

## Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Studie

### Eine Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Crovalimab bei Personen mit einer Bluterkrankung namens „paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie“ (PNH)

Den vollständigen Titel der Studie finden Sie am Ende der Zusammenfassung.

#### Über diese Zusammenfassung

Dies ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung (in diesem Dokument als „Studie“ bezeichnet) – geschrieben für:

- Mitglieder der Öffentlichkeit und
- Personen, die an der Studie teilgenommen haben.

Diese Zusammenfassung basiert auf Informationen, die zum Zeitpunkt des Schreibens bekannt sind.

Die Studie begann im Mai 2017 und diese Zusammenfassung enthält einige Ergebnisse, die im Januar 2020 erhoben und analysiert wurden, und einige Ergebnisse, die im November 2021 erhoben und analysiert wurden. Diese Zusammenfassung zeigt die Ergebnisse für den ersten Teil der Studie (nachdem Teilnehmer der Studie 20 Wochen lang die Behandlung erhalten hatten, auch als „primäre Behandlungsphase“ bezeichnet) und einen erweiterten Teil der Studie (nachdem die Teilnehmer der Studie etwa 3 Jahre lang die Behandlung erhalten hatten, auch als „Behandlungserweiterungsphase“ bezeichnet). Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung findet diese Studie noch statt – die Ärzte erheben weiterhin Informationen über die langfristigen Risiken und Vorteile des Arzneimittels.

Eine einzige Studie kann uns nicht alle Informationen über die Risiken und Vorteile eines Medikaments liefern. Es braucht viele Menschen in vielen Studien, um herauszufinden, was wir wissen müssen. Die Ergebnisse dieser Studie können sich von denen anderer Studien mit demselben Medikament unterscheiden. Dieses Medikament wurde Personen zum ersten Mal in dieser Studie verabreicht.

Das bedeutet, dass Sie keine Entscheidungen auf der Grundlage dieser einzelnen Zusammenfassung treffen sollten – sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt, bevor Sie Entscheidungen über Ihre Behandlung treffen.

#### Inhalt der Zusammenfassung

1. Allgemeine Informationen über diese Studie
2. Wer nimmt an dieser Studie teil?
3. Was ist bisher während der Studie geschehen?
4. Was sind die bisherigen Ergebnisse der Studie?
5. Welche Nebenwirkungen sind bisher aufgetreten?
6. Wie hat diese Studie der Forschung geholfen?
7. Gibt es Pläne für andere Studien?
8. Wo finde ich weitere Informationen?

#### Glossar

- PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Eculizumab = C5-Inhibitor-Medikament
- Hämolyse = Zerstörung der roten Blutkörperchen

#### Vielen Dank an die Personen, die an dieser Studie teilnehmen.

Die Teilnehmer haben den Forschern geholfen, wichtige Fragen zur paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) und zum untersuchten Medikament „Crovalimab“ zu beantworten.

## Wichtige Informationen über diese Studie

- Diese Studie wurde durchgeführt, um herauszufinden, wie sicher Crovalimab bei Personen ist, die PNH haben.
  - Einige der Personen hatten diese Art von Medizin für PNH noch nie eingenommen.
  - Andere Personen hatten vor der Teilnahme an der Studie eine ähnliche Art eines PNH-Medikaments namens „Eculizumab“ eingenommen.
- In dieser Studie erhielten alle Teilnehmer Crovalimab, aber sie wurden in Gruppen aufgeteilt, die unterschiedliche Mengen in unterschiedlichen Abständen einnahmen. Die Ergebnisse wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhoben und analysiert:
  - Nachdem Personen in der Studie 20 Wochen lang eine Crovalimab-Behandlung erhalten hatten; dies wird als „primäre Behandlungsphase“ bezeichnet.
  - Nachdem Personen etwa 3 Jahre lang eine Crovalimab-Behandlung erhalten hatten; dies wird als „Behandlungsverlängerungsphase“ bezeichnet.
- Diese Studie umfasst 44 Personen mit PNH in 6 Ländern.
- Nachdem die Teilnehmer etwa 3 Jahre lang Crovalimab eingenommen hatten, zeigte die Studie Folgendes:
  - Insgesamt hatten 32 % der Teilnehmer (14 von 44 Studienteilnehmern) Nebenwirkungen, die nach Ansicht der Ärzte durch Crovalimab verursacht wurden.
  - Insgesamt hatten 5 % der Teilnehmer (2 von 44 Studienteilnehmern) eine schwerwiegende Nebenwirkung, die nach Ansicht der Ärzte durch Crovalimab verursacht wurde.
  - Die Werte der Laktatdehydrogenase (LDH – ein Protein, das im Blut ansteigt, wenn rote Blutkörperchen platzen) blieben während der Behandlungsverlängerungsphase bei 80 % bis 100 % der Patienten konstant bei jedem Besuch unter dem Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde. Hohe LDH-Werte können bedeuten, dass es zu einem Abbau der roten Blutkörperchen kommt.
  - Der Hämoglobinspiegel (ein Protein in den roten Blutkörperchen, das gemessen werden kann und dessen Spiegel sich verringert, wenn mehr rote Blutkörperchen zerstört werden) blieb bei 79 % bis 88 % der Teilnehmer in allen acht 24-wöchigen Zeiträumen der Behandlungsverlängerungsphase stabil.
  - Zwischen 83 % und 92 % der Patienten benötigten keine Bluttransfusionen in allen acht 24-wöchigen Zeiträumen, aus denen die Behandlungsverlängerungsphase bestand.
- Nach der Einnahme von Crovalimab für 10 bis 20 Wochen fühlten sich die Personen, die zuvor keine PNH-Medikamente eingenommen hatten, weniger müde, besser in der Lage, ihre täglichen Aktivitäten auszuführen, und fühlten sich insgesamt besser (sie hatten eine bessere Lebensqualität) als vor dem Beginn der Einnahme von Crovalimab.
  - Bei den Personen, die Eculizumab eingenommen hatten, bevor sie an dieser Studie teilnahmen, blieben ihr Maß an Müdigkeit, ihre Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen und ihre Lebensqualität während der Behandlung mit Crovalimab stabil.
- Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung dauert die langfristige Nachbeobachtung noch an.

# 1. Allgemeine Informationen über diese Studie

## Warum wird diese Studie durchgeführt?

PNH ist eine Bluterkrankung, die zum Abbau der roten Blutkörperchen führt („Hämolyse“).

PNH wird durch eine genetische Veränderung (Mutation) in den Blutzellen verursacht. Diese Mutation bewirkt, dass bestimmte Proteine im Körper rote Blutkörperchen zerstören, was zu Anämie (niedriger Hämoglobinspiegel – unten erklärt) und anderen Problemen führt. Dies kann dazu führen, dass Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Atembeschwerden, Appetitlosigkeit, Schwierigkeiten beim Sport oder mit der Konzentration sowie Magen- oder Brustschmerzen auftreten. Wenn die Hämolyse zu viele rote Blutkörperchen zerstört, muss eine Person möglicherweise Blut von einem Spender erhalten (eine Bluttransfusion). Menschen mit PNH haben auch ein höheres Risiko für Blutgerinnsel.

Ärzte können messen, wie viel Schäden an roten Blutkörperchen bei Menschen mit PNH auftreten, indem sie Bluttests zur Betrachtung folgender Werte durchführen:

- Laktatdehydrogenase (LDH – ein Protein, das im Blut ansteigt, wenn rote Blutkörperchen platzen). Hohe LDH-Werte können bedeuten, dass es zu einem Abbau der roten Blutkörperchen kommt.
- Hämoglobin (das Protein in roten Blutkörperchen, das dem Blut seine rote Farbe verleiht und Sauerstoff von der Lunge in den Rest des Körpers transportiert). Wenn der Hämoglobinspiegel niedrig ist, kann dies bedeuten, dass rote Blutkörperchen zerstört werden.

PNH kann mit einem Medikament behandelt werden, das als „C5-Inhibitor“ bezeichnet wird. Diese Art von Medikamenten blockiert (hemmt) C5, eines der Proteine, die dafür verantwortlich sind, dass die roten Blutkörperchen zerstört werden können. C5-Inhibitoren, die bereits zur Behandlung von PNH zugelassen sind, reduzieren bei vielen Menschen die Symptome und Wirkungen von PNH. Die derzeit verfügbaren C5-Inhibitoren werden hauptsächlich als Injektion in eine Vene (als i.v.-Infusion bezeichnet) verabreicht, was bedeutet, dass die Personen zu ihrem Arzt oder ins Krankenhaus gehen, um die Behandlung zu erhalten. Darüber hinaus wirken diese C5-Inhibitoren bei einigen Personen, die eine bestimmte genetische Mutation haben, möglicherweise nicht. Einige Personen, die C5-Inhibitoren einnehmen, haben weiterhin eine Schädigung der roten Blutkörperchen, wenn das Medikament C5-Proteine nicht vollständig blockiert – dies wird als „Breakthrough-Hämolyse“ bezeichnet.

Daher besteht weiterhin Bedarf an neuen und verbesserten Behandlungen für PNH.

Crovalimab ist ein neuer C5-Inhibitor, der nach der ersten Dosis, die vom Arzt oder im Krankenhaus verabreicht wird, zu Hause als Injektion unter die Haut (als subkutane Injektion bezeichnet) eingenommen werden kann. Eine Person mit PNH kann die Injektion zu Hause erhalten (entweder selbst verabreicht oder von einer Betreuungsperson verabreicht) oder die Injektion in einer Gesundheitseinrichtung erhalten. Der Injektionsprozess für Crovalimab dauert nur wenige Minuten.

In dieser Studie wollen Forscher herausfinden, ob Crovalimab sicher ist – und wie gut es wirkt – bei Personen mit PNH, die:

- nie zuvor einen C5-Inhibitor erhalten haben oder
- vor Aufnahme in diese Studie einen C5-Inhibitor namens Eculizumab eingenommen haben.

Die Forscher haben die Sicherheit gemessen, indem sie die Nebenwirkungen untersuchten, die die Teilnehmer dieser Studie hatten, und wie schwerwiegend diese waren. Nebenwirkungen sind medizinische Probleme (z. B. Schwindel), die bei Menschen während der Einnahme von Crovalimab aufgetreten sind. Die Forscher haben auch gemessen, wie gut

Crovalimab funktionierte, indem sie die LDH- und Hämoglobinwerte im Blut der Patienten untersuchten und beobachteten, wie viele von ihnen eine Breakthrough-Hämolyse hatten oder Bluttransfusionen benötigten. Sie haben auch Fragebögen verwendet, um zu bewerten, wie gut sich die Menschen während der Behandlung mit Crovalimab gefühlt haben.

### **Welches Medikament wird in dieser Studie untersucht?**

---

In dieser Studie wird ein Medikament namens **Crovalimab** untersucht.

- Dies wird „Croh-VA-lih-mab“ ausgesprochen.
- Crovalimab ist ein Arzneimittel, das als C5-Inhibitor bezeichnet wird.
- Crovalimab blockiert C5, eines der Proteine im Körper, die den Abbau der roten Blutkörperchen ermöglichen.
- Crovalimab kann die Hämolyse und die durch Hämolyse verursachten Probleme reduzieren, sodass sich die Personen in ihrem täglichen Leben besser fühlen und aktiver sein können.

### **Was wollen Forscher herausfinden?**

---

Forscher führen diese Studie durch, um herauszufinden, wie sicher Crovalimab ist. Hierzu überprüfen sie, wie viele Personen während dieser Studie Nebenwirkungen haben und wie schwerwiegend diese sind (siehe Abschnitt 5 „Welche Nebenwirkungen sind bisher aufgetreten?“). Sie wollen auch sehen, wie gut Crovalimab wirkt, um Hämolyse und deren Auswirkungen zu verhindern.

#### **Die wichtigsten Fragen, die Forscher beantworten möchten, sind:**

1. Wie viele Personen hatten während der Einnahme von Crovalimab Nebenwirkungen?
2. Wie viele Personen hatten während der Einnahme von Crovalimab schwerwiegende Nebenwirkungen?

#### **Weitere Fragen, die Forscher beantworten möchten, um zu sehen, wie gut Crovalimab funktioniert, sind:**

3. Was ist mit den LDH-Spiegeln im Blut bei Personen, die Crovalimab eingenommen haben, passiert?
4. Was ist mit den Hämoglobin-Spiegeln im Blut bei Personen, die Crovalimab eingenommen haben, passiert?
5. Wie viele Personen, die Crovalimab eingenommen haben, benötigen keine Bluttransfusionen?
6. Wie viele Personen hatten während der Behandlung mit Crovalimab eine Breakthrough-Hämolyse?
7. Wie war die „Lebensqualität“ der Personen, während sie Crovalimab einnahmen (haben sie sich besser oder schlechter gefühlt)?

## Um welche Art von Studie handelt es sich?

---

Dies ist eine „**Phase 1/2**“-Studie, was bedeutet, dass dies die erste Studie mit Crovalimab ist.

Diese Studie bestand aus 4 Teilen. Die Ergebnisse aus **Teil 2**, **Teil 3** und **Teil 4** sind in dieser Zusammenfassung enthalten, da sie die Teile sind, an denen Personen mit PNH beteiligt sind.

- In **Teil 1** wurde einer kleinen Anzahl von gesunden Personen Crovalimab verabreicht, und die Forscher haben medizinische Tests durchgeführt, um mehr über Crovalimab und wie es sie beeinflusst hat, herauszufinden.
  - Damit sollte festgestellt werden, ob Crovalimab beim Menschen sicher ist und welche Dosis Crovalimab in den nächsten Teilen der Studie sicher angewendet werden könnte.
  - **Die Ergebnisse aus Teil 1 sind in dieser Zusammenfassung nicht aufgeführt**, da sie an gesunden Personen und nicht bei Personen mit PNH durchgeführt wurde.
- In **Teil 2** wurde einer kleinen Anzahl von Personen mit PNH Crovalimab verabreicht. Diese Personen hatten noch nie ein C5-Inhibitor-Medikament gegen PNH eingenommen.
  - Damit sollte festgestellt werden, ob Crovalimab bei Personen mit PNH, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten, sicher ist.
- In **Teil 3** wurden einer kleinen Anzahl von Personen mit PNH verschiedene Dosen Crovalimab in unterschiedlichen Zeitintervallen verabreicht. Bevor sie an dieser Studie teilnahmen, nahmen diese Personen einen C5-Inhibitor namens Eculizumab ein.
  - Damit sollte festgestellt werden, ob Crovalimab bei Personen mit PNH, die zuvor Eculizumab eingenommen hatten, sicher ist, und die beste Dosis für weitere Tests in Teil 4 gefunden werden.
- An **Teil 4** nahmen zwei Gruppen von Personen mit PNH teil:
  1. Personen, die noch nie zuvor einen C5-Inhibitor eingenommen haben (genannt **Gruppe A**)
  2. Personen, die vor ihrer Aufnahme in die Studie Eculizumab zur Behandlung ihrer PNH eingenommen hatten (genannt **Gruppe B**)
    - In **Teil 4** wurden die Crovalimab-Dosis und der Behandlungsplan, die in Teil 3 am besten funktioniert hatten und am sichersten waren, an einer größeren Anzahl von Personen mit PNH getestet, bevor sie in zukünftigen Studien angewandt werden.
- Die Ergebnisse dieser Studie wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert und erhoben:
  - Nachdem die Teilnehmer 20 Wochen lang die Crovalimab-Behandlung erhalten hatten; dies wird als „primäre Behandlungsphase“ bezeichnet.
  - Nachdem Personen etwa 3 Jahre lang eine Crovalimab-Behandlung erhalten hatten; dies wird als „Behandlungsverlängerungsphase“ bezeichnet. Das bedeutet, dass die Personen, die an dem früheren Teil der Studie (der primären Behandlungsphase) teilgenommen hatten, nach Abschluss der 20-wöchigen Behandlung die Einnahme von Crovalimab fortgesetzt haben. Die Forscher wollten herausfinden, wie sicher Crovalimab auf lange Sicht ist. Sie wollten auch sehen, wie die Körper der Teilnehmer langfristig mit Crovalimab umgegangen sind.

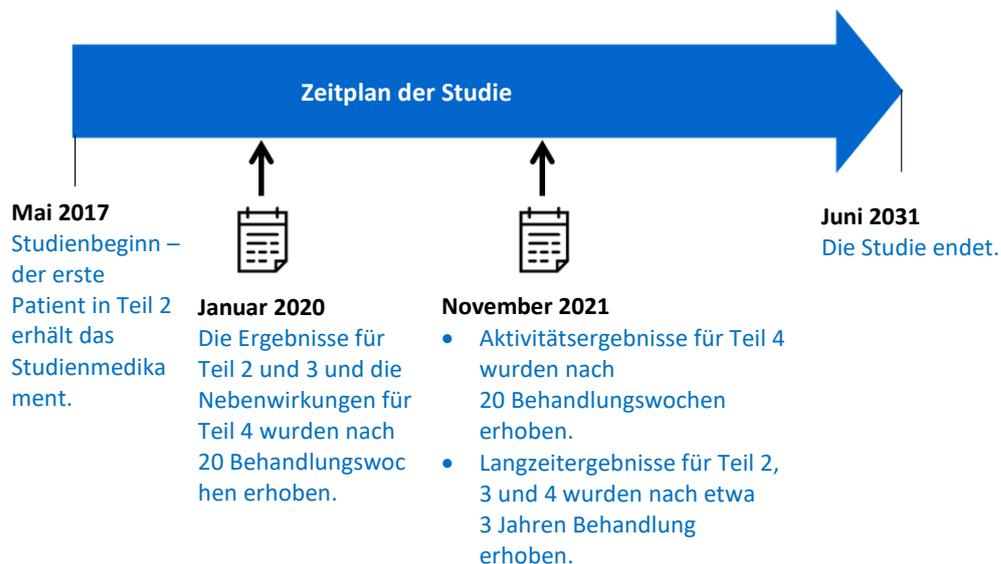
Teil 3 der Studie war „**randomisiert**“. Das heißt, es wurde zufällig entschieden, welche der drei verschiedenen Crovalimab-Dosen die Personen einnehmen würden. Die zufällige Auswahl der Dosis macht es wahrscheinlicher, dass die Arten von Personen in jeder Dosisgruppe (z. B. Alter, Rasse) ähnlich zusammengesetzt sind. Abgesehen von den verschiedenen Dosierungen, die in Teil 3 jeder Gruppe getestet wurden, waren alle anderen Merkmale der Versorgung in den Gruppen gleich.

Alle Teile der Studie sind „**offen**“. Das bedeutet, dass alle Ärzte und alle Teilnehmer der Studie wissen, dass sie Crovalimab eingenommen haben und welche Dosis sie eingenommen haben.

## Wann und wo findet die Studie statt?

---

Die Studie begann im Mai 2017 und diese Zusammenfassung enthält die Ergebnisse bis November 2021. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung werden weitere Informationen erhoben.



Diese Studie dauert noch an, so dass die Symbole auf dem Zeitplan (📅) zeigen, wann die Informationen in dieser Zusammenfassung erfasst wurden (Januar 2020 – etwa 32 Monate oder fast 3 Jahre nach Beginn der Studie und November 2021 – etwa 4 Jahre und 6 Monate nach Beginn der Studie).

Die Studie findet an 15 Prüfzentren in 6 Ländern in Europa und Asien statt. Diese Karte zeigt die Länder, in denen diese Studie stattfindet.



## 2. Wer nimmt an dieser Studie teil?

Vierundvierzig Personen mit PNH haben an der Studie teilgenommen: 10 Personen an **Teil 2**, 19 Personen an **Teil 3** und 15 Personen an **Teil 4**. 43 dieser 44 Personen setzten die Behandlung mit Civalimab nach 20 Behandlungswochen fort und wurden in die Behandlungsverlängerungsphase der Studie aufgenommen. Hier finden Sie weitere Informationen über diese Personen.

Die Personen, die an der Studie teilgenommen haben, waren zwischen 29 und 74 Jahre alt. 31 der 44 Teilnehmer (70 %) waren männlich und 13 der 44 Teilnehmer (30 %) waren weiblich.

Personen konnten an der Studie teilnehmen, wenn:

- sie PNH hatten.
- sie zwischen 18 und 75 Jahre alt waren.
- sie zuvor keine Medikamente, die als „C5-Inhibitoren“ bezeichnet werden, gegen PNH eingenommen hatten (**Teil 2** und Gruppe A von **Teil 4**) ODER
- sie vor Aufnahme in diese Studie mindestens 3 Monate lang einen C5-Inhibitor namens Eculizumab eingenommen hatten (**Teil 3** und Gruppe B von **Teil 4**).
- sie gegen Infektionen geimpft waren, die durch ein Bakterium namens *Neisseria meningitidis* verursacht werden.

Personen konnten nicht an der Studie teilnehmen, wenn:

- sie vor Aufnahme in die Studie eine allergische oder lebensbedrohliche Reaktion (Anaphylaxie) auf Antikörper-Medikamente hatten.
- sie weniger als 1 Jahr vor Aufnahme in die Studie eine Operation hatten, um ihre Milz zu entfernen.
- sie vor Aufnahme in die Studie eine Infektion namens Meningokokken-Meningitis hatten.

Personen konnten an der Behandlungsverlängerung teilnehmen, wenn sie Teil 2, 3 oder 4 der Studie abgeschlossen hatten und der Arzt annahm, dass sie von der Behandlung mit Civalimab profitierten.

### 3. Was ist bisher während der Studie geschehen?

Während der Studie erhielten alle 44 Personen Civalimab. Sie wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt, die verschiedene Dosen Civalimab in unterschiedlichen Abständen einnahmen.

Die Behandlungsgruppen waren:

- **Teil 2** (10 Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor gegen PNH eingenommen hatten)
  - Alle Personen in Teil 2 nahmen die gleichen Dosen Civalimab für 20 Wochen ein.
- **Teil 3** (19 Personen, die zuvor Eculizumab eingenommen hatten)
  - Diese Personen wurden in 3 kleinere Gruppen eingeteilt, wobei jede Gruppe 20 Wochen lang Civalimab in unterschiedlichen Dosierungen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten einnahm (Gruppen A, B und C genannt).
- **Teil 4** (15 Personen, darunter 8 Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor gegen PNH eingenommen hatten [genannt Gruppe A] und 7 Personen, die zuvor Eculizumab eingenommen hatten [genannt Gruppe B])
  - Diese Personen nahmen alle 20 Wochen lang Civalimab in der gleichen Dosis und zu den gleichen Zeitpunkten ein. Die in Teil 4 verwendeten Dosen und Zeitpunkte wurden basierend auf den Ergebnissen von Teil 1, 2 und 3 ausgewählt.

Während der Behandlungsverlängerungsphase nahmen alle Personen aus Teil 2, 3 und 4 Civalimab in der gleichen Dosis für etwa 3 Jahre ein.

Diese Tabelle zeigt die Anzahl der Personen in jeder Gruppe und die Art und Weise, wie das Medikament eingenommen wurde.

Während der primären Behandlungsphase nahmen Personen zunächst Civalimab als Injektion in die Vene (i.v.-Injektion) ein. Diese ersten Dosen werden als „Aufsättigungsdosen“ bezeichnet. Diese Tabelle zeigt die Aufsättigungsdosen für jede Gruppe in der Studie.

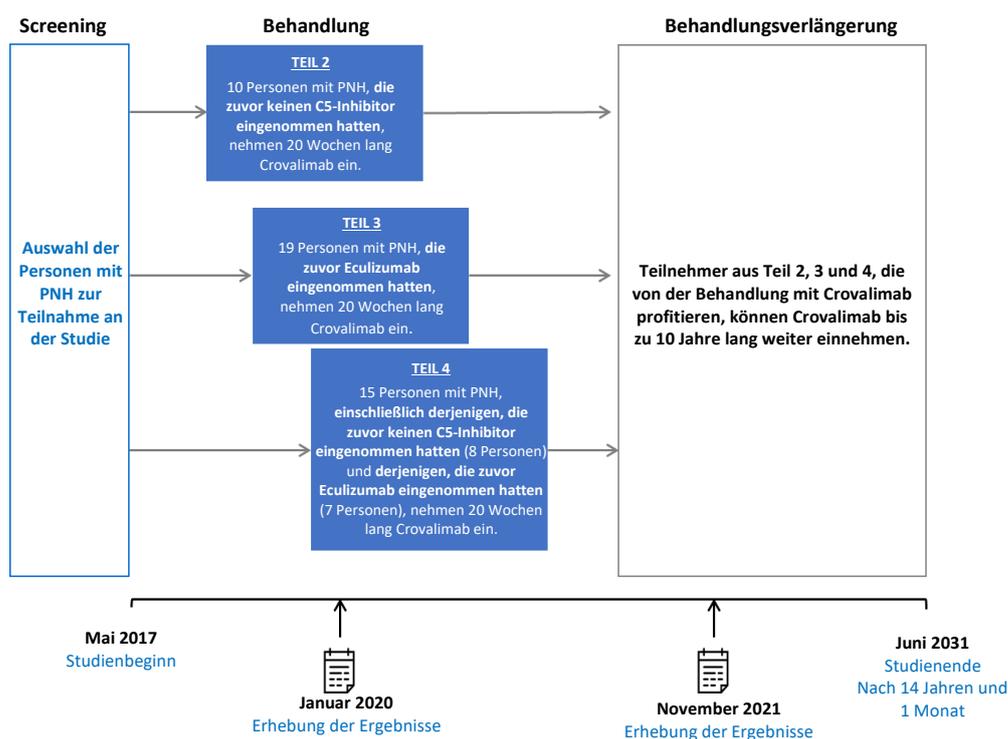
	Teil 2	Teil 3			Teil 4	
		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe A	Gruppe B
<b>Anzahl der Personen, die Civalimab eingenommen haben</b>	10	7	6	6	8	7
<b>Wie oft und wie viel der Aufsättigungsdosen wurden eingenommen?</b>	375 mg an Tag 1 500 mg an Tag 8 1000 mg an Tag 22	1000 mg an Tag 1			1000 mg an Tag 1 in eine Vene injiziert und dann 340 mg an Tag 2, 8, 15 und 22 unter die Haut injiziert	

Nach Einnahme der Aufsättigungsdosen erhielten die Teilnehmer Civalimab als subkutane Injektion. Diese nächsten Dosen werden als „Erhaltungsdosen“ bezeichnet. Diese Tabelle zeigt die Erhaltungsdosen für jede Gruppe in der Studie.

	Teil 2	Teil 3			Teil 4	
		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe A	Gruppe B
<b>Anzahl der Personen, die Crovalimab eingenommen haben</b>	10	7	6	6	8	7
<b>Wie oft und wie viel der Erhaltungsdosen wurden eingenommen?</b>	170 mg jede Woche, beginnend an Tag 29	170 mg jede Woche für 8 Wochen ab Tag 8, dann 680 mg alle 4 Wochen	340 mg alle 2 Wochen, beginnend an Tag 8	170 mg jede Woche, beginnend an Tag 8	680 mg (wenn die Person zwischen 40 und 100 kg wog) oder 1020 mg (wenn die Person mehr als 100 kg wog) alle 4 Wochen ab Tag 29	

Während der Behandlungsverlängerungsphase erhielten alle Teilnehmer Crovalimab als subkutane Injektion in einer Dosis von 680 mg (wenn die Person zwischen 40 und 100 kg wog) oder 1020 mg (wenn die Person mehr als 100 kg wog) alle 4 Wochen.

Diese Abbildung zeigt weitere Informationen darüber, was in der Studie passiert ist – und was die nächsten Schritte sind.



Die Symbole auf dem Zeitplan (📅) zeigen, wann die Informationen in dieser Zusammenfassung erfasst wurden (Januar 2020 – etwa 32 Monate oder fast 3 Jahre nach Beginn der Studie und November 2021 – etwa 4 Jahre und 6 Monate nach Beginn der Studie). Wenn Teilnehmer dieser Studie die Einnahme dieses Medikaments beenden, werden sie gebeten, 6 Monate lang mit ihrem Prüfzentrum in Kontakt zu bleiben, damit ihre Gesundheit überprüft werden kann.

## 4. Was sind die bisherigen Ergebnisse der Studie?

Die Forscher untersuchten, ob Civalimab bei Personen mit PNH, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten (**Teil 2** und Gruppe A von **Teil 4**), und bei denjenigen, die vor Aufnahme in diese Studie Eculizumab eingenommen hatten (**Teil 3** und Gruppe B von **Teil 4**), sicher ist und wie gut es wirkte – sowohl kurzfristig (über 20 Wochen Behandlung in der primären Behandlungsphase) als auch langfristig (über 3 Jahre Behandlung in der Behandlungsverlängerungsphase).

### Frage 1: Wie viele Personen hatten während der Einnahme von Civalimab Nebenwirkungen?

- Die Studie zeigte, dass 32 % der Teilnehmer (14 von 44 Studienteilnehmern) Nebenwirkungen hatten, die nach Ansicht der Ärzte langfristig durch Civalimab verursacht wurden (etwa 3 Jahre Behandlung).
- Die Nebenwirkungen sind in Abschnitt 5 beschrieben.

### Frage 2: Wie viele Personen hatten während der Einnahme von Civalimab schwerwiegende Nebenwirkungen?

Eine Nebenwirkung gilt als „schwerwiegend“, wenn sie lebensbedrohlich ist, eine Krankenhauseinweisung notwendig macht oder dauerhafte Probleme verursacht.

- Langfristig (nach etwa 3 Jahren Behandlung) hatten 5 % der Teilnehmer (2 von 44 Studienteilnehmern) eine schwerwiegende Nebenwirkung, die nach Ansicht der Ärzte durch Civalimab verursacht wurde.
- Die schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nach Ansicht der Ärzte durch Civalimab verursacht wurden, waren:
  - „Breakthrough-Hämolyse“, die auftritt, wenn das C5-Inhibitor-Medikament C5 nicht vollständig blockiert wird und die roten Blutkörperchen zerstört werden.
  - Infektion der oberen Atemwege.
- Breakthrough-Hämolyse und Infektion der oberen Atemwege traten jeweils bei 2 % der Teilnehmer auf (1 von 44 Teilnehmern der Studie).

### Frage 3: Was ist mit den LDH-Spiegeln im Blut bei Personen, die Civalimab eingenommen haben, passiert?

Bei der Behandlung von Patienten mit PNH versuchen Ärzte, den LDH-Spiegel unter einen bestimmten Wert zu senken, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde.

Während der primären Behandlungsphase (erste 20 Behandlungswochen):

- Bei allen 10 Teilnehmern (100 %) in **Teil 2** sanken die LDH-Werte kurz nach Beginn der Einnahme von Civalimab.
  - Als Ärzte den LDH-Spiegel im Blut etwa 1 Monat nach Beginn der Behandlung mit Civalimab gemessen haben, waren die LDH-Werte bei 8 von 10 Teilnehmern (80 %) unter den Wert gefallen, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde. Ärzte haben den LDH-Spiegel jedes Mal gemessen, wenn ein Teilnehmer während seiner 20-wöchigen Einnahme von Civalimab das Krankenhaus besuchte. Im Verlauf von insgesamt 10 Besuchen (mit einem Besuch alle 1 bis 2 Wochen) blieben die LDH-Werte bei jedem Besuch stabil und unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Wert (zwischen 70 % und 90 %).

- In **Teil 3** hatten 6 von 19 Teilnehmern (32 %), die Eculizumab eingenommen hatten, einen LDH-Spiegel, der höher war als der Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde, bevor sie mit der Einnahme von Crovalimab begonnen haben.
  - Bei allen 6 dieser Personen (100 %) sank der LDH-Spiegel kurz nach Beginn der Einnahme von Crovalimab unter den Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde.
  - Alle anderen Personen (13 von 19) in Teil 3 (68 %) hatten nach Beginn der Behandlung mit Crovalimab konstante oder niedrigere LDH-Werte.
  - Diese Verbesserungen des LDH-Spiegels traten auch bei 2 Personen auf, die genetische Mutationen aufwiesen, die die Wirkung von Eculizumab für ihre PNH verhinderten.
- Bei allen 8 Personen in **Gruppe A** von **Teil 4**, die zuvor keinen C5-Inhibitor gegen PNH eingenommen hatten, waren die LDH-Werte vor Beginn der Einnahme von Crovalimab höher als der Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde.
  - Bei allen 8 dieser Personen (100 %) sank der LDH-Spiegel kurz (ab Tag 22) nach Beginn der Einnahme von Crovalimab unter den Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde.
  - Die LDH-Werte blieben dann bei allen 8 dieser Teilnehmer bis Woche 20 stabil und unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Niveau, mit Ausnahme einer Person, die an Tag 29 einen vorübergehenden Anstieg der LDH-Werte über den in dieser Studie als „hoch“ erachteten Wert hinaus hatte, da sie eine Infektion hatte, die zu einer Schwellung der Röhren führte, die Luft zur Lunge transportieren (Bronchitis), was einen Anstieg der Hämolyse verursachte.
- Bei allen 7 Personen mit PNH in **Gruppe B** von **Teil 4**, die Eculizumab eingenommen hatten, waren die LDH-Werte vor Beginn der Einnahme von Crovalimab niedriger als der Wert, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde, und der LDH-Spiegel blieb in bis zu 20 Behandlungswochen konstant.

Während der Behandlungsverlängerungsphase (etwa 3 Jahre Behandlung):

- Ärzte haben den LDH-Spiegel jedes Mal gemessen, wenn ein Teilnehmer das Krankenhaus besuchte. Die Teilnehmer besuchten das Krankenhaus in der Regel alle 8 Wochen bei bis zu 26 Besuchen. Bei jedem Besuch blieben die LDH-Werte bei den 43 Teilnehmern der Studie, die getestet wurden, in der Regel stabil und unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Wert.
  - Zwischen 80 % und 100 % der Teilnehmer der Studie hatten bei jedem Arztbesuch während der Behandlungserweiterungsphase einen LDH-Spiegel unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Wert.

#### **Frage 4: Was ist mit den Hämoglobin-Spiegeln im Blut bei Personen, die Crovalimab eingenommen haben, passiert?**

Menschen mit PNH weisen aufgrund einer Hämolyse häufig einen niedrigen Hämoglobinspiegel auf. Während der primären Behandlungsphase (erste 20 Behandlungswochen):

- Nachdem die Teilnehmer in **Teil 2** mit der Einnahme von Crovalimab begonnen haben, erhöhte sich der Hämoglobinspiegel und blieb dann stabil. Insgesamt 8 von 10 Teilnehmer (80 %) hatten stabile Hämoglobinwerte, während sie 20 Wochen lang Crovalimab einnahmen.

- Nachdem die Teilnehmer in **Teil 3** mit der Einnahme von Crovalimab begonnen haben, blieb der Hämoglobinspiegel stabil. Insgesamt 12 von 19 Teilnehmer (63%) hatten stabile Hämoglobinwerte, während sie 20 Wochen lang Crovalimab einnahmen.
- In **Teil 4** hatten 5 von 8 Personen (63 %), die zuvor keinen C5-Inhibitor gegen PNH eingenommen hatten, und 5 von 7 Personen (71 %), die Eculizumab eingenommen hatten, einen stabilen Hämoglobinspiegel, während sie Crovalimab 20 Wochen lang einnahmen.

Während der Behandlungsverlängerungsphase (etwa 3 Jahre Behandlung):

Die Hämoglobinwerte wurden über mehrere Zeiträume gemessen – jeder Zeitraum bestand aus 24 Wochen (oder 6 Monaten) mit insgesamt bis zu acht Zeiträumen. Die Hämoglobinwerte blieben bei 79 % bis 88 % der Studienteilnehmer während ihrer Crovalimab-Einnahme stabil. Das bedeutet, dass die niedrigste Anzahl (Prozentsatz der Menschen mit konstantem Hämoglobin) in all diesen Zeiträumen 79 betrug und der höchste Wert 88 war.

### **Frage 5: Wie viele Personen, die Crovalimab eingenommen haben, benötigten keine Bluttransfusionen?**

Während der primären Behandlungsphase (erste 20 Behandlungswochen):

- In **Teil 2** benötigten 8 von 10 Personen (80 %) keine Bluttransfusionen, während sie 20 Wochen lang Crovalimab einnahmen.
- In **Teil 3** benötigten 14 von 19 Personen (74 %) keine Bluttransfusionen, während sie 20 Wochen lang Crovalimab einnahmen.
- In **Teil 4** benötigten 5 von 8 Personen (63 %), die zuvor keinen C5-Inhibitor gegen PNH eingenommen hatten, und 6 von 7 Personen (86 %), die Eculizumab eingenommen hatten, keine Bluttransfusionen, während sie Crovalimab 20 Wochen lang einnahmen.

Während der Behandlungsverlängerungsphase (etwa 3 Jahre Behandlung):

- Die Anzahl der Teilnehmer, die mindestens 1 Bluttransfusion benötigten, wurde in mehreren Zeiträumen gemessen – jeder Zeitraum bestand aus 24 Wochen (oder 6 Monaten) mit insgesamt bis zu acht Zeiträumen. Zwischen 83 % und 92 % aller Studienteilnehmer benötigten keine Bluttransfusionen, während sie Crovalimab etwa 3 Jahre lang einnahmen. Das bedeutet, dass die niedrigste Anzahl (Prozentsatz der Teilnehmer, die keine Transfusion benötigten) in allen diesen Zeiträumen 83 betrug und der höchste Wert 92 war.

### **Frage 6: Wie viele Personen hatten während der Behandlung mit Crovalimab eine Breakthrough-Hämolyse?**

Eine „Breakthrough-Hämolyse“ liegt vor, wenn das C5-Inhibitor-Medikament C5 nicht vollständig blockiert und die roten Blutkörperchen zerstört werden.

Während der primären Behandlungsphase (erste 20 Behandlungswochen):

- Keine der 10 Personen (0 %) in **Teil 2** hatte eine Breakthrough-Hämolyse.
- In **Teil 3** hatten 2 von 19 Personen (11 %) eine Breakthrough-Hämolyse.
- Keine der 15 Personen (0 %) in **Teil 4** hatte eine Breakthrough-Hämolyse.

Während der Behandlungsverlängerungsphase (etwa 3 Jahre Behandlung):

- Fünf von 43 Personen (12 %) hatten eine Breakthrough-Hämolyse.

### **Frage 7: Wie war die „Lebensqualität“ der Personen, während sie Crovalimab einnahmen (haben sie sich besser oder schlechter gefühlt)?**

Die Forscher können überprüfen, wie sich Teilnehmer fühlen, während sie ein Studienmedikament einnehmen (Messung der „Lebensqualität“), indem sie die Teilnehmer

bitten, bei jedem Besuch zur Medikamentenverabreichung oder Kontrolle im Prüfzentrum Fragebögen auszufüllen. In diesen Fragebögen werden die Teilnehmer gefragt, wie müde sie sind und ob sie sich in der Lage fühlen, normale tägliche Aktivitäten wie Baden, Hausarbeiten oder ihren Beruf usw. auszuführen. Die Antworten werden bewertet, so dass die Forscher im Laufe der Zeit sehen können, ob sich die Personen besser oder schlechter fühlen.

- Nach den ersten 10 Wochen der Einnahme von Crovalimab fühlten sich die Teilnehmer, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten (**Teil 2**), weniger müde, in der Lage, alltägliche Aktivitäten auszuführen, und insgesamt besser als vor Beginn der Einnahme des Medikaments.
- Bei Personen, die zuvor einen C5-Inhibitor eingenommen hatten (**Teil 3**), blieben die Werte für Müdigkeit, alltägliche Aktivitäten und wie sie sich insgesamt in den ersten 20 Wochen nach der Einnahme von Crovalimab fühlten, stabil.
- Nach 20 Wochen Einnahme von Crovalimab fühlten sich Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten (**Gruppe A von Teil 4**), weniger müde und besser in der Lage, alltägliche Aktivitäten auszuführen, als sie es vor der Einnahme des Medikaments waren. Bei Personen, die zuvor Eculizumab eingenommen hatten (**Gruppe B von Teil 4**), blieben die Werte für Müdigkeit, alltägliche Aktivitäten und wie sie sich insgesamt fühlten, im Allgemeinen während der ersten 20 Wochen der Behandlung mit Crovalimab stabil.

Dieser Abschnitt zeigt nur die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie. Informationen zu allen anderen Ergebnissen finden Sie auf den Webseiten am Ende dieser Zusammenfassung (siehe Abschnitt 8).

## 5. Welche Nebenwirkungen sind bisher aufgetreten?

Nebenwirkungen sind medizinische Probleme (z. B. Schwindel), die während der Studie bei Personen, die Crovalimab einnehmen, auftreten.

- Die Prüfarzte waren der Ansicht, dass die in dieser Zusammenfassung beschriebenen Nebenwirkungen mit der Behandlung in der Studie zusammenhängen.
- Nicht alle Teilnehmer dieser Studie hatten die gleichen Nebenwirkungen.
- Nebenwirkungen können von leicht bis sehr schwerwiegend reichen und von Person zu Person unterschiedlich sein.
- Es ist wichtig zu wissen, dass die hier berichteten Nebenwirkungen aus dieser einen Studie stammen. Sie können sich von den in anderen Studien oder in der Packungsbeilage aufgeführten Nebenwirkungen unterscheiden.

Schwerwiegende und häufige Nebenwirkungen sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

## Schwerwiegende Nebenwirkungen

---

Eine Nebenwirkung gilt als „schwerwiegend“, wenn sie lebensbedrohlich ist, eine Krankenhauseinweisung notwendig macht oder dauerhafte Probleme verursacht.

Während dieser Studie:

- Langfristig (während der etwa 3 Jahre Behandlung) hatten 5 % der Teilnehmer (2 von 44 Studienteilnehmern) eine schwerwiegende Nebenwirkung, die nach Ansicht der Ärzte durch Crovalimab verursacht wurde.
- Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nach Ansicht der Ärzte durch Crovalimab verursacht wurden, waren:
  - „Breakthrough-Hämolyse“, die auftritt, wenn das C5-Inhibitor-Medikament C5 nicht vollständig blockiert wird und die roten Blutkörperchen zerstört werden. Breakthrough-Hämolyse trat bei 2 % der Teilnehmer auf (1 von 44 Personen in dieser Studie).
  - Infektion der oberen Atemwege, die ebenfalls bei 2 % der Teilnehmer auftrat (1 von 44 Personen in dieser Studie).

## Häufige Nebenwirkungen

---

Langfristig (während 3 Behandlungsjahren) hatten 14 der 44 Studienteilnehmern (ca. 32 %) eine Nebenwirkung, die nach Ansicht der Ärzte durch Crovalimab verursacht wurde.

Während der Studie musste keiner der Personen die Einnahme von Crovalimab aufgrund von Nebenwirkungen beenden, die durch Crovalimab verursacht wurden.

Diese Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Einige Menschen hatten mehr als eine Nebenwirkung – das bedeutet, dass sie in mehr als einer Reihe in der Tabelle aufgeführt sind.

Langfristig (während 3 Jahren Behandlung):

In dieser Studie berichtete Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Insgesamt 44 Personen
Kopfschmerzen	7 % (3 von 44)
Virusinfektion	5 % (2 von 44)
Rote juckende Quaddeln auf der Haut (Urtikaria)	5 % (2 von 44)
Rote Blutkörperchen werden zerstört (Hämolyse)	5 % (2 von 44)

<sup>a</sup> In dieser Tabelle sind nur Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mindestens 2 Personen auftraten.

Bei Personen, die vor der Umstellung auf Crovalimab einen anderen C5-Inhibitor (z. B. Eculizumab) zur Behandlung ihrer PNH eingenommen haben, kann es zu einer Nebenwirkung in Form von leichten oder mittelschweren Hautausschlägen kommen, die an den Armen oder Beinen der betroffenen Person zusammen mit Gelenkschmerzen auftreten. In dieser Studie traten bei 2 von 26 Personen (8 %), die Eculizumab vor Crovalimab einnahmen, diese Nebenwirkungen auf, die 6-9 Tage nach der Behandlung mit Crovalimab auftraten und einige Wochen anhielten. Diese 2 Personen wurden mit Steroiden, Antihistaminika und Antibiotika behandelt. Die Hautausschläge und Gelenkschmerzen klangen ohne Veränderung der Crovalimab-Behandlung ab.

## 6. Wie hat diese Studie der Forschung geholfen?

Die hier vorgestellten Informationen stammen von 44 Personen in einer einzigen Studie zu PNH. Diese Ergebnisse halfen Forschern, mehr über PNH und Crovalimab zu erfahren.

Diese Studie hat gezeigt, dass etwa 32 % der Patienten mit PNH, die Crovalimab einnahmen, Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Medikament hatten, aber keine der Nebenwirkungen war schwerwiegend. Die Studie zeigte außerdem Folgendes:

- Von allen Teilnehmern, die in dieser Studie Crovalimab einnahmen, hatten 80 % bis 100 % der Personen zu jedem Zeitpunkt während der ungefähr 3-jährigen Behandlungsphase einen stabilen LDH-Spiegel, der unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Wert lag.
- Bei den Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten, sanken die LDH-Werte kurz nach Beginn der Behandlung mit Crovalimab.
  - Bei den Personen, die vor dieser Studie Eculizumab eingenommen hatten, ging der LDH-Spiegel in dieser Studie auf oder unter den Wert hinab, der in dieser Studie als „hoch“ eingestuft wurde, und/oder blieben stabil unter dem in dieser Studie als „hoch“ eingestuften Wert.
    - Diese Verbesserungen des LDH-Spiegels traten auch bei 2 Personen auf, die genetische Mutationen aufwiesen, die die Wirkung von Eculizumab verhinderten.
- Der Hämoglobinspiegel stieg bei den Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten, an und blieb stabil bei denjenigen, die Eculizumab vor Aufnahme in die Studie eingenommen hatten.
- Zu jedem beliebigen Zeitpunkt in dem etwa dreijährigen Zeitraum benötigten 83 % bis 92 % der Studienteilnehmer keine Bluttransfusionen, während sie Crovalimab einnahmen.
- Insgesamt hatten 5 von 43 Studienteilnehmern (12 %) eine Breakthrough-Hämolyse, während sie Crovalimab einnahmen.
- Die Personen, die zuvor keinen C5-Inhibitor eingenommen hatten (Teil 2 und Gruppe A von Teil 4), hatten nach 10- bis 20-wöchiger Einnahme von Crovalimab eine bessere Lebensqualität, und die Personen, die Eculizumab eingenommen hatten, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden (Teil 3 und Gruppe B von Teil 4), behielten die Lebensqualität bei, die sie mit Eculizumab erzielt hatten, nachdem sie 20 Wochen lang auf die Einnahme von Crovalimab umgestellt hatten.

Die Ergebnisse mit Crovalimab aus dieser Studie können nicht direkt mit denen für Eculizumab verglichen werden, da Eculizumab nicht eines der in dieser Studie untersuchten Medikamente war.

Keine Studie kann uns alles darüber sagen, wie sicher ein Medikament ist und wie gut es wirkt. Es braucht viele Menschen in vielen Studien, um herauszufinden, was wir wissen müssen. Die Ergebnisse dieser Studie können sich von denen anderer Studien mit demselben Medikament unterscheiden.

- **Das bedeutet, dass Sie keine Entscheidungen auf der Grundlage dieser einzelnen Zusammenfassung treffen sollten – sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt, bevor Sie Entscheidungen über Ihre Behandlung treffen.**

## 7. Gibt es Pläne für andere Studien?

Andere Studien zu Curovalimab finden an größeren Personengruppen mit PNH statt. In diesen Studien wird Curovalimab mit Eculizumab verglichen. Forscher vergleichen bei folgenden Personengruppen, wie gut diese Medikamente wirken und wie sicher sie sind:

- bei Personen, die zuvor keine C5-Inhibitoren eingenommen haben (Studien namens COMMODORE 2 und COMMODORE 3); und
- bei Personen, die vor der Aufnahme in die Studie andere C5-Inhibitoren eingenommen haben (eine Studie namens COMMODORE 1).

Weitere Informationen zu diesen Studien finden Sie auf den folgenden Websites:

- COMMODORE 1: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584>
- COMMODORE 2: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092>
- COMMODORE 3: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468>

## 8. Wo finde ich weitere Informationen?

Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auf den folgenden Websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002128-10>

Wenn Sie mehr über die Ergebnisse dieser Studie erfahren möchten, sind die vollständigen Titel der wissenschaftlichen Arbeiten:

„The complement C5 inhibitor curovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria“. Die Autoren dieser Arbeit sind: Alexander Röth, Jun-ichi Nishimura, Zsolt Nagy, Julia Gaál-Weisinger, Jens Panse und andere. Dieser Artikel wurde in der Zeitschrift „Blood“, Band 135 auf den Seiten 912-920 veröffentlicht.

„Curovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): Long-term results from the Phase I/II COMPOSER trial“. Die Autoren dieser Arbeit sind: Alexander Röth, Satoshi Ichikawa, Yoshikazu Ito, Jin Seok Kim, Zsolt Nagy und andere. Dieser Artikel wurde in der Zeitschrift „European Journal of Haematology“, 2023;111:300-310, veröffentlicht. <https://doi.org/10.1111/ejh.14011>.

### An wen kann ich mich wenden, wenn ich Fragen über diese Studie habe?

Wenn Sie nach dem Lesen dieser Zusammenfassung weitere Fragen haben:

- Wenden Sie sich an einen Vertreter Ihrer lokalen Roche-Niederlassung.

Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen haben:

- Sprechen Sie mit dem Prüfarzt oder dem Studienpersonal des Prüfzentrums oder der Klinik.

Wenn Sie Fragen zu Ihrer eigenen Behandlung haben:

- Sprechen Sie mit dem für Ihre Behandlung zuständigen Arzt.

### Wer hat diese Studie organisiert und bezahlt?

Diese Studie wurde von F. Hoffmann-La Roche Ltd mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, und Chugai Pharmaceutical mit Hauptsitz in Tokio, Japan, organisiert und bezahlt.

## **Vollständiger Titel der Studie und andere identifizierende Informationen**

---

Der vollständige Titel dieser Studie lautet: „Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Crovalimab bei gesunden Freiwilligen und Teilnehmern mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie“.

Die Studie wird „COMPOSER“ genannt.

- Die Prüfplannummer dieser Studie lautet: BP39144.
- Der ClinicalTrials.gov-Identifikator dieser Studie lautet: NCT03157635.
- Die EudraCT-Nummer dieser Studie lautet: 2016-002128-10.