erhobenen Daten sind im eCRF dargestellt. Bei jeder Applikation können IgG Spiegel dokumentiert werden, sofern diese routinemäßig erhoben werden. Ferner wird die infundierte Menge, die Start Infusionsgeschwindigkeit, die maximale Infusionsgeschwindigkeit, die Chargennummer und die Infusionsdauer für jede Infusion erhoben. Ein automatischer Algorithmus errechnet aus den Angaben die durchschnittliche Infusionsgeschwindigkeit.

Alle Unerwünschten Ereignisse werden bei jeder Visite für den Zeitraum seit Beginn der letzten Infusion abgefragt. Im Falle des Eintrags eines "schwerwiegenden" Kriteriums wird Biotest zusätzlich innerhalb von 24 Stunden per E-mail automatisch informiert.

Nach der Dokumentation von jeweils 3 Applikationen erfolgt eine Zwischenbewertung, bei der die klinische Wirksamkeit z.B. mit der Angabe von Infektionsperioden -nach Schweregrad gestaffelt- beurteilt werden (PID und SID) bzw. durch Erfassung der Thrombozytenzahl, Blutungen (ITP) oder durch Ermittlung der entsprechenden Scores (INCT, I-RODS, MG-ADL) bei den neurologischen Erkrankungen. Des Weiteren erfolgt eine Erfassung der vom Patienten dokumentierten Lebensqualität.

Wöchentlich erhält der Zulassungsinhaber von der CRO einen Report zu den eingetragenen Unerwünschten Ereignissen (UE), Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) und daraus vom Studienarzt identifizierte Nebenwirkungsverdachtsfälle. Diese werden unmittelbar in der Datenbank von Biotest erfasst und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend gemeldet. Datenänderungen in zurückliegenden UE erfasst dieser Report ebenfalls.

Die Baselinedaten von Patienten die zuvor in der Biotest NIS-010 (Intratect 5%) und in der Biotest NIS-011 (Intratect 10%) dokumentiert wurden und weiter behandelt werden, können in die neue Studie übernommen werden. Die beiden Studien Biotest NIS-010 und NIS-011 wurden in 2021 eingestellt.

Die Details zum Datenfluss und zur Datenerhebung sind in einem separaten Daten Management Plan (DMP) zusammengefasst.

9.7. Datenanalyse

Die Analyse erfolgt anhand eines vor der Analyse final abgestimmten statistischen Analyseplans (SAP).

Für die Durchführung der statistischen Auswertungen wird das Statistik-Programm SAS 9.2 oder eine höhere Version verwendet. Es werden nur deskriptive statistische Methoden angewendet.

Wenn nicht im Einzelfall anders beschrieben, werden fehlende Daten nicht ersetzt.

Die quantitativen Variablen werden durch Anzahl der Werte, Anzahl fehlender Werte, Mittelwert mit Standardabweichung, Median mit Quartilen, wo angebracht Konfidenzintervall, Minimum und Maximum beschrieben. Die qualitativen Variablen werden mit Hilfe absoluter (n) und relativer (%) Häufigkeiten dargestellt.

Es ist geplant eine Interim Analyse nach Dokumentation von ca. 900 Patienten durchzuführen.

9.8. Qualitätskontrolle

Die mit der Datenverarbeitung beauftragte CRO stellt durch Plausibilitätschecks und automatische Eingabeüberprüfung der Pflichtfelder im eCRF die Datenqualität sicher. Vor dem Schließen der Datenbank und der anschließenden Auswertung erfolgt eine medizinische Bewertung der Daten durch Biotest inklusive einer Überprüfung der Plausibilität. Es wird ein jährlicher Abgleich der Safety Daten zwischen der klinischen Datenbank und der globalen Datenbank der Arzneimittelsicherheit von Biotest durchgeführt.

9.9. Limitierung der Methoden

Limitationen zur Aussagekraft der Studie ergeben sich aus dem Studiendesign einer NIS.

9.10. Andere Aspekte

9.10.1. Allgemeine Anzeigepflicht in Deutschland

Diese NIS wurde den aktuellen Regularien des Arzneimittelgesetzes (AMG) folgend der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV), dem Spitzenverband der privaten Krankenkassen (PKV) sowie der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) angezeigt. Eine namentliche Nennung der Teilnehmer mit lebenslanger Arztnummer und die Verwendung eines einheitlichen Mustervertrags erfolgt. Die Honorierung der einzelnen Ärzte wird der KBV und der GKV quartalsweise angezeigt.

9.10.2. Training der Studienzentren

Um eine möglichst problemfreie, vollständige Dokumentation der Daten zu erzielen wird vor Studienbeginn ein online Training von den Zentren durchgeführt.

10. Patientenschutz, -information und Einwilligung

Die Patientendaten werden im Rahmen der normalen Anwendung erhoben und dokumentiert. Die Studie selbst beinhaltet keine interventionellen Aspekte, welche einen zusätzlichen Schutz bedingen könnten. Die Patienten werden darüber informiert und stimmen aktiv zu ("Informed Consent"), dass ihre Behandlungsdaten pseudonymisiert in einer Datensammlung erfasst werden. Die unterschriebenen Einwilligungserklärungen verbleiben beim Behandler und beim Patienten.

Die Studie wird einer Ethikkommission zur Beurteilung vorgelegt. Vor Beginn der Studie muss eine positive Beurteilung vorliegen.

11. Management und Reporting von unerwünschten Ereignissen / unerwünschten Arzneimittelwirkungen

11.1. Definitionen

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Infusionsreaktionen

Ein UE das zeitlich assoziiert während oder nach der Verabreichung der Studienmedikation innerhalb von 24 bzw. 72 Stunden auftritt.

Immunglobulin-spezifische Risiken

- Thromboembolic events: MedDRA SMQ "Embolic and thrombotic events (narrow)"
- Hypersensitivity: MedDRA SMQ "Hypersensitivity (narrow)"
- Anaphylactic reactions: MedDRA SMQ "Anaphylactic reaction (narrow)" und MedDRA SMQ "Anaphylactic / anaphylactoid shock conditions (narrow)"
- Aseptic meningitis: MedDRA SMQ "Non-infectious meningitis (narrow)"
- Haemolytic disorders: MedDRA SMQ "Haemolytic disorders (narrow)"
- Acute renal failure (ARF): MedDRA SMQ "Acute renal failure (narrow)"
- Transmission of infective agents: MedDRA PT "Transmission of infectious agent via product" and MedDRA PT "Suspected transmission of an infectious agent via product"
- Interference of IVIG with serological testing: MedDRA HLGT "Microbiology and serology investigations" and MedDRA HLT "Investigations NEC"
- Interaction with live attenuated virus vaccines: MedDRA PT "Drug interaction" and MedDRA PT "Vaccination failure"
- Transfusion-related acute lung injury (TRALI): MedDRA PT "Transfusion-related acute lung injury"

- Leukopenia, neutropenia, WBC changes: MedDRA HLTG “White blood cell disorders” and MedDRA HLT “White blood cell analyses”

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Nebenwirkung)

Eine Nebenwirkung ist ein unerwünschtes Ereignis, 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.

Unerwünschte Ereignisse (z.B. interkurrente Erkrankung) werden im Therapiesprach ermittelt und im eCRF dokumentiert.

Der behandelnde Arzt führt für jedes dieser Ereignisse eine Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Behandlung mit Biotest IVIGs durch. Im Verdachtszusammenhang mit dem Präparat stehende unerwünschte Ereignisse stellen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (=Nebenwirkungsverdachtsfälle) dar, für welche sich behördliche Anzeigepflichten durch den Zulassungsinhaber ergeben können.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

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.

11.2. Meldeprozess

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden automatisch aus dem eCRF an Biotest weitergeleitet. Im Falle eines fehlenden Onlinezugangs müssen SUEs innerhalb von 24 Stunden auf Basis des "SUE" Meldebogens per E-mail Scan an Biotest gemeldet werden.

11.3. Kontaktdetails

Biotest AG

Abteilung Arzneimittelsicherheit / Corporate Drug Safety

Landsteinerstraße 3, 63303 Dreieich

Telefon: 06103/801-756

Telefax: 06103/801-854

E-mail: drugsafety@biotest.com

Der ersten Meldung sind auf Nachfrage von Biotest fehlende Daten nachzureichen. Biotest Anfragen zum Fall sind unverzüglich zu beantworten.

12. Auswertungsplan und Kommunikation von Studienergebnissen

Die Endauswertung erfolgt durch Biotest in Zusammenarbeit mit der beauftragten CRO. Entsprechende Auswertungen sind gemäß Anzeigepflichten zu kommunizieren. Das Recht zur Publikation liegt bei der Biotest AG. Ziel ist es die wesentlichen Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift zu publizieren.

Zusätzlich wird der Status der NIS in jedem Periodic Safety Update Report (PSUR) dargestellt, welcher produktbezogen während der Laufzeit der NIS erstellt wird.

In Zusammenarbeit mit der CRO wird ein statistischer Analyseplan (SAP) erstellt. Die biometrische Auswertung erfolgt anhand des SAPs durch die CRO.

13. Referenzen

1. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies. EMA/623947/2012.
2. Debes, A., M. Bauer, and S. Kremer. Tolerability and safety of the intravenous Immunglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 16: 1038-47 (2007).
3. Bauhofer, A., R.L. Dietrich, and R. Schmeidl. Safety monitoring of the intravenous Immunglobulin preparation Intratect(R) in primary and secondary immunodeficiencies: a prospective non-interventional study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 53: 21-31 (2015).
4. Bauhofer, A., S. Schimo and M. Klausmann. Benefits of immunoglobulin substitution in primary and secondary immunodeficiencies: Interim analysis of a prospective, long-term non-interventional study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 59(6): 417-427 (2021).

Annex 1. Liste der eigenständigen Dokumente

Nummer	Datum	Titel
1	2022-05	Fachinformation Intratect 50 g/l
2	2022-05	Fachinformation Intratect 100 g/l
3	2022-11	Fachinformation Yimmugo
3	2022	UE Form
4	2022-11	Patienteninformation
5	2022-11	Einwilligungserklärung