

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie A*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	89
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	90
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	100
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	104
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	107
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	108
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	109
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	109

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	112
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	112
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	113
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	113
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	116
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	119
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	124
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	129
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	129
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	169
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.2	<i>Assessment of Response to Treatment</i> – weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.3.3	Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.4	Aktivitätsveränderungen des Patienten – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.5	Faktor VIII Aktivität – weitere Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.3.6	Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen.....	231
4.3.2.3.3.7	Zusätzliche Analysen (<i>Surgery Subgroup</i>) – weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.3.8	<i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</i> – weitere Untersuchungen ...	241
4.3.2.3.3.9	<i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i> – weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.3.10	<i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</i> – weitere Untersuchungen	276
4.3.2.3.3.11	Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	280
4.3.2.3.3.12	Hemmkörperentwicklung – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.3.13	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	296
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	325

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	344
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	344
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	345
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	355
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	356
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	356
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	356
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	357
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	357
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	364
4.7	Referenzliste.....	368
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	376
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	383
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	386
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	396
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	399
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	450

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa).....	20
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	21
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität.....	26
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität	27
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit.....	28
Tabelle 4-6: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa).....	34
Tabelle 4-7: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	35
Tabelle 4-8: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	45
Tabelle 4-9: Patientencharakteristika	49
Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und deren Endpunkte	53
Tabelle 4-11: Patientencharakteristika	81
Tabelle 4-12: Nutzendimensionen und deren Endpunkte	85
Tabelle 4-13: Subgruppenanalysen der Studie 997HA301	91
Tabelle 4-14: Subgruppenanalysen der Studie 8HA02PED	92
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	110
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	111
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	111
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	113
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-38: Studienpool (Suche nach vergleichenden Studien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-39: Studienpool (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen der Studie 997HA301 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen der Studie 8HA02PED– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen der Studie 8HA01EXT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen für Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche.....	147
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 997HA301 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA02PED – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA301EXT - Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA301EXT-Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen für Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche.....	156
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)	171
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	173
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	173
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	176
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	176
Tabelle 4-57: Operationalisierung von wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	178
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch in weiteren Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche).....	178
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien)	187
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden (Unterschied) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien)	188
Tabelle 4-65: Ergebnisse wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch (Unterschied) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien).....	189
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <i>Assessment of Response to Treatment</i> – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Assessment of Response to Treatment</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	197
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Subjects ‘ Assessment of Response to Treatment</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Investigators ‘/Physicians ‘ Global Assessment of Subjects ‘ Response to Treatment</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Aktivitätsveränderungen des Patienten – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Aktivitätsveränderungen des Patienten in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Aktivitätsveränderungen des Patienten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Faktor VIII Aktivität – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktor VIII Aktivität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Faktor VIII Aktivität: <i>One-Stage Clotting Assay</i> : Vergleich mit der Advate Behandlungsphase – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Faktor VIII Aktivität: <i>Two-Stage Cromogenic Assay</i> : Vergleich mit der Advate Behandlungsphase – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen.....	231
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetische Parameter in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Pharmakokinetische Parameter – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Zusätzliche Analysen (<i>Surgery Subgroup</i>) – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zusätzliche Analysen (<i>Surgery Subgroup</i>) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <i>Investigators ‘/Surgeons ‘ assessment of subjects ‘ hemostatic response to rFVIIIFc post surgery</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</i> und <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</i> – weitere Untersuchungen	241
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</i> und <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haem-A-QoL)</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <i>Total Score Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</i> und <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-93: Ergebnisse <i>Subscores</i> für den <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Subscores für den <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i> – weitere Untersuchungen	273
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</i> – weitere Untersuchungen.....	276
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	280
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-103: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zusammenfassung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	283
Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse geordnet nach <i>System Organ Class (SOC)</i> – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Hemmkörperentwicklung – weitere Untersuchungen.....	292
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hemmkörperentwicklung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-108: Hemmkörperentwicklung (Nijmegen-Bethesda Assay) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen der Studie 997HA301	297
Tabelle 4-110: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium (997HA301).....	298
Tabelle 4-111: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung (997HA301)	299
Tabelle 4-112: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenen Therapieregime (997HA301)	300

Tabelle 4-113: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach <i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall (997HA301)	301
Tabelle 4-114: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach <i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis (997HA301).....	302
Tabelle 4-115: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach <i>Compliance</i> zum prophylaktischen Dosisintervall (997HA301).....	303
Tabelle 4-116: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Alter (997HA301).....	304
Tabelle 4-117: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Alter (997HA301)	305
Tabelle 4-118: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach BMI (997HA301)	307
Tabelle 4-119: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Abstammung (997HA301).....	310
Tabelle 4-120: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach HIV/HCV Status (997HA301)	313
Tabelle 4-121: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Region (997HA301).....	315
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen der Studie 8HA02PED	319
Tabelle 4-123: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium (8HA02PED)	320
Tabelle 4-124: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung (8HA02PED).....	321
Tabelle 4-125: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime (8HA02PED).....	322
Tabelle 4-126: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach <i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall (8HA02PED).....	323
Tabelle 4-127: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität.....	347
Tabelle 4-128: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität	350
Tabelle 4-129: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit.....	351
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	355
Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 997HA301	399
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 8HA02PED.....	410
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 8HA01EXT.....	418
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tarantino 2004.....	424
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shapiro 2007.....	428
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Valentino 2012	431
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Recht 2009.....	436

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lentz 2013	440
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tiede 2013	444
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pollmann 2007	446
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 997HA301	450
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 8HA02PED	464
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 8HA01EXT	476
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tarantino 2004	484
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shapiro 2007	488
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Valentino 2012	492
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Recht 2009	496
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lentz 2013	500
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tiede 2013	504
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pollmann 2007	508

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	107
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa	121
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche.....	122
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie 997HA301	409
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 8HA02PED	417
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie 8HA01EXT	423
Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie Tarantino 2004	427
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie Valentino 2012.....	435
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie Lentz 2013	443
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie Pollmann 2007	449

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-rFVIII Fc Antibody
ANOVA	Analysis of Variance
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC/Dosis	Dose-normalized Area under the Curve
AUC _{last}	Area under the Concentration-time Curve to the last measurable Timepoint
AUC _{inf}	Area under the Concentration-time Curve to Infinity
%AUC _{ext}	Percentage of AUC _{inf} extrapolated from the last Data Point to Infinity
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body mass index
BU	Bethesda units
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool
C _L	Clearance
C _{max}	Maximum Activity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDD	Defined Daily Dose
DHGO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
d. h.	das heißt
dL	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRF	Electronic Case Report Form
ED	Einzeldosis
EG	Europäische Gemeinschaft
EHTSB	European Haemophilia Therapy Standardisation Board
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPD	elektronischen Patiententagebuch (electronic patient diary)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D-Y	European Quality of Life-5 Dimensions Youth
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Haem-A-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults
Haemo-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents
HBV	Hepatitis B Virus
HBC	Hepatitis C Virus
HIV	Humanen Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
I.E.	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
INR	International normiertes Verhältnis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IXRS	Interactive Voice/Web Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
lambda z	First order Rate constant associated with the terminal Portion of the Curve
Max	Maximalwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimalwert
MRT	Mittlere Verweildauer (mean residence time)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
NICE	National Institute for Clinical Excellence
oberes lambda	Time of the last Data Point used to determine terminal Half-Life
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PK	Pharmakokinetisch
RCT	Randomized Controlled Trial
rFVIII	Rekombinantes Faktor VIII Präparat
rFVIIIFc	Efmoroctocog alfa
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Safety Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse
TEG	Thromboelastography
TGA	Thrombin Generation Assay
T _{max}	Time at maximum Activity and Concentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
unteres lambda	Time of the first Data Point used to determine terminal Half-Life
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
V _d	Verteilungsvolumen (Volume of Distribution)
VerfO	Verfahrensordnung
V _{ss}	Volume of Distribution at Steady-State
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
Wo.	Wochen
z. B.	zum Beispiel

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa bei Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel), bewertet werden.

Der medizinische Zusatznutzen wird gemäß des § 3 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo als ein Nutzen nach Absatz 1 definiert, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) aufweist.

Als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A kommen rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII Präparate in Betracht.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken der Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der *Cochrane*-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, der *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)*, Suchportal der WHO), *EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde.

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diene. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinaten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen. Die Recherche erfolgte über die Suchoberfläche OvidSP. Neben den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und der *Cochrane*-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurde weiterhin in den Datenbanken *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *MEDLINE daily*, *EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *EBM Reviews- Cochrane Methodology Register*, and *EBM Reviews- Health Technology Assessment* nach relevanten Treffern gesucht (Suchzeitpunkt: 12.10.2015).

Zusätzlich wurde nach Konferenz-Abstracts von einer der folgenden Organisationen gesucht: *World Federation of Hemophilia (WFH)*, *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, *Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (SSC of ISTH)*, *American Society of Hematology (ASH)*, *European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)*, *National Hemophilia Foundation (NHF)*, *International Society of Hematology (ISH)*, und der *Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS)*. Diese zusätzliche Suche entspricht nicht den Anforderungen der Verfo und liegt mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt. Das begründende Dokument für den angeführten indirekten Vergleich ist in Modul 5 hinterlegt (2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Efmoroctocog alfa und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, den definierten Endpunkten, dem Studientyp, der Studiendauer und des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-1, Tabelle 4-2) und die Studien anhand dieser Kriterien selektiert.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa)

Kriterium		Einschluss
A1	Studienpopulation	Patienten mit schwerer Hämophilie A
A2	Intervention(en)	Therapie mit Efmoroctocog alfa (Synonyme: BIIB031 und rFVIII ^{Fc} oder Efraloctocog alfa; Handelsnamen: ELOCTA oder ELOCTATE)
A3	Vergleichstherapie	Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten
A4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte
A5	Studientyp	Keine Einschränkung*
A6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt**
Ausschluss		
A1	Studienpopulation	Patienten, die nicht an schwerer Hämophilie A erkrankt sind
A2	Intervention(en)	Keine Therapie mit Efmoroctocog alfa (Synonyme: BIIB031 und rFVIII ^{Fc} oder Efraloctocog alfa; Handelsnamen: ELOCTA oder ELOCTATE)
A3	Vergleichstherapie	Keine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt
A5	Studientyp	Phase I Studien, Review Artikel, Case-Reports
A6	Studiendauer	≤ 24 Wochen

Kriterium		Einschluss
A7	Publikationstyp	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>*: Studiensuche wurde nicht auf RCT beschränkt.</p> <p>** : Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>, RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie), STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>, TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>, WHO: <i>World Health Organization</i></p>		

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Kriterium		Einschluss
A1	Studienpopulation	Vorbehandelte Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Level < 2 %)
A2	Intervention(en)	Therapie (Routineprophylaxe) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
A4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte: Ergebnisse zu Annualisierte Blutungsepisoden Ergebnisse zu Verbrauch des Faktor VIII Präparates
A5	Studientyp	Keine Einschränkung*
A6	Studiendauer	Keine Einschränkung
A7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt**
Ausschluss		
A1	Studienpopulation	Patienten, die nicht den Kriterien unter A1 entsprechen
A2	Intervention(en)	Keine Therapie (Routineprophylaxe) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
A4	Endpunkte	Keine Patientenrelevante Endpunkte: Keine Ergebnisse zu Annualisierte Blutungsepisoden Keine Ergebnisse zu Verbrauch des Faktor VIII Präparates
A5	Studientyp	Phase I Studien, Review Artikel, Case-Reports
A6	Studiendauer	Keine Einschränkung
A7	Publikationstyp	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Kriterium	Einschluss
<p>*: Studiensusuche wurde nicht auf RCT beschränkt. Eingeschlossen wurden publizierte, aus klinischen Studien oder Anwendungsbeobachtungen (<i>post-marketing surveillance studies</i>) stammende, Ergebnisse.</p> <p>** : Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>) und Konferenz-Abstracts, können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>, RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie), STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>, TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>, WHO: <i>World Health Organization</i></p> <p>Quelle: (2).</p>	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Studienebene – Studien mit Efmoroctocog alfa

Zuerst wurde die methodische Qualität der berücksichtigten Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Auswertung und Berichterstattung, sowie das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Aufgrund der Studienmethodik wurde nicht auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung oder die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler eingegangen. Die Aussagekraft der Nachweise wurde, da es sich um Ergebnisse nicht randomisierter Studien handelt, als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene – Studien mit Efmoroctocog alfa

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a zur Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Obwohl die pivotalen Studien anhand der prädefinierten Kriterien (Tabelle 4-1) ausgeschlossen wurden, erfolgt die Darstellung dieser Studien aus Vollständigkeits- und Transparenzgründen. Die pivotalen Studien werden anhand des CONSORT-Statement 2010 für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildeten das Studienprotokoll, der Studienbericht und die Studienpublikation(en) der jeweiligen Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien werden dargestellt. Hierzu werden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (*Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend werden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (a priori definiert) (Abschnitt 4.2.5.5).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Studienebene - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die methodische Qualität der berücksichtigten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F) (2-9). In die Beurteilung sind Aspekte der Auswertung und Berichterstattung, sowie das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Aufgrund der Studienmethodik wurde nicht auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung oder die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler eingegangen. Die Aussagekraft der Nachweise wurde, da es sich um Ergebnisse nicht randomisierter Studien Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können, als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene wurde, da es sich um Ergebnisse nicht randomisierter Studien Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können, als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Hierbei wurden Aspekte u. a zur Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt (Anhang 4-F) (2).

Die Ergebnisse der für den indirekten Vergleich patientenrelevanten Endpunkte - Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates - der Einzelstudien werden einander gegenübergestellt und zusammenfassend beschrieben (2). Die Ergebnisse der im Rahmen der indirekten Vergleiche in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Den Publikationen zu Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, konnten keine Angaben zu Subgruppenanalysen entnommen werden, daher wird auf Subgruppenanalysen im Rahmen der indirekten Vergleiche verzichtet (2).

Zudem waren die Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse hinsichtlich der Nutzendimensionen Morbidität methodisch geeignet (2). Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches auf Basis der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien werden ebenso den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studien mit Efmoroctocog alfa

Bei den, in die Bewertung eingehenden, zulassungsrelevanten klinischen Studien handelt es sich um nicht randomisierte, multizentrische Interventionsstudien ohne aktiven Komparator oder Placebovergleich. In der Studie 997HA301 wurden in einem offenen Studiendesign verschiedene Therapieregime miteinander verglichen, während in der Studie 8HA02PED zwischen Patienten unterschieden wurde, die jünger als sechs Jahre bzw. zwischen sechs und zwölf Jahren alt waren. Die Studie 8HA01EXT dient der Überprüfung der langfristigen Sicherheit von Efmoroctocog alfa und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen.

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind gemäß VerfO nach § 35a Absatz 1 SGB V vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, die für die übliche Behandlungssituation des jeweiligen Krankheitsbildes repräsentativ und relevant sind, sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden.

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien¹ (997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT) und den Veröffentlichungen von Mahlangu et al. 2014 (1) und Shapiro et al. 2014 (10), sowie Nolan et al. 2015 (11) und Young et al. 2015 (12) ist es gemäß VerfO nach § 35a Absatz 1 SGB V nicht möglich das Ausmaß medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen. Es handelt sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien.

¹ Obwohl in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Fachinformation eine wöchentliche Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa nicht erwähnt wird, war in den pivotalen Studien ein entsprechender

Es sollte aus Sicht von Sobi diesbezüglich Folgendes im Kontext der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden:

Gemäß den Empfehlungen der Zulassungsbehörden sind klinische Studien in der Indikation Hämophilie A anders zu beurteilen. Die Zulassungsbedingungen entsprechen nicht den derzeit geltenden Bedingungen zum Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a Absatz 1 SGB V. Das Zulassungsverfahren der EMA und die Guideline der EMA „*Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products*“ weicht wesentlich von den derzeit in Deutschland geltenden Kriterien zum Nachweis eines Zusatznutzens ab.

Die Zulassungsstudien sind gemäß der EMA-Guideline durchgeführt worden. Sie entsprechen in vollstem Umfang – bezüglich Studienplanung, -Design, erhobene Endpunkte, deren Operationalisierung und Validität allen Anforderungen der EMA an Zulassungsstudien in der Indikation Hämophilie A. Vergleichende klinische Studien sind nicht gefordert.

Die Planung der zulassungsrelevanten Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT (vor 2010) hat lange vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) (1. Januar 2011), begonnen. Zum damaligen Zeitpunkt war nicht absehbar in welcher Art und Weise sich das Nutzenbewertungsverfahren in Deutschland ändert und welche Anforderungen für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erforderlich sein werden.

Aufgrund der vorgegebenen Methodik ist mit den, für die Zulassung durchgeführten und entscheidenden Studien somit keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich.

Aus Übersichts- und Transparenzgründen sollen die Ergebnisse der Studien jedoch aufgeführt werden, da sie dennoch verdeutlichen, inwieweit Versorgungsvorteile für Patienten mit Hämophilie A und konventioneller Therapie, durch eine Umstellung auf ELOCTA[®], möglich sind.

Die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* und *Sicherheit* wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

In den genannten Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können.

Morbidität

- Annualisierte Blutungsepisoden
- *Assessment of Response to Treatment*

Behandlungsarm vorgesehen. Die Ergebnisse des Studienarmes werden in diesem Dossier als Bestandteil der Studien dargestellt.

- Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden
- Aktivitätsveränderungen des Patienten
- Faktor VIII Aktivität
- Pharmakokinetische Parameter
- Zusätzliche Analyse *Surgery Subgroup*
 - *Investigators’/Surgeons’ assessments of subjects’ response to surgery*
 - Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten
 - Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten
 - Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff am Tag des Eingriffs

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität

Studien	Ausmaß des Zusatznutzens
Annualisierte Blutungsepisoden	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT	Kein Zusatznutzen
<i>Assessment of Response to Treatment</i>	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT	Kein Zusatznutzen
Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT	Kein Zusatznutzen
Aktivitätsveränderungen des Patienten	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	Kein Zusatznutzen

Studien	Ausmaß des Zusatznutzens
Faktor VIII Aktivität	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	Kein Zusatznutzen
Pharmakokinetische Parameter	
997HA301	Kein Zusatznutzen
Zusätzliche Analysen (<i>Surgery Subgroup</i>)	
997HA301	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT	Kein Zusatznutzen

Lebensqualität

- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL)
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL)
- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT)
- *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D)

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität

Studien	Ausmaß des Zusatznutzens
Haem-A-QoL Total Score	
997HA301	Kein Zusatznutzen
Haemo-QoL Total Score	
997HA301	Kein Zusatznutzen
CHO-KLAT Total Score	
8HA02PED	Kein Zusatznutzen
EQ-5D VAS	
997HA301	Kein Zusatznutzen
EQ-5D-Y VAS	
8HA02PED	Kein Zusatznutzen

Sicherheit

- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Hemmkörperentwicklung

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit

Studien	Schaden
Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
997HA301	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA02PED	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA01EXT	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
Hemmkörperentwicklung	
997HA301	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA02PED	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA01EXT	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Weiterhin ist nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Suche durchgeführt worden um weitere Studien im Anwendungsgebiet zu identifizieren und basierend auf den Ergebnissen einen Vergleich zwischen den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte durchzuführen.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Durch den systematisch durchgeführten indirekten Vergleich publizierter Ergebnisse aus Studien rekombinanter Faktor VIII Präparate mit den Ergebnissen der Studie 997HA301 (1) zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden in der Studie von Efmoroctocog alfa gegenüber der meta-analytischen Zusammenfassung der Vergleichsstudien (2-9). Bei der Betrachtung der Einzelstudien zeigte sich Efmoroctocog alfa hinsichtlich der Annualisierten Blutungsepisoden vergleichbar mit drei weiteren Studien (Valentino et al., Recht et al. und Tiede et al.) (5, 6, 8). Der Verbrauch von Efmoroctocog alfa lag dabei unterhalb dem von fünf Studien, wobei nur sechs Studien über, für einen Vergleich geeignete, Ergebnisse verfügten. In der Studie Lentz et al. (7) lag der wöchentliche Verbrauch des Faktor VIII Präparates zwar unterhalb dem, in der Publikation von Mahlangu et al. beschriebenen, dabei war jedoch die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden in dieser Studie statistisch signifikant höher.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Studien mit Efmoroctocog alfa

Aufgrund der Abwesenheit vergleichender Studien von Efmoroctocog alfa und einer möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der pivotalen Studien dargestellt. Anhand der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT ist aufgrund der vorgegebenen Methodik keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich. Die Studien lassen allerdings auch nicht auf einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden schließen.

In den berücksichtigten Studien wurden ausnahmslos bereits vorbehandelte Patienten untersucht, sodass Unterschiede zu vormals behandelten Patienten nicht ausgeschlossen sind. Für pädiatrische und erwachsene, vorbehandelte Patienten zeigte sich Efmoroctocog alfa gleichermaßen wirksam.

Morbidität

Efmoroctocog alfa ist die erste langwirksame Faktor-Therapie, die durch die verlängerte Halbwertszeit des Faktor VIII eine erhöhte Protektion bei gegebenenfalls weniger Injektionen und einer individualisierten Therapie gegenüber den verfügbaren konventionellen Produkten ermöglichen kann. Des Weiteren kann Efmoroctocog alfa, mit der gleichen Dosis, zur Erhaltung des FVIII-Niveaus oberhalb eines kritischen Talspiegels länger im Vergleich zu bestehenden konventionellen Therapien beitragen. Dass ein erhöhtes Blutungsrisiko im Falle eines Plasmaspiegels unterhalb von einem Prozent besteht, ist belegt.

In Bezug auf die Nutzendimension *Morbidität* nehmen Blutungsepisoden und die körperliche Aktivität der Patienten eine zentrale Stellung ein. Die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden korreliert dabei in hohem Maße mit dem Auftreten der hämophilen Arthropathie. So konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der Gelenk-Arthropathie direkt mit der Anzahl der, durch die Patienten, erlebten Gelenk-Blutungen zusammenhängt und auf diese Weise die Wirksamkeit der angewandten Therapie widerspiegelt (13). In den Studien 997HA301, 8HA02PED sowie der Extensionsstudie 8HA01EXT zeigte sich insgesamt eine geringe Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden. Aufgrund der Abwesenheit einer Kontrollgruppe ist das Ausmaß des Effektes jedoch nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse der Studien 8HA02PED und 997HA301 lassen allerdings eine Abschätzung des Effektes zu. Durch die Auswertung der Anzahl der Blutungsepisoden in den, dem Studienbeginn vorangegangenen zwölf Monaten, im Vergleich zur Anzahl der Ereignisse während der Studien, konnte eine deutliche Reduktion der Blutungsepisoden beobachtet werden. Dabei zeigte sich die verminderte Blutungshäufigkeit, unter Efmoroctocog alfa, unabhängig vom vorangegangenen prophylaktischen Therapieregime, für jede Behandlungs- bzw. Altersgruppe. Lediglich Patienten, die vor Studienbeginn und während der Studie episodisch (auf Nachfrage) behandelt wurden, zeigten nicht den gewünschten Effekt.

Außerdem konnte die pharmakokinetische Substudie in der Studie 997HA301 demonstrieren, dass Patienten unter Efmoroctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa bei gleicher Dosierung, eine signifikant höhere Protektion erreichen können, und dies auch bei reduzierter Applikationshäufigkeit.

Lebensqualität

Die indikationsspezifische Erfassung der *Lebensqualität*, anhand der Fragebögen:

- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL)
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL)
- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT)

zeigte eine nachhaltige Verbesserung der Wahrnehmung des Gesundheitszustandes durch die Patienten selbst. Dies wurde quantitativ, durch eine Verbesserung des Haemo-QoL *Total Score*, Haem-A-QoL *Total Score* und CHO-KLAT *Total Score*, im Vergleich zur Baseline, erfasst. Als generischer Fragebogen fand der EQ-5D Anwendung. Die Auswertung der EQ-5D VAS bestätigte das Ergebnis der im Anwendungsgebiet validierten Fragebögen weitestgehend, zeigte allerdings für Patienten unter episodischer Dosierung eine geringfügige Verschlechterung der Lebensqualität.

Sicherheit

In Bezug auf die Sicherheit von Efmoroctocog alfa konnten während der Studien keine Ereignisse wahrgenommen werden, die auf einen höheren Schaden dieser Intervention gegenüber anderen bisher verfügbaren schließen ließen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 (1) um eine einarmige Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

Die Ergebnisse des durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten. Aus den Ergebnissen dieses indirekten Vergleiches lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die eingeschlossenen Studien waren für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse methodisch geeignet. Die Meta-Analyse erfolgte primär auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Metaanalytische Ergebnisse auf Basis von Modellen mit festen Effekten wurden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berichtet (2).

Die Ergebnisse zu Annualisierten Blutungsepisoden und wöchentlichem Verbrauch des Faktor VIII Präparates gingen einzeln und in Form einer meta-analytischen Zusammenfassung in den indirekten Vergleich ein (2).

Die Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa, einem Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, ermöglicht folglich das Erreichen und den langfristigen Erhalt höherer Faktor VIII Spiegel bei niedrigerem Verbrauch und geminderter Injektionshäufigkeit des Präparates aber gleichbleibender oder sogar geringerer Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden (2).

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa in der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel), bewertet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie, der gegenüber ein Zusatznutzen gezeigt werden soll, kommen rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII Präparate in Betracht.

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien (997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT) ist es nicht möglich das Ausmaß medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen. Es handelt sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. Aus Übersichts- und Transparenzgründen sollen die Ergebnisse der Studien dennoch aufgeführt werden.

Weiterhin ist nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Suche durchgeführt worden; um weitere Studien im Anwendungsgebiet zu identifizieren und basierend auf den Ergebnissen einen indirekten Vergleich hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte durchzuführen.

Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 (1) um eine einarmige Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

Die Ergebnisse des durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten. Aus den Ergebnissen dieses indirekten Vergleiches lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnissdarstellung der Studien mit Efmoroctocog alfa und der Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Efmoroctocog alfa und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, den definierten Endpunkten, dem Studientyp, der Studiendauer und des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-6, Tabelle 4-7) und die Studien anhand dieser Kriterien selektiert.

Tabelle 4-6: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa)

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
Studienpopulation	Patienten mit schwerer Hämophilie A	Keine Patienten mit schwerer Hämophilie A	Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Therapie mit Efmoroctocog alfa (Synonyme: BIIB031 und rFVIII Fc oder Efraloctocog alfa; Handelsnamen: ELOCTA oder ELOCTATE)	Keine Therapie mit Efmoroctocog alfa (Synonyme: BIIB031 und rFVIII Fc oder Efraloctocog alfa; Handelsnamen: ELOCTA oder ELOCTATE)	Arzneimittel, auf welches sich das vorliegende Dossier bezieht
Vergleichstherapie	Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten	Keine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten	Zweckmäßige Vergleichstherapie auf die sich das vorliegende Dossier bezieht
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	Keine Einschränkung*	Phase I Studien, Review Artikel, Case-Reports	gem. §5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo
Studiendauer	≥ 24 Wochen	≤ 24 Wochen	gemäß der <i>Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products</i> (14)
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt**	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>*: Studiensuche wurde nicht auf RCT beschränkt. **: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>), können ebenfalls berücksichtigt werden. CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>, RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie), STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>, TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>, Verfo: Verfahrensordnung, WHO: <i>World Health Organization</i></p>			

Tabelle 4-7: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
Studienpopulation	Vorbehandelte Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Level < 2 %)	Keine vorbehandelten Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Level < 2 %)	Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa (Arm 1: individualisierte Prophylaxe) und Studien für indirekte Vergleiche
Intervention(en)	Therapie (Routineprophylaxe) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten	Keine Therapie (Routineprophylaxe) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten	Vergleichbarkeit der Intervention der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa (Arm 1: individualisierte Prophylaxe) und Studien für indirekte Vergleiche
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 (1) um eine einarmige Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Eine Einschränkung der Vergleichstherapie ist daher nicht sinnvoll.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte: Ergebnisse zu Annualisierte Blutungsepisoden Ergebnisse zu Verbrauch des Faktor VIII Präparates	Keine Patientenrelevante Endpunkte: Keine Ergebnisse zu Annualisierte Blutungsepisoden Keine Ergebnisse zu Verbrauch des Faktor VIII Präparates	Die Verhütung von Blutungen ist entsprechend der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zentrales Ziel der Hämophilietherapie. Die Abwesenheit von Angaben zum Verbrauch führte nicht zum Ausschluss.
Studientyp	Keine Einschränkung*	Keine Einschränkung*	gem. §5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es erfolgte keine Einschränkung der Studiendauer, da entsprechend der Anforderungen an die Zulassungsstudien, für die Population (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) wenigstens 50 Expositionstage erforderlich sind.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt**	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>*: Studiensuche wurde nicht auf RCT beschränkt. Eingeschlossen wurden abgeschlossene Studien und auch Anwendungsbeobachtungen (<i>post-marketing surveillance studies</i>).</p> <p>** : Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <i>clinicaltrials.gov</i>) und Konferenz-Abstracts, können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>, RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (Randomisierte kontrollierte Studie), STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>, TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>, WHO: <i>World Health Organization</i></p> <p>Quelle: Iorio et al. (2).</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Efmoroctocog alfa

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.10.2015). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es fand keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps statt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Neben der Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diene. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen. Die Recherche erfolgte über die Suchoberfläche OvidSP. Neben den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurde weiterhin in den Datenbanken *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *MEDLINE daily*, *EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *EBM Reviews- Cochrane Methodology Register*, und *EBM Reviews- Health Technology Assessment* nach relevanten Treffern gesucht (Suchzeitpunkt: 12.10.2015).

Zusätzlich wurde nach Konferenz-Abstracts von einer der folgenden Organisationen gesucht: *World Federation of Hemophilia (WFH)*, *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, *Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (SSC of ISTH)*, *American Society of Hematology (ASH)*, *European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)*, *National Hemophilia Foundation (NHF)*, *International Society of Hematology (ISH)*, und der *Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS)*. Diese zusätzliche Suche entspricht nicht den Anforderungen der VerfO und liegt mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Es fand keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps, der Sprache und des Zeitraums statt.

Verglichen werden Ergebnisse zu den Endpunkten Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates. Ziel des durchgeführten indirekten Vergleiches ist es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können (2).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach Studien mit Efmoroctocog alfa

Für die Identifikation von relevanten Studien zu Efmoroctocog alfa bei Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel), wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) (www.clinicaltrialsregister.eu), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) Suchportal der *World Health Organization* (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (www.pharmnet-bund.de) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den vier genannten Registern mit den Stichworten „Efmoroctocog alfa“ oder den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „rFVIIIc“ und der Substanzbezeichnung „BIIB031“ sowie den Handelsnamen „ELOCTA“ und „ELOCTATE“ gesucht. In dem Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) erfolgte eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV unter „*Trial phase*“ durch die Verknüpfung der Stichworte mit „AND“. In dem Studienregister [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) erfolgte eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV unter „*Trial phase*“. Auf dem ICTRP Suchportal der WHO erfolgte keine Einschränkung der Stichworte.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten „Efmoroctocog alfa“ und den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „rFVIII Fc“, der Substanzbezeichnung „BIIB031“ sowie den Handelsnamen „ELOCTA“ und „ELOCTATE“ gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

Die Treffer wurden nach MS-Excel (Version 2010) exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind im Anhang 4-B dokumentiert.

Suche in Studienregistern nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche:

Die Liste der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen (Studien mit Efmoroctocog alfa und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche), wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der *Abstract* und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-6) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In dem Studienregister *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: „*Study Types*“ – *Interventional*. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „*Conditions*“ der Indikation Hämophilie A entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit „Efmoroctocog alfa“ oder den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „Efmoroctocog alfa“, „rFVIII Fc“, „BIIB031“ bzw. den Handelsnamen „ELOCTA“ oder „ELOCTATE“ schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu* mussten die Rubriken „*Term*“ sowie „*Medical Condition*“ auf die Indikation Hämophilie A schließen lassen. Die in der Rubrik „*Full Title*“ beschriebene Intervention musste auf eine Verwendung von „Efmoroctocog alfa“ oder den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „rFVIII Fc“, „BIIB031“ bzw. den Handelsnamen „ELOCTA“ oder „ELOCTATE“ für die Behandlung von Hämophilie A hindeuten.

Studien aus dem ICTRP wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „*Study Type*“ – *Interventional*. Außerdem musste die „Rubrik „*Health Condition(s) or Problems Study*“ auf die Indikation Hämophilie A hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „*Public Title*“ und „*Scientific Title*“ beschriebene Intervention auf eine Behandlung mit „Efmoroctocog alfa“ oder den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „rFVIII Fc“, „BIIB031“ bzw. den Handelsnamen „ELOCTA“ oder „ELOCTATE“ schließen lassen.

Studien aus dem Studienregister *PharmNet.Bund* wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „*full title of the trial*“, „*lay person title*“ oder „*abbreviated title*“ auf die Indikation *Hämophilie A* und die beschriebene Intervention auf eine Behandlung mit „Efmoroctocog alfa“ oder den Synonymen „Efraloctocog alfa“, „rFVIII Fc“, „BIIB031“ bzw. den Handelsnamen „ELOCTA“ oder „ELOCTATE“ schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden.

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der berücksichtigten Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und -Durchführung der Methodik -auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten. Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier 4.2 des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (15) ableiten zu können.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, wurde geprüft, ob eine Konsistenz der Ergebnisse durch gleichgerichtete Effekte vorlag. Die Effekte wurden dann als gleichgerichtet angesehen, falls eine quantitative Zusammenfassung in einer Meta-Analyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien (Gesamtgewicht in einer Meta-Analyse von mind. 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mind. 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-8: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
deutlich	mäßig	nein				
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

Quelle: IQWiG-Methodenpapier 4.2 (15)

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien mit Efmoroctocog alfa

Die Informationen der pivotalen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (16) in Anhang 4-E beschrieben. Die selektierten Studien (997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT) wurden gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 beurteilt. Dabei wurden sowohl die Checkliste als auch die Ausführungen zu den einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen:

Es wurde überprüft, ob das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation mittels entsprechender Kriterien klar definiert waren (Item 3-6). Um eine Bewertung der Studien bezüglich ihrer Aussagekraft zu ermöglichen, wurden die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden dargestellt (Item 7, 8 - 12). Die Darstellung der Ergebnisse wurde nach den Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Studienteilnehmer, zu relevanten Patientencharakteristika und zur grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Es wurde überprüft, ob Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel klar und transparent beschrieben waren (Item 13 - 16).

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Zur Beurteilung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Wirksamkeit wurde angegeben, ob Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin wurde die Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen durchgeführt. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wurden sie dahingehend überprüft, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung beispielsweise durch Stratifizierung definiert wurden. (Item 17 – 18, (16)). Schließlich wurde geprüft, ob alle relevanten unerwünschten Ereignisse transparent dargestellt wurden (Item 18).

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-48 dargestellt.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Neben der Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diene. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen. Verglichen werden Ergebnisse zu den Endpunkten Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates. Ziel des durchgeführten indirekten Vergleiches ist es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können (2).

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die Informationen der Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Die selektierten Studien wurden gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 beurteilt. Dabei wurden sowohl die Checkliste als auch die Ausführungen zu den einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen:

Es wurde überprüft, ob das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation mittels entsprechender Kriterien klar definiert waren (Item 3-6). Um eine Bewertung der Studien bezüglich ihrer Aussagekraft zu ermöglichen, wurden die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden dargestellt (Item 7, 8 - 12). Die Darstellung der Ergebnisse wurde nach den Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Studienteilnehmer, zu relevanten Patientencharakteristika und zur grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Es wurde überprüft, ob Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel klar und transparent beschrieben waren (Item 13 - 16).

Zur Beurteilung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Wirksamkeit wurde angegeben, ob Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin wurde die Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen durchgeführt. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wurden sie dahingehend überprüft, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung beispielsweise durch Stratifizierung definiert wurden. (Item 17 – 18). Schließlich wurde geprüft, ob alle relevanten unerwünschten Ereignisse transparent dargestellt wurden (Item 18).

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien mit Efmoroctocog alfa

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen, Patienten mit Hämophilie A, der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT weisen die folgenden Patientencharakteristika auf, die in den Studienberichten und Publikationen dargestellt werden (1, 10, 17-19) (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Studie 997HA301	
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Median (Min, Max)
Gewicht (Kilogramm, kg)	N, Median (Min, Max)
Body mass index (BMI, kg/m ²)	N, Median (Min, Max)
Ethnische Gruppe	N (%)
- hellhäutig	
- dunkelhäutig	
- asiatischer Abstammung	
- andere	

Patientencharakteristik/Ausprägung	Statistische Maße
Geographische Lage* - Europa - Nord-Amerika - Andere	N (%)
Krankheitsgeschichte	
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt	N, Median
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>)	N, Median
Genotyp Hämophilie A - Intron 22 Inversion - <i>Frameshift</i> - <i>Missense</i> - <i>Nonsense</i> - <i>Splice site change</i> - Intron 1 Inversion - Duplikation - nicht bestimmbar	N (%)
von Willebrand-Erkrankung	Median (Min, Max)
Blutgruppe 0	N (%)
≥ 1 Zielgelenk	N (%)
Vorkommen von Hemmkörpern in der Familienanamnese	N (%)
HIV positiv	N (%)
HCV positiv	N (%)
Studie 8HA02PED	
Patientencharakteristik/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht: Männlich	N (%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)
Altersgruppen (Jahre) - < 6 Jahre - ≥ 6-12 Jahre	N (%), Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Körpergröße (cm)	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Gewicht (Kilogramm, kg)	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
<i>Body mass index</i> (BMI, kg/m ²)	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Ethnische Gruppe - hellhäutig - dunkelhäutig oder afro-amerikanischer Abstammung - asiatischer Abstammung - amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas - Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner - Andere	N (%)
Ethnie - Spanier oder Lateinamerikaner - Weder Spanier oder Lateinamerikaner	N (%)
Geographische Lage** - Europa - Nord-Amerika - Andere	N (%)
Krankheitsgeschichte	
Faktor VIII Level vor Studienbeginn - < 1 % - ≥ 1 %	N (%)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt	N, Median (Min, Max)
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>)	N (%)
Genotyp Hämophilie A - Intron 1 Inversion - Intron 22 Inversion - <i>Missense</i> - <i>Nonsense</i> - <i>Splice site change</i> - unbekannt - nicht bestimmbar	N (%)
Blutgruppe 0	N (%)
HIV positiv bei Studieneintritt - ja - nein - unbekannt	N (%)
HCV positiv bei Studienantritt - ja - nein - unbekannt	N (%)

Patientencharakteristik/Ausprägung	Statistische Maße
≤ 1 Zielgelenk	N (%)
Vorkommen von Hemmkörpern in der Familienanamnese	N (%)
Studie 8HA01EXT	
Patientencharakteristik/Ausprägung	Statistische Maße
In die Studie 8HA01EXT gingen Patienten aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED ein.	
<p>*: Europa umfasst Österreich, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland, Italien, Spanien, Schweden und Schweiz. Nord-Amerika umfasst Kanada und die Vereinigte Staaten von Amerika. Andere umfasst Australien, Brasilien, Hong Kong, Indien, Japan, Israel, Neu Seeland und Südafrika.</p> <p>** : Europa umfasst Irland, Niederlande, Polen und Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland. Nord-Amerika umfasst die Vereinigten Staaten von Amerika. Andere umfasst Australien, Hong Kong, Südafrika.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie 997HA301 (19) Tabelle 11, 12, 13; Studienbericht der Studie 8HA02PED (18) Tabelle 12, 13, 14.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, N: Anzahl, SD: Standardabweichung,</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA wurden Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und deren Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	-
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden • <i>Assessment of Response to Treatment</i> • Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden • Aktivitätsveränderungen des Patienten • Faktor VIII Aktivität • Pharmakokinetische Parameter • <i>Zusätzliche Analysen Surgery Subgroup</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigators’/Surgeons’ assessments of subjects’ response to surgery</i> • Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten • Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten • Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</i> und <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</i> • <i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids’ Life Assessment Tool (CHO-KLAT)</i> • <i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</i>
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Hemmkörperentwicklung

Mortalität

Da die *Mortalität* nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet.

Morbidität

Die Operationalisierung der *Morbidität* erfolgte durch definierte Endpunkte zur Krankheitssymptomatik. Dargestellt werden die Endpunkte Annualisierte Blutungsepisoden, *Assessment of Response to Treatment* sowie Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, und die Aktivitätsveränderungen des Patienten. Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Surrogatendpunkte Faktor VIII Aktivität und Pharmakokinetische Parameter.

Annualisierte Blutungsepisoden

Durch die genetisch bedingte Gerinnungsstörung können bei Patienten mit Hämophilie A Spontanblutungen auftreten, die sich klinisch als Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen manifestieren. Zudem kann es bei kleinsten Verletzungen und Traumen zu schweren Blutungen kommen (20).

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung der Endpunkte herangezogen:

- Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT,
- Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn (retrospektive Erhebung auf Grundlage von Patientenangaben) und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn für die Studien 997HA301 und 8HA02PED,
- Annualisierte Blutungsepisoden je Patient nach der Art der Blutung für die Studien 997HA301 und 8HA02PED,
- Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung für die Studien 997HA301 und 8HA02PED.

Validierung

Gemäß der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2014 und einer gemeinsamen Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa gemäß § 35a SGB V ist die Verhütung von Blutungen ein zentrales Ziel in der Therapie der Hämophilie A und als solches anerkannt (21, 22) Gestützt wird dieses durch die *Guidelines for the Management of Hemophilia* von der *World Federation of Hemophilia* (WFH) (23) und durch das *European Haemophilia Therapy Standardisation Board* (EHTSB) (24).

Operationalisierung

Die Erhebung der Annualisierten Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten selbst. Die Blutungsepisoden wurden in einem elektronischen Patiententagebuch (*electronic patient diary*, EPD) dokumentiert. Die Daten aus dem EPD wurden anschließend für die Auswertung dieses Endpunktes verwendet. Die Klassifikation nach Art (traumatisch, spontan oder mit unbekannter Ursache) sowie nach Ort der Blutung (Gelenk, weiches Gewebe, innenliegend, Muskel, Haut/Mukosa) wurde durch den Patienten selbst vorgenommen, wobei sich dieser durch einen Prüfarzt beraten lassen konnte. Erfolgte während einer Blutungsepisode eine stationäre Behandlung des Patienten, wurde die Blutungsepisode von dem Prüfarzt in der *elektronischen Case Report Form* (eCRF) dokumentiert.

Nur Blutungen, bei denen eine Behandlung mit Efmoroctocog alfa erfolgte, wurden berücksichtigt.

Die Blutungsepisoden wurden für die Studien wie folgt definiert: Eine Blutungsepisode startete bei den ersten Anzeichen einer Blutung und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung. Alle Blutungen, die während dieses Zeitraumes an dem gleichen Ort auftraten, wurden zu einer Blutungsepisode gezählt. Jede Behandlung einer Blutungsepisode, auf diese 72 Stunden folgend, wurde als weitere Blutungsepisode angesehen.

Blutungen an unterschiedlichen Orten, auch während einer Blutungsepisode, wurden separat gezählt, unabhängig von dem Zeitpunkt der letzten Injektion von Efmoroctocog alfa. Die Annualisierten Blutungsepisoden wurden, wie nachfolgend dargestellt, berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25 \text{ je Patient}$$

Blutungen an mehreren Orten zur selben Zeit wurden für die Darstellung der Annualisierten Blutungsepisoden als eine Blutungsepisode gezählt.

Spontane Annualisierte Blutungsepisoden wurden definiert als Blutungen, die ohne einen auslösenden Faktor auftraten. Unter auslösende Faktoren fallen z. B. ein offensichtliches Trauma und der Blutung vorhergehende, anstrengende Aktivität oder Überanstrengung. Ob eine anstrengende Aktivität oder Überanstrengung vorlag, wurde durch den Prüfarzt festgestellt.

Traumatische Annualisierte Blutungsepisoden wurden definiert als solche, denen ein bestimmter Blutungsgrund zugeordnet werden konnte. Darunter fallen z. B. Blutungen nach anstrengenden Übungen/Bewegungen und Blutungen ohne äußere Verletzungen.

Der Blutungsort „Gelenk“ zählte als eine Blutungsortklasse. Traten mehrere Blutungen zur gleichen Zeit in unterschiedlichen Gelenken (Sub-Blutungsortklasse) auf, d.h. in zwei oder mehr Gelenken, so wurden diese Blutungen als eine Blutungsepisode gezählt.

Die Operationalisierung erfolgte in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT in gleicher Weise. Patienten der Studie 997HA301, die sich während der Studienphase in der *Surgery Subgroup* befanden, wurden für diesen Endpunkt von der Aufnahme zur Operation bis zum Ende der post-operativen Betreuung oder Rehabilitation nicht berücksichtigt. Für Studie 997HA301 erfolgt die Darstellung im Dossier getrennt nach Studienarmen und in der Studie 8HA02PED getrennt nach den a priori definierten Alterskohorten. Für die Extensionsstudie 8HA01EXT werden die Patienten nach Studienteilnehmern, die zuvor an der Studie 997HA301 und 8HA02PED teilnahmen, unterteilt.

Patientenrelevanz

Blutungen jeder Art können bei Patienten mit Hämophilie A zu Komplikationen infolge der gestörten Blutgerinnung führen. Im schlimmsten Fall kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen (25, 26).

Blutungen, auch subklinische Blutungen, können zu einer dauerhaften Schädigung der Gelenke führen, welche mit Synovitis und progressiver Knorpel- und Knochendestruktion (hämophile Arthropathie) einhergehen (23, 26). Insbesondere Gelenkerkrankungen infolge der Hämophilie A sind mit einer erhöhten Morbidität verbunden (27, 28).

Bezugnehmend auf das G-BA Beratungsgespräch (29) ist der Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden für die Indikation Hämophilie A als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Assessment of Response to Treatment

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung (*Assessment of Response to Treatment*) wurden die Erhebungsinstrumente *Subjects' Assessment of Response to Treatment* und *Investigators'/Physicians' global assessment of subjects' response to treatment* genutzt.

Durch das *Subjects' individual assessments of response to treatment* wurde, in den zu bewertenden Studien und speziell für das Anwendungsgebiet, die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten, gemessen an der Schmerzlinderung und Blutstillung, vorgenommen. Das *Investigators'/Physicians' global assessment of subjects' response to treatment* umfasst die Beurteilung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt.

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- *Subjects' Assessment of Response to Treatment*
- *Investigators'/Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment.*

Validierung

Entsprechend der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* sind die Endpunkte *Subjects' Assessment of Response to Treatment* und *Investigators'/Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment* im Zusammenhang der Wirksamkeitsbewertung gefordert und anerkannt (14).

Operationalisierung

Subjects' individual assessments of response to treatment

Das *Subjects' individual assessments of response to treatment* diente zur Beurteilung der Blutungsepisoden durch den Patienten selbst anhand einer vier-Punkte Skala. Dabei konnte eine Gewichtung in den Kategorien „exzellent“, „gut“, „moderat“ und „kein Ansprechen“ erfolgen. Bei schweren Blutungen, die eine Behandlung im Krankenhaus oder einer entsprechenden Einrichtung notwendig machten, konnte die Beurteilung durch den jeweiligen, behandelnden Prüfarzt erfolgen.

Bewertung anhand der vier-Punkte Skala:

- exzellent: sofortige Schmerzlinderung und/oder eine Verbesserung der Blutungsanzeichen innerhalb von etwa acht Stunden nach der initialen intravenösen Infusion (nachfolgend Injektion genannt) von Efmoroctocog alfa,
- gut: eindeutige Schmerzlinderung und/oder eine Verbesserung der Blutungsanzeichen innerhalb von etwa acht Stunden nach einer einzelnen Injektion von Efmoroctocog alfa, aber die Blutungsepisode wird vermutlich mehr als eine Injektion nach 24 - 48 Stunden für eine komplette Blutstillung benötigen,

- moderat: ein möglicher oder geringfügiger Nutzen innerhalb von etwa acht Stunden nach der initialen Injektion von Efmoroctocog alfa, Blutungsepisode benötigt mehr als eine Injektion zur Blutstillung,
- kein Ansprechen: keine Verbesserung, keine Verschlechterung innerhalb von etwa acht Stunden nach der initialen Injektion von Efmoroctocog alfa.

Die jeweilige Beurteilung wurde vom Patienten selbst im EPD festgehalten. Der Eintrag erfolgte acht bis zwölf Stunden nach der Injektion von Efmoroctocog alfa zur Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode. Der Eintrag wurde nachgeholt, falls in diesem Zeitraum keine Berichterstattung möglich gewesen ist, z. B. weil der Patient geschlafen hat.

Investigators'/Physicians' global assessment of subjects' response to treatment

Die Beurteilung der Behandlung erfolgte zu jeder Visite durch den Prüfarzt unter Verwendung einer vier-Punkte Skala, bei der eine Gewichtung wie folgt vorgenommen werden konnte: „hervorragend“, „effektiv“, „teilweise effektiv“ und „ineffektiv“. Bei der Befragung des Patienten wurde das jeweilige Dosierungsregime berücksichtigt.

Bewertung anhand der vier-Punkte Skala:

- hervorragend: Ansprechen auf eine geringere oder die gleiche Anzahl Injektionen oder die gleiche Dosierung Efmoroctocog alfa bei der Behandlung von Blutungsepisoden, oder Spontanblutungen traten unter Prophylaxe seltener oder äquivalent zu den normalen Beobachtungen auf.
- effektiv: Ansprechen auf die gleiche Anzahl Injektionen und die gleiche Dosierung für die meisten Blutungsepisoden, jedoch wurde für einige Blutungsepisoden eine größere Anzahl Injektionen oder eine gesteigerte Dosis benötigt, oder es trat eine geringe Steigerung der Rate an Spontanblutungen auf.
- teilweise effektiv: Blutungsepisoden benötigten eine größere Anzahl Injektionen und/oder einer höhere Dosierung als erwartet, oder eine adäquate Verhinderung von Spontanblutungen benötigte mehr Injektionen oder/und eine höhere Dosierung von Efmoroctocog alfa.
- nicht effektiv: Behandlung konnte die Hämostase nicht aufrechterhalten, oder Kontrolle von Blutungen benötigte eine ergänzende Medikation.

Zusätzlich wurden, wenn möglich, folgende Punkte mit dem jeweiligen Patienten besprochen:

- Umgang mit der vorherigen Therapie,
- Veränderungen von Laborparametern,
- Auftreten unerwünschter Ereignisse,

- Häufigkeit der Efmorotocog alfa Injektionen,
- Reaktion auf die Efmorotocog alfa Injektionen,
- Informationen die im EPD durch den Patienten eingetragen wurden.

Dieser Endpunkt wurde in der Studie 997HA301 zu Woche 28 und Woche 52, getrennt nach den jeweiligen Studienarmen, dargestellt und in der Studie 8HA02 PED zu Woche 26, getrennt nach den a priori definierten Alterskohorten. In der Studie 8HA01EXT wurde dieser Endpunkt erhoben, jedoch nicht analysiert.

Die Operationalisierung erfolgte in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT in gleicher Weise. Die Darstellung des *Subjects' individual assessments of response to treatment* erfolgte in allen Studien in Bezug zu Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode und in Bezug auf die erste Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode. Für die Extensionsstudie 8HA01EXT wurden die Patienten nach Studienteilnehmern, die zuvor an der Studie 997HA301 und 8HA02PED teilnahmen, unterteilt.

Das *Investigators'/Physicians' global assessment of subjects' response to treatment* wird für die Studie 997HA301 zu Woche 28 und Woche 52, getrennt für die jeweiligen Studienarme, und in der Studie 8HA02PED zu Woche 26, nach den a priori definierten Alterskohorten, im Dossier dargestellt.

Patientenrelevanz

Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung ist ein wichtiger Aspekt in der Behandlung von Patienten bei denen eine lebenslange Therapie notwendig ist. Zudem kann Therapiezufriedenheit mit einer erhöhten *Compliance* verbunden sein. Dieses wiederum unterstützt eine konsequente Therapie, die gerade Patienten mit einem prophylaktischen Dosierungsregime hilft, zusätzlich Langzeitschäden zu vermeiden (30).

Bezugnehmend auf das G-BA Beratungsgespräch ist dieser Endpunkt patientenrelevant, sofern auf Basis klinischer Evidenz eine Aussage über eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität zulässig ist (29). Diese Forderung wird durch den Endpunkt erfüllt, da eine Bewertung des Ansprechens, auf die in den Studien operationalisierte Weise, eine direkte Aussage über den Gesundheitszustand der Patienten zulässt. So ist es für den Patienten unmittelbar relevant, wie effektiv das individuelle Therapieansprechen ausfällt.

Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden

Blutungen bei Hämophilie A Patienten können durch die Substitution des Faktor VIII gestoppt werden. Dafür wird eine ausreichend hohe Konzentration des Faktor VIII im Blut benötigt, ggf. ist auch eine Nachdosierung des Faktor VIII Präparates notwendig, um die jeweilige Blutungsepisode zu beenden (26). Die Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates stellen daher wichtige Kenngrößen der Therapie dar und lassen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des Faktor VIII Präparates zu.

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden,
- Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden,

Validierung

Entsprechend der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* ist der Verbrauch des Faktor VIII Präparates ein klinischer Effektivitätsparameter und als solcher anerkannt (14).

Operationalisierung

Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates (Efmoroctocog alfa) wurden pro Patient und pro Blutungsepisode erfasst. Diese wurden zum einen durch den Patienten selbst im EPD dokumentiert und zum anderen vom Prüfarzt mit der eCRF abgeglichen. Zusätzlich wurde die Gesamtdosis (I.E./kg KG) pro Patient und pro Blutungsepisode dokumentiert, die benötigt wurde, um eine Blutungsepisode zu beenden. Für diesen Endpunkt wurden nur Patienten mit mindestens einer Blutung berücksichtigt.

Erfassung pro Blutungsepisode:

Unter die Gesamtanzahl der Injektionen wurden die initialen und nachfolgenden Injektionen, für die Behandlung von spontanen, traumatischen Blutungsepisoden und/oder mit unklarer Ursache, zusammengefasst. Die durchschnittliche Anzahl an Injektion errechnete sich aus der Gesamtanzahl an Injektionen. Die Gesamtdosis wurde als Summe aller Dosen dargestellt.

Für die Anzahl der Injektionen, die benötigt wurden um eine Blutungsepisode zu beenden, erfolgte eine deskriptive und eine kategorische Darstellung (1, 2, 3, 4, > 4; 1, > 1; und ≤ 2, > 2).

Erfassung pro Patient:

Die Anzahl der Injektionen, die Durchschnittsdosis pro Injektion und die Gesamtdosis, die benötigt wurde, um eine Blutungsepisode zu beenden, wurden als Durchschnittswert aller beim Patienten aufgetretenen Blutungsepisoden dargestellt. Die Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an Injektionen für das Beenden einer Blutungsepisode erfolgte kategorisch (< 2 , < 3 , < 4 ; und < 2 , ≥ 2).

Die Operationalisierung erfolgte für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT in gleicher Weise. Der Endpunkt wird im Dossier für die Studie 997HA301 getrennt nach Studienarmen und in der 8HA02PED nach den a priori definierten Alterskohorten dargestellt. Diese Einteilung wird für die Studie 8HA01EXT, in die Patienten aus den anderen beiden Studien eingeflossen sind, beibehalten.

Patientenrelevanz

Die Anzahl und Dosierung des Faktor VIII Präparates stellen ein Endpunkt von unmittelbarer Patientenrelevanz dar. Die Substitutionsdosis muss immer patientenindividuell angepasst werden (21). Eine Verringerung der Anzahl an Injektionen, die mit einer verlängerten Wirkdauer des Faktor VIII Präparates korreliert und eine schnelle Beendigung der Blutungsepisoden gehen mit einer Erhöhung der Lebensqualität und mit Therapiesicherheit einher.

Aktivitätsveränderungen des Patienten

Der Erhalt der Mobilität und damit gleichbleibende physische Aktivität ist ein wesentliches Ziel in der Therapie der Hämophilie A (21). Auf der einen Seite soll die Lebensqualität des Patienten erhalten bleiben und auf der anderen Seite Folgeschäden vermieden werden (26, 31, 32).

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Aktivitätsveränderungen des Patienten

Validierung

In den Querschnittsleitlinien der BÄK (21) wird die „Integration des Hämophilien in ein normales Leben“ als übergeordnetes Ziel in der Therapie der Hämophilie angesehen und auch anerkannt (21, 24). Darunter fällt auch die Aktivität des Patienten. Zudem können mit der Bestimmung der Aktivitätsveränderung Hinweise auf Komorbiditäten (z. B. der hämophilen Arthropathie) erhalten werden (27).

Operationalisierung

Eine Selbsteinschätzung der Aktivität erfolgte bei jeder Visite durch den Patienten anhand der folgenden drei Fragen:

- Die körperliche Aktivität hat sich gesteigert bzw. intensiviert seit der letzten Visite.
- Die körperliche Aktivität hat sich verringert bzw. ist weniger intensiv seit der letzten Visite.
- Die körperliche Aktivität ist gleich häufig und gleich intensiv geblieben.

Die Darstellung erfolgte kategorisch entsprechend der Fragestellung nach „Steigerung der körperlichen Aktivität“, „körperliche Aktivität unverändert“, „Verringerung der körperlichen Aktivität“.

Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte in gleicher Weise für die Studien 997HA301 und 8HA02PED. Für die Studie 997HA301 wird dieser Endpunkt zu Woche 28 und Woche 52 getrennt nach den jeweiligen Behandlungsarmen dargestellt. Für die Studie 8HA02PED wird dieser Endpunkt zu Woche 26 getrennt nach den a priori definierten Alterskohorten dargestellt. In der Studie 8HA01EXT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Schmerzen und eingeschränkte Mobilität infolge von Einblutungen in Gelenke und Muskeln führen zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben und letztlich zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) (26, 31-33). Zudem kann sich durch die verminderte physische Aktivität im Krankheitsverlauf eine Osteoporose manifestieren (27, 34). Daher ist die Bestimmung der Aktivitätsveränderungen des Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Bezugnehmend auf das G-BA Beratungsgespräch (29) ist die Aktivitätsveränderung des Patienten für die Indikation Hämophilie A als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Faktor VIII Aktivität

Die Faktor VIII Aktivität ist der wesentliche Parameter für die Wirksamkeit der Faktor VIII Präparate und damit auch für die Verhinderung von Blutungen (14). In den vergangenen Jahren wurde in einer beträchtlichen Anzahl von Studien eine Korrelation der Aktivität von defizitären Faktoren, wie dem Faktor VIII, mit dem Auftreten von Blutungen dargelegt (35, 36). Des Weiteren kann über die Faktor VIII Aktivität die zu applizierende Dosis ermittelt werden (26).

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Faktor VIII Aktivität: *One-Stage Clotting Assay*: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase

- Faktor VIII Aktivität: *Two-Stage Cromogenic Assay*: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase

Validierung

Die EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* führt den pharmakokinetischen Parameter Faktor VIII Aktivität als anerkannten Surrogatendpunkt der Wirksamkeit eines Faktor VIII Präparates auf (14).

Operationalisierung

Studie 997HA301

Die Faktor VIII Aktivität im Blutplasma der Patienten wurde mittels eines *One-Stage Clotting Assays* und *Two-Stage Cromogenic Assays* durch ein Zentrallabor bestimmt. Die Blutentnahme (Probenentnahme) dafür erfolgte zu jeder Visite zu verschiedenen Zeitpunkten. Efmoroctocog alfa wurde für die Erhebung dieses Endpunktes vom Studienpersonal appliziert. Die Injektion erfolgte über einen Zeitraum von 10 Minuten (min) (± 2 min) mit der jeweiligen Studiendosierung.

Alle Patienten durchliefen vor der ersten Injektion von Efmoroctocog alfa eine *Wash-out* Phase von 96 Stunden (h), während dieser kein, den Faktor VIII enthaltendes, Präparat appliziert werden durfte. In Ausnahmefällen wurde eine 72 h andauernde *Wash-out* Phase genehmigt.

Wurde eine patientenindividuelle Dosis während der Probenentnahmen ausgelassen, so wurde diese nach der letzten Probenentnahme zum Zeitpunkt 72 h, 96 h oder 120 h nachgeholt.

Für Studienarm 1 (individualisierte Prophylaxe, ohne *Sequential PK Subgroup*), Studienarm 2 (wöchentliche Prophylaxe) und Studienarm 3 (episodische Dosierung) erfolgte die Probenentnahme vor der Injektion von 50 I.E./kg KG, für die Arme 1 und 3, und 65 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa für den Studienarm 2. Nach der Injektion wurden Proben nach 10 min (± 3 min), 30 min (± 3 min), 3 h (± 15 min), 72 h (± 2 h) und 96 h (± 2 h) genommen.

Zusätzlich wurden in den Studienarmen 1 (inklusive *Sequential PK Subgroup*) und 2 die Talspiegel (*Trough Level*), mit der Probenentnahme vor der Injektion, und die maximale Plasmakonzentration (*Peak Level*), mit der Probenentnahme 30 min (± 3 min) nach der Injektion, bestimmt.

Bei der Behandlung einer Blutungsepisode wurde die Visite entsprechend der nächsten geplanten Applikation angepasst.

Sequential PK Subgroup

In der *Sequential PK Subgroup* der Studie 997HA301 wurden PK Parameter, u. a. die Faktor VIII Aktivität, nach einer Gabe von Advate (50 I.E./kg KG) mit einer folgenden Gabe von Efmorocotocog alfa (50 I.E./kg KG) verglichen.

Advate Behandlungsphase: Die Probenentnahme erfolgte vor der Injektion und nach 10 min (± 3 min), 30 min (± 3 min), 1 h (± 15 min), 6 h (± 1 h), 24 h (± 2 h), 48 h (± 2 h) und 72 h (± 2 h) nach der Injektion von 50 I.E./kg KG Advate.

Die folgende Applikation von Efmorocotocog alfa wurde innerhalb von vier Wochen nach einer Advate Dosis verabreicht. Eine *Wash-out* Phase von 96 h wurde dabei berücksichtigt.

Für die Erhebung der Faktor VIII Aktivität unter Behandlung mit Efmorocotocog alfa erfolgte die Probenentnahme vor der Injektion und 10 min (± 3 min), 30 min (± 3 min), 1 h (± 15 min), 6 h (± 1 h), 24 h (± 2 h), 72 h (± 2 h), 96 h (± 2 h) und 120 h (± 2 h) nach der Injektion. Diese Probenentnahme wurde 12 - 24 Wochen nach der ersten Injektion von Efmorocotocog alfa wiederholt. Die Visite sollte dazu an dem geplanten Tag einer Injektion erfolgen.

Wurde eine patientenindividuelle Dosis während der Probenentnahmen ausgelassen, so wurde diese nach der Probenentnahme zum Zeitpunkt 120 h nachgeholt.

Studie 8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die Faktor VIII Aktivität im Plasma mittels eines *One-Stage Clotting Assay* und *Two-Stage Chromogenic Assay* bei jeder Visite zu verschiedenen Zeitpunkten durch ein Zentrallabor bestimmt. Ergänzend wurde die Faktor VIII Aktivität für das vor Studienbeginn verwendete Faktor VIII Präparat ermittelt und die Faktor VIII Aktivitäten mit denen unter Behandlung mit Efmorocotocog alfa verglichen.

Für die Medikation vor Studienbeginn wurden eine Dosis von 50 I.E./kg KG verabreicht und an folgenden Zeitpunkten Plasmaproben entnommen: vor Injektion und 30 min (± 5 min), 3 h (± 30 min), 24 h (± 3 h) und 48 h (± 4 h). Die Probenentnahme erfolgte 28 ± 7 Tage vor Beginn der Therapie mit Efmorocotocog alfa.

Für die Probenentnahme unter der Therapie mit Efmorocotocog alfa (50 I.E./kg KG) wurden folgende Zeitpunkte gewählt: vor Injektion und 30 min (± 5 min), 3 h (± 30 min), 24 h (± 3 h), 72 h (± 7 h) und 96 h (± 9 h). Die Erhebung der Faktor VIII Aktivität erfolgte am ersten Tag der Gabe von Efmorocotocog alfa.

Studie 8HA01EXT

Die Faktor VIII Aktivität im Plasma wurde mittels eines *One-Stage Clotting Assays* und *Two-Stage Chromogenic Assays* bei jeder Visite durch ein Zentrallabor bestimmt. Für die Patienten, die ein prophylaktisches oder wöchentliches Dosierungsregime erhielten, wurden die Proben direkt vor der Injektion von Efmoroctocog alfa (*Trough Level*) und 30 min (± 3 min) nach der Injektion (*Peak Level*) genommen. Für das episodische Dosierungsregime wurde die Faktor VIII Aktivität nach dem Ermessen des Prüfarztes ermittelt.

Die Anfangsdosen basierten auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien und konnten bis zu einer prophylaktischen Dosis von 80 I.E./kg KG alle zwei Tage erhöht werden.

Die Darstellung erfolgt für die Studie 997HA301 zur Baseline, zu Woche 28 und Woche 52 für die jeweiligen Studienarme. Die Ergebnisse der *Sequential PK Subgroup* werden nochmals getrennt aufgeführt. Für die Studie 8HA02PED erfolgt die Darstellung zur Baseline nach den a priori definierten Alterskohorten. Für die Studie 8HA01EXT wurde dieser Endpunkt zu jeder Visite erhoben, aber nicht analysiert.

Patientenrelevanz

Niedrige Faktor VIII Spiegel können direkt mit einem häufigeren Auftreten von Blutungsepisoden und Gelenkblutungen korreliert werden. Dieses gilt insbesondere für Faktor VIII Spiegel unter 1 I.E./dL (35-38). Der Faktor VIII Spiegel ist somit ein Surrogatparameter für das Auftreten von Blutungsepisoden. Daher kann dieser der Nutzendimension Morbidität und weiterhin dem Therapieziel Verhütung von Blutungen zugeordnet werden und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Pharmakokinetische Parameter

Die Dosis normierte *Area under the Curve* (AUC/Dosis, *Dose-normalized area under the curve*) ist ein Maß die Bioverfügbarkeit des Faktor VIII Präparates.

Validierung

Die EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* beschreibt pharmakokinetische Parameter, wie u. a. die AUC als anerkannten Surrogatparameter der Wirksamkeit eines Faktor VIII Präparates (14).

Operationalisierung

Die AUC/Dosis wurde basierend auf den Daten, die für die Faktor VIII Aktivität erhoben wurden, berechnet.

Patientenrelevanz

Die Menge des jeweiligen Blutgerinnungspräparates, die einzelne Patienten zum Erreichen des gewünschten Aktivitätsspiegels benötigen, ist in hohem Maß heterogen. Daher ist die AUC/Dosis ein signifikanter Parameter, der die Bioverfügbarkeit und folglich Wirkdauer vom Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des Aktivitätsspiegels (*Recovery*) bis zum Metabolisieren/Ausscheiden des FVIII Präparates zeigt. Zudem errechnet sich die Halbwertszeit des Faktor VIII Präparates aus der AUC/Dosis. Die Bestimmung der Halbwertszeit und damit Wirksamkeit des Faktor VIII Präparates ist essentiell, da ein verringerter Faktor VIII Spiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist. Damit ist die AUC/Dosis als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten (37, 38).

Zusätzliche Analyse *Surgery Subgroup*

Insbesondere chirurgische Eingriffe sind aufgrund der gestörten Blutgerinnung für Hämophilie A Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und mit verlängerten Blutungszeiten verbunden (20, 39). Zur Blutgerinnung unter chirurgischen Eingriffen sowie zur anschließenden Wundheilung entsteht ein erhöhter Bedarf an Faktor VIII mit bis zu 80 - 100 I.E./kg KG (20). Des Weiteren können auch kleinste Blutungen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (25, 26). Die Aufrechterhaltung der Hämostase ist wesentlich für einen Hämophilie A Patienten während eines chirurgischen Eingriffes. Daher wurden in der zusätzlichen Analyse *Surgery Subgroup* die folgenden Endpunkte evaluiert:

- *Investigator's/Surgeon's assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery*
- Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffes aufrecht zu erhalten,
- Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparates (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff
- Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten.

Die zusätzliche Analyse der *Surgery Subgroup* wurde für die Studie 997HA301 durchgeführt. Wurden Endpunkte aus dieser *Surgery Subgroup* in der Studie 8HA01EXT fortgeführt, so wird dieses unter dem Punkt Operationalisierung dargelegt.

Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery

Das *Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery* ermöglicht eine umfassende Dokumentation des Ansprechens auf die hämostatischen Maßnahmen (Efmoroctocog alfa) bis zu 24 h nach einem chirurgischen Eingriff.

Validierung

Gemäß der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* gilt die Empfehlung, für die Effizienzbeurteilung eines Faktor VIII Präparates, während einer Operation die *response to surgery* in den Kategorien „hervorragend“, „gut“, „mittelmäßig“ und „gering/keine“ einzustufen. Dieses wird durch das *Investigators’/Surgeons’ assessment of subjects’ hemostatic response to rFVIII Fc post surgery* adäquat umgesetzt (14).

Operationalisierung

Die Bewertung erfolgte anhand einer vier-Punkte Skala, durch den die OP-Phase betreuenden Arzt, innerhalb von 24 h nach der OP. Bei jeder Blutung, die in der Folge einer OP auftrat, wurde durch den Patienten selbst, innerhalb von 24 h nach dem Auftreten der Blutung bzw. direkt vor der nächsten Dosis Efmorotocog alfa zur Behandlung dieser Blutungsepisode, eine Bewertung vorgenommen. Zudem wurden die Beobachtungen während der OP und in den 24 h der OP folgend, aufgezeichnet.

Das Ansprechen wurde auf ordinalen Skalen angegeben und numerisch bewertet (exzellent = 1, gut = 2, moderat = 3, gering/keine = 0). Eine geringe durchschnittliche Punktzahl gab damit ein besseres Ansprechen auf einen chirurgischen Eingriff unter Behandlung mit Efmorotocog alfa an. Die Bewertung wurde wie folgt vorgenommen:

- Exzellent: intraoperativer und postoperativer Blutverlust war gleich oder geringer im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten.
 - Keine Extradosen von Efmorotocog alfa wurden benötigt und
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie Patienten benötigt.
- Gut: intraoperative und/oder postoperative Blutungen waren leicht erhöht im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten, aber der Unterschied war nicht klinisch signifikant (nach Ermessen des Operateur).
 - Intraoperativer Blutverlust war nicht mehr als 250 ml größer, als der erwartete Blutverlust für Nicht-Hämophilie Patienten und
 - Keine Extradosen von Efmorotocog alfa wurden benötigt und,
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie Patienten benötigt.
- Moderat: intraoperative und/oder postoperative Blutungen traten vermehrt auf im Vergleich zu der Erwartung an Nicht-Hämophilie Patienten und eine zusätzliche Behandlung wurde benötigt.

- Intraoperativer Blutverlust war 250 - 500 ml höher im Vergleich zu einen Nicht-Hämophilie Patienten oder
- Eine zusätzliche Dosis an Efmorotocog alfa wurde benötigt oder
- Erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.
- gering/keine: signifikante intraoperative und/oder postoperative Blutungen traten wesentlich häufiger im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten auf, Blutungen waren behandlungsbedürftig und nicht durch ein anderen medizinischen oder OP-bedingten Grund erklärbar als die Erkrankung Hämophilie A selbst.
 - Intraoperativer Blutverlust > 500 ml mehr als im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten zu erwarten wäre oder
 - Unerwarteter Blutdruckabfall oder unerwarteter, blutungsbedingter Transfer zur Intensivstation notwendig oder
 - Erheblich erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.

In der Studie 8HA01EXT erfolgte die Bewertung in abgewandelter Form:

- Exzellent: intraoperativer und postoperativer Blutverlust war gleich oder geringer im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten.
 - Keine Extradosen von Efmorotocog alfa wurden benötigt und
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie Patienten benötigt.
- Gut: intraoperative und/oder postoperative Blutungen waren leicht gesteigert im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten, aber der Unterschied war nicht klinisch signifikant.
 - Intraoperativer Blutverlust war nicht höher als der zu erwartende Blutverlust für Nicht-Hämophilie Patienten und
 - Keine Extradosen von Efmorotocog alfa wurden benötigt und
 - Blutkomponententransfusionen wurden vergleichbar zu Nicht-Hämophilie Patienten benötigt.
- Moderat: intraoperative und/oder postoperative Blutungen traten vermehrt im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten auf und eine zusätzliche Behandlung wurde benötigt.
 - Intraoperativer Blutverlust war größer als für einen Nicht-Hämophilie Patienten oder

- Eine zusätzliche Dosis an Efmorotocog alfa wurde benötigt oder
- Erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.
- gering/keine: signifikante intraoperative und/oder postoperative Blutungen sind wesentlich erhöht im Vergleich zu den Erwartungen an Nicht-Hämophilie Patienten, Blutungen sind behandlungsbedürftig und waren nicht durch ein anderen medizinischen oder OP-bedingten Grund erklärbar als die Erkrankung Hämophilie A selbst.
 - Intraoperativer Blutverlust war größer als für Nicht-Hämophilie Patienten zu erwarten wäre oder
 - Unerwarteter Blutdruckabfall oder unerwarteter, blutungsbedingter Transfer zur Intensivstation notwendig oder
 - Erheblich erhöhte Menge an Blutkomponenten musste transfundiert werden.

In der Studie 8HA02PED wurde dieser Endpunkt erhoben und wie in der Studie 8HA01EXT operationalisiert, aber nicht ausgewertet.

Patientenrelevanz

Das *Investigators' /Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery* ermöglicht die Beurteilung des Ansprechens auf den chirurgischen Eingriff unter Verabreichung des Faktor VIII Präparates. Chirurgische Eingriffe sind für Hämophilie A Patienten mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zu Nicht-Hämophilie Patienten verbunden.

Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten

Unter chirurgischen Eingriffen sowie zur anschließenden Wundheilung wird, um eine umfassende Hämostase zu gewährleisten, ein erhöhter Faktor VIII Bedarf benötigt (20). Daher sind die Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten, wichtige Kenngrößen zur Bestimmung der Wirksamkeit sowie Wirkdauer des Faktor VIII Präparates.

Validierung

Gemäß der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* soll die Effektivität der Hämostase beurteilt und dabei u. a. die Anzahl an Injektionen und der Verbrauch an Faktor VIII bestimmt werden (14).

Operationalisierung

Anzahl an Injektionen, die durchschnittliche Dosis der Injektion (I.E./kg KG) und die Gesamtdosis (I.E./kg KG), die benötigt wurden um eine Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten, wurden für alle großen chirurgischen Eingriffe zusammengefasst. Ein großer chirurgischer Eingriff ist dabei wie folgt definiert: Jede chirurgische Prozedur (selbst gewählt bzw. auch medizinisch notwendig), die eine Anästhesie und Beatmung des Patienten vorsieht, in welcher es zu einer Körperhöhleneröffnung kommt oder die eine substantielle Beeinträchtigung der physischen oder physiologischen Funktion mit sich bringt (z. B. Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, Gelenkersatz).

Die Anzahl an Injektionen je Eingriff wurde kategorisch (0, 1, 2, 3, 4, > 4) und deskriptiv dargestellt. Die prozentuale Darstellung für die kategorische Zusammenfassung basiert auf der Anzahl an großen chirurgischen Eingriffen.

Die durchschnittliche Dosis pro Injektion und die Gesamtdosis, um die Hämostase aufrecht zu erhalten, wurden zudem dokumentiert. Die durchschnittliche Dosis per Injektion wurde berechnet als die durchschnittliche Dosis aller Injektionen je Eingriff (inklusive der ersten Injektion). Die Gesamtdosis stellt die Summe aller Injektionen pro chirurgischem Eingriff dar (inklusive der ersten Injektion).

Patientenrelevanz

Anzahl und Dosierung des Faktor VIII Präparates, insbesondere während eines chirurgischen Eingriffes, sind Endpunkte von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Dieser Endpunkt wurde in der Studie 997HA301, wie beschrieben, operationalisiert. In der Studie 8HA01EXT wurde der Endpunkt erhoben und gelistet, aber nicht ausgewertet, wenn sich ein Patient einer Operation (geplant, wie auch spontan) unterziehen musste. Dabei wurden die Anzahl der Injektionen, die durchschnittliche Dosis per Injektion und die Gesamtdosis, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten, am Tag des Eingriffs und während des Eingriffs dokumentiert. Zusätzlich wurden die Anzahl an Injektionen, das Intervall zwischen zwei Injektionen, die Anzahl der Injektionen und die durchschnittliche Tagesdosis erfasst. Dieses erfolgte für den Tag des Eingriffs und nach dem Eingriff als Intervalle, Tag 1 - 3 und Tag 4 - 14. Zusätzlich wurde auch der Grund für die Gabe einer Injektion dokumentiert.

Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff

Je nach Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, und damit der künstlich erzeugten Wunden, erhöht sich der Faktor VIII Bedarf.

Validierung

Gemäß der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* soll die Effektivität der Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs beurteilt und dabei u. a. der Verbrauch an Faktor VIII bestimmt werden (14).

Operationalisierung

Es wurde eine Zusammenfassung des Verbrauches an Faktor VIII Präparat, in I.E./kg KG, je Eingriff am Tag des Eingriffs und während der ersten zwei Wochen nach dem Eingriff (Einteilung in Intervalle: Tag 1 - 3, 4 - 14 und 1 - 14), sowie über den gesamten Eingriff/die gesamte Rehabilitationsperiode vorgenommen. Der Tag der Operation entsprach dem jeweiligen Kalendertag, an dem auch die initiale Dosis (erste Injektion) appliziert wurde. Der Gesamtverbrauch ergab sich aus der Summe aller Dosen in dem jeweiligen Zeitraum.

Dieser Endpunkt wurde in der Studie 8HA01EXT erhoben, wenn sich ein Patient einer Operation (geplant, wie auch spontan) unterziehen musste. Die Daten wurden nur gelistet, aber nicht analysiert. Die Operationalisierung erfolgte in der gleichen Weise.

Patientenrelevanz

Ein erheblicher Blutverlust kann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen oder sogar todesursächlich sein. Der Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff gibt Aufschluss über die Wirksamkeit des Faktor VIII Präparates hinsichtlich des Stoppens der Blutung und ist daher mittelbar patientenrelevant.

Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten

Bei Patienten mit Hämophilie A können durch die genetisch bedingte Gerinnungsstörung Spontanblutungen auftreten, die sich klinisch als Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen manifestieren. Kleinste Verletzungen und Traumen führen zu schweren Blutungen. Zudem geht ein chirurgischer Eingriff und die nachfolgende Heilung der Wunde mit einem erhöhten Bedarf an Faktor VIII einher (20).

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Kategorische Darstellung der Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftraten.

Validierung

Gemäß der Querschnitts-Leitlinien der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2014 und einer gemeinsamen Stellungnahme der GTH und der DHGO zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa gemäß § 35a SGB V ist die Verhütung von Blutungen ein zentrales Ziel in der Therapie der Hämophilie A und als solches anerkannt (21, 22). Gestützt wird dieses durch die *Guidelines for the Management of Hemophilia* von der WFH (23) und durch das EHTSB (24).

Operationalisierung

Die Gesamtanzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff und während der Eingriffs/Rehabilitationsphase auftraten, wurde deskriptiv dokumentiert. Die Darstellung erfolgte kategorisch (0, 1, 2, 3, > 3) und in Intervallen (Tag 1 - 3, 4 - 14 und 1 - 14), wobei die Blutungen innerhalb der Intervalle ebenfalls kategorisiert wurden. Blutungsepisoden, die mehrere Intervalle überschritten, wurden nur einfach gezählt. Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patienten, die sich in der Eingriffs/Rehabilitationsphase während des entsprechenden Intervalls befanden.

Patientenrelevanz

Infolge der gestörten Blutgerinnung können Blutungen jeder Art bei Patienten mit Hämophilie A zu Komplikationen, im schlimmsten Fall zu lebensbedrohlichen Zuständen, führen (25, 26). Daher ist der Endpunkt Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten, als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Bezugnehmend auf das G-BA Beratungsgespräch (29) ist der Endpunkt Blutungsepisoden für die Indikation Hämophilie A als unmittelbar patientenrelevanter einzustufen.

Lebensqualität

Unter der Nutzendimension Lebensqualität werden die Fragebögen *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL), *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL), *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) und der *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) dargestellt.

Die Operationalisierung der *Lebensqualität* erfolgte durch die genannten, validierten Fragebögen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), die den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden des Patienten veranschaulichen. Daher sind diese Fragebögen per Definition als patientenrelevant einzustufen. Dieses steht im Einklang mit dem G-BA Beratungsgespräch (29). Der G-BA stuft den Haemo-QoL, den Haem-A-QoL und CHO-KLAT per se als patientenrelevant ein.

Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)

Der Haemo-QoL ist ein spezieller Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität bei Kindern mit Hämophilie. Der Fragebogen steht in drei Varianten spezifisch für die Altersklassen 4 - 7 (I), 8 - 12 (II) und 13 - 16 Jahre (III) zur Verfügung (40).

Validierung

Dieser Fragebogen wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von Kindern, die unter Hämophilie leiden, entwickelt (40, 41). Die Validität und Zuverlässigkeit des Haemo-QoL wurde getestet und bestätigt (40, 42).

Operationalisierung

Der Fragebogen besteht aus den 8 - 12 Dimensionen, in Abhängigkeit von den verschiedenen Altersstufen. Die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden/Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“ und „Behandlung“ wurden in der Altersklasse I mit insgesamt 21 Fragen evaluiert. Bei den Altersklassen II (64 Fragen) und III (77 Fragen) kamen die Dimensionen „Unterstützung“ und „Bewältigung“ hinzu. Zusätzlich wurden in der Klasse III die Dimensionen „Zukunft“ und „Beziehung“ abgefragt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt und von Fachpersonal (Prüfarzt) ausgewertet.

Die Fragen konnten mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Die Antworten wurden jeweils numerischen Äquivalenten (1 - 5) zugeordnet und in den jeweiligen Dimensionen zu *Subscores* und zu einem *Total Score* zusammengefasst. Dabei korreliert ein hoher Wert (*Score*) mit einer geringen Lebensqualität. Der *Score* wurde final in einen transformierten *Score (Total Score)* umgewandelt mit einer Skalierung von 0 – 100 %, wobei 100 % die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Die Operationalisierung erfolgte in gleicher Weise in den Studien 997HA301 und 8HA01EXT, wobei in der Studie 8HA01EXT dieser Endpunkt erhoben, aber nicht ausgewertet wurde. Die Darstellung des Endpunktes erfolgt für die Studie 997HA301 zur Baseline, zu Woche 28 und Woche 52 für Patienten in der Altersklasse III 13 - 16 Jahre, getrennt nach den jeweiligen Studienarmen.

In der Studie 8HA02PED wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)

Der *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL) ist ein Patientenfragebogen für erwachsene Hämophilie A Patienten zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (42).

Validierung

Der Haem-A-QoL wurde speziell für die Bestimmung der Lebensqualität von erwachsenen Hämophilie Patienten entwickelt und validiert (42-44).

Operationalisierung

Der Haem-A-QoL besteht aus zehn Dimensionen mit 46 Einzelfragen. 27 Fragen sind mit denen des Haemo-QoL identisch und erlauben somit eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Fragebögen. Damit ist gewährleistet, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Kindesalter bis in das Erwachsenenalter dokumentiert und verglichen werden kann (45).

Der Haem-A-QoL enthält die Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Wohlbefinden/Gefühle“, „Selbsteinschätzung“, „Behandlung“, „Sport und Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Bewältigung“, „Zukunft“, „Familienplanung“ und „Partnerschaft und Sexualität“.

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt und durch Fachpersonal (Prüfarzt) ausgewertet.

Die Fragen konnten mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ gewertet werden. Die Antworten wurden jeweils numerischen Äquivalenten (1 - 5) zugordnet und in den jeweilige Dimensionen zu *Subscores* und zu einen *Total Score* zusammengefasst. Dabei korreliert ein hoher Wert (*Score*) mit einer geringen Lebensqualität. Der *Score* wurde final in einen transformierten *Score (Total Score)* umgewandelt mit einer Skalierung von 0 – 100 %, wobei 100 % die schlechteste Lebensqualität darstellt.

Die Operationalisierung erfolgte in gleicher Weise in den Studien 997HA301 und 8HA01EXT, wobei in der Studie 8HA01EXT dieser Endpunkt erhoben, aber nicht ausgewertet wurde. Die Darstellung des Endpunktes erfolgt für die Studie 997HA301 zur Baseline, zu Woche 28 und Woche 52 für Patienten ≥ 17 Jahre, getrennt nach den jeweiligen Studienarmen.

In der Studie 8HA02PED wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)

Der *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) ist ein für Hämophilie spezifischer, psychometrischer Patientenfragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern zwischen 5 und 18 Jahren. Der Fragebogen ist in zwei sich ergänzende Varianten aufgeteilt, den *Child Self-Report Questionnaire*, der durch den Patienten (das Kind) selbst ausgefüllt wird, und den *Parents/Proxy Questionnaire*, der zur Ergänzung von den Eltern ausgefüllt wird.

Validierung

Der CHO-KLAT wurde speziell für das Anwendungsgebiet der Hämophilie bei Kindern entwickelt (v. a. Jungen) und dafür validiert (46, 47).

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse mit denen des Haemo-QoL korrelieren (45).

Operationalisierung

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass eine Selbsteinschätzung des jungen Patienten vorgenommen werden kann. Der von den Eltern auszufüllende Teil kann als Ergänzung genutzt werden. Der CHO-KLAT enthält insgesamt 35 Fragen. Die Aussage dieser wird in einem numerischen Gesamt-Score (*Total Score*) für die Lebensqualität zusammengefasst. Die Fragen beziehen sich auf die Kategorien: „Behandlung“, „körperliche Gesundheit“, „Familie“, „Zukunft“, „Gefühle“, „Verständnis für die Erkrankung“, „andere Menschen und Freunde“ und „Kontrolle über das eigene Leben“ (45, 47).

Beide Varianten des Fragebogens, *Child Self-Report Questionnaire* und *Parents/Proxy Questionnaire*, wurden jeweils entsprechend an den Patienten selbst und an die Eltern/Pflegepersonal ausgegeben. Nur Kinder über 5 Jahre wurden berücksichtigt. Bei der Beantwortung der Fragen konnten jeweils negative bzw. positive Gewichtungen vergeben werden, denen numerische Äquivalente zugeordnet wurden: „niemals“ (numerisches Äquivalent = 1), „selten“ (numerisches Äquivalent = 2), „manchmal“ (numerisches Äquivalent = 3), „oft“ (numerisches Äquivalent = 4) und „immer“ (numerisches Äquivalent = 5). Bei negativ formulierten Fragen wurde mit einem numerischen Äquivalent von 5 für die Kategorie „niemals“ begonnen und entsprechend fortgefahren.

Bei der Beantwortung aller Fragen konnte ein maximaler Gesamt-Score von 175 Punkten erreicht werden. Die Gesamtheit der numerischen Äquivalente nach Beantwortung des Fragebogens wurde in Prozent des maximal erreichbaren Scores (100 %) ausgedrückt. Der maximal erreichbare Score wurde an die finale Anzahl der beantworteten Fragen angepasst. Mindestens 75 %, 27 Fragen, mussten beantwortet werden.

Die Operationalisierung erfolgte in gleicher Weise in den Studien 8HA02PED und 8HA01EXT, wobei in der Studie 8HA01EXT dieser Endpunkt nicht ausgewertet wurde. Für die Studie 8HA02PED erfolgt die Darstellung im Dossier zur Baseline und zu Woche 26 getrennt nach den a priori definierten Alterskohorten.

In der Studie 997HA301 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Der *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) ist ein Patientenfragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes (48). Er wird zur Erfassung der Lebensqualität verwendet (49).

Validierung

Der EQ-5D ist ein validiertes, standardisiertes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQoL Group etabliert (49). Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Hämophilie Patienten wird empfohlen, um u. a. die Behandlung zu überwachen und zu verbessern (24).

Operationalisierung

Der EQ-5D umfasst die Beurteilung von fünf Dimensionen: „Mobilität“, „allgemeine Tätigkeiten“, „Selbstversorgung“, „Schmerz/körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“. Die Antworten konnten in drei Schweregrade gewichtet werden: „keine Probleme“, „einige/moderate Probleme“, „extreme Probleme“ (3L) (48). Für die Altersklasse 7 - 12 Jahre steht eine altersangepasste Version zur Verfügung, der EQ-5D-Y (*European Quality of Life-5 Dimensions Youth*), wobei die Fragen sprachlich an das Alter angepasst sind (50).

Zusätzlich beinhaltet der EQ-5D eine visuelle Analogskala (*visual analogue scale*, VAS), mit der der Patient seinen aktuellen Gesundheitsstatus aus einer Skala von 100 - 0 bewerten konnte. Dabei spiegelt 100 den besten denkbaren Gesundheitsstatus und 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitsstatus wider.

Die Operationalisierung erfolgte in gleicher Weise in den Studien 997HA301 und 8HA02PED. In der Studie 8HA01EXT wurde dieser Endpunkt erhoben, jedoch nicht ausgewertet.

Für die Studie 997HA301 werden die Werte jeweils getrennt nach Studienarmen zur Baseline, zu Woche 28 und Woche 52 dargestellt. Für die Studie 8HA02PED erfolgt die Darstellung zur Baseline und zu Woche 26, getrennt nach den a priori definierten Alterskohorten.

Sicherheit

Die Sicherheit von Arzneimitteln, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, ist per Definition patientenrelevant. Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneimittels muss im Rahmen der Zulassung desselben nachgewiesen werden.

Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor VIII ist die schwerwiegendste Komplikation in der Therapie der Hämophilie A (14, 39, 51). Nach der Ausbildung von Hemmkörpern kann es zu Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen der Hämophilie A Patienten kommen, die mit einer Einschränkung ihrer Lebensqualität, Einschränkungen in der Therapie und einer Verschlechterung der Therapiesicherheit einhergehen können. Zum einen ist die Gabe von anderen Blut- und Plasmaprodukten, die den Faktor VIII enthalten, z. B. Erythrozytenkonzentrate, eingeschränkt (39, 52). Zum anderen geht die Hemmkörperbildung mit dem Risiko von unkontrollierbaren Blutungen sowie Invalidität und vorzeitigem Tod einher (53, 54).

Unter der Nutzendimension *Sicherheit* werden daher die Endpunkte Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Hemmkörperentwicklung dargelegt.

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei jedem Arzneimittel treten neben den erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die im kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels stehen. Sie werden nach ihrer Häufigkeit, der Dosisabhängigkeit und auch nach der therapeutischen Konsequenz eingeteilt. Insbesondere schwerwiegende (SUE) und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen entscheiden über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln.

Im Dossier werden aufgeführt:

- Patienten mit ≥ 1 UE,
- Studienabbrüche aufgrund von UE,
- Patienten mit ≥ 1 SUE,
- Todesfälle.

Ferner werden die UE geordnet nach *System Organ Class* (SOC) und UE, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten, dargestellt.

Validierung

Die Auswertungen des Endpunktes wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst und sind daher validiert.

Operationalisierung

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde nach Häufigkeit geordnet und mittels *System Organ Class (SOC) und Preferred Term* des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 15.0) klassifiziert. Alle UE und SUE wurden in der eCRF aufgezeichnet. Die Patienten mit therapiebedingten UE und therapiebedingten SUE wurden nach der Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen dieses UE auftrat, aufgelistet. Zudem erfolgte eine Einteilung nach dem Schweregrad („mild“, „moderat“ und „schwer“).

Ereignisse nach Überdosierungen wurden nicht dargestellt, es sei denn, sie wurden als UE klassifiziert. Des Weiteren wurden Blutungsepisoden nicht unter UE gezählt, es sei denn sie wurden als solches klassifiziert. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.

Unerwünschter Ereignisse wurden ab der ersten Applikation von Efmoroctocog alfa bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe von Efmoroctocog alfa aufgezeichnet.

Jedes SUE, von Beginn der Einwilligungserklärung bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, wurde erfasst. Jedes SUE wurde nachverfolgt, auch über die Studiendauer hinaus.

Als SUE von besonderem Interesse wurden

- Hemmkörperbildung,
- Entwicklung eines thrombotischen Ereignisses, dass mit der Verabreichung von Efmoroctocog alfa assoziiert werden kann
- und allergische Reaktion (Typ 2, 3 oder 4) berichtet.

Die Operationalisierung erfolgte für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT auf die gleiche Weise.

Die Darstellung im Dossier erfolgt für die 997HA301 getrennt nach Studienarmen und für die *Surgery Subgroup*. Für die Studie 8HA02PED erfolgt die Darstellung nach den a priori definierten Alterskohorten (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre). Diese Einteilung wird für die Studie 8HA01EXT, in die Patienten aus den anderen beiden Studien eingeflossen sind, beibehalten.

Hemmkörperentwicklung

Für die Quantifizierung der Hemmkörpertiter wurde der Nijmegen-Bethesda Assay als standardisierte Methode verwendet (55).

Validierung

Der Test auf Hemmkörper ist entsprechend der *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* ein unverzichtbarer Aspekt der klinischen Untersuchung von Faktor VIII Präparaten (14, 51). Gemäß dem *EMA Report of expert meeting on Factor VIII products and inhibitor development* wird die Hemmkörpertiterbestimmung mittels Nijmegen-Bethesda Assay für Zulassungsstudien sowie auch für Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen (56). Der zur Bestimmung verwendete Nijmegen-Bethesda Assay ist eine spezifische Quantifizierungsmethode für Hemmkörper. Seine Spezifität und Zuverlässigkeit konnte gezeigt werden (57-59).

Operationalisierung

Die Bestimmung von Hemmkörpern mittels Nijmegen-Bethesda Assay erfolgte Baseline und bei jeder Visite. Die Proben wurden in einem Zentrallabor ausgewertet. Als hemmkörperpositiv wurden Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ Bethesda Units (BU)/ml bewertet. Dabei ist 1 BU definiert als die Menge an Hemmkörper, die 50 % einer I.E. an Faktor VIII in normalem Plasma neutralisiert.

Bei dem Auftreten von Titern $\geq 0,6$ BU/ml und $< 5,0$ BU/ml wurden diese als „niedrig“, bei Titern $\geq 5,0$ BU/ml als „hoch“ eingestuft. Die Bestimmung erfolgte nach einer *Wash-out* Phase von 48 h. Bei positiven Befunden mussten diese mit einer zweiten Probe innerhalb der folgenden zwei bis vier Wochen bestätigt werden.

Die Operationalisierung erfolgte in gleicher Weise in den Studien 997HA301 und 8HA02PED. In der Studie 8HA01EXT wurde dieser Endpunkt nur erhoben, wenn sich Hinweise auf eine Hemmkörperbildung ergaben, z. B. wenn trotz ausreichender Dosierung Blutungen nicht kontrolliert werden konnten.

Die Darstellung erfolgt für die Studie 997HA301 getrennt nach Studienarmen und für die Studie 8HA02PED getrennt nach Alterskohorten. Es werden zusätzlich die Daten für das jeweilige Gesamtpatientenkollektiv aufgeführt.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT gemäß Statischem Analyseplan (SAP) auf Basis der Analysepopulation.

Folgende Auswertungen wurden im Ergebnisteil dieses Dokuments dargestellt:

Verlaufsbeobachtungen

Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und -ende (Woche 26 bzw. Woche 52) sowie zur Veränderung von Studienbeginn bis Woche 26 bzw. Woche 52 pro Behandlungsgruppe dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen. Verglichen werden Ergebnisse zu den Endpunkten Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates. Ziel des durchgeführten indirekten Vergleiches ist es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können (2).

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die Studieninformationen, die methodische Qualität und die Patientencharakteristika der für indirekte Vergleiche berücksichtigten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten, wurden für jede Studie getrennt beschrieben (2).

Bezüglich der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte - Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates – gelten die Aussagen des vorangestellten Abschnittes. Die Operationalisierung dieser Endpunkte ließ einen indirekten Vergleich der Ergebnisse der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa mit Ergebnissen der Studien mit weiteren rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu (2).

Die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien waren für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse methodisch geeignet. Die Meta-Analyse erfolgte primär auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Meta-analytische Ergebnisse auf Basis von Modellen mit festen Effekten wurden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berichtet (2).

Ergebnisse der Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten gingen sowohl separat als auch in Form einer quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse einer Meta-Analyse in indirekte Vergleiche mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) mit Efmoroctocog alfa ein (2).

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen, Patienten mit Hämophilie A, der Studien Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 weisen die nachfolgend beschriebenen Patientencharakteristika auf. Die Angaben wurden den Publikationen entnommen (3-9).

Tabelle 4-11: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Studie Tarantino 2004	
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Median (Min, Max)
Ethnische Gruppe - hellhäutig - dunkelhäutig - asiatischer Abstammung	N (%)
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>) - beide	N (%)
Faktor VIII Spiegel - < 1 % - 1 – 2 %	N (%)
Studie Shapiro 2007	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Keine Angaben*	
Studie Valentino 2012	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße

Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Median (Min, Max)
Ethnische Gruppe	N (%)
- hellhäutig	
- hispanisch	
- dunkelhäutig	
- asiatischer Abstammung	
- andere Abstammung	
Faktor VIII Spiegel	N (%)
- < 1 %	
- 1 - 2 %	
Zielgelenke	N (%)
- 0	
- 1 - 2	
- ≥ 3	
Studie Recht 2009	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Median (Min, Max)
Alterskategorie	N (%)
- < 16 Jahre	
- ≥ 16 Jahre	
Ethnische Gruppe	N (%)
- hellhäutig	
- andere Abstammung	
HIV positiv bei Studieneintritt	N (%)
HCV positiv bei Studienantritt	N (%)
Zielgelenk	N (%)
- ja	
Studie Lentz 2013	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Mittelwert (SD)
Gewicht (Kilogramm, kg)	N, Mittelwert (SD)

Ethnische Gruppe - hellhäutig - dunkelhäutig - asiatischer Abstammung - andere Abstammung	N (%)
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>) - beide - keine Information	N (%)
Behandlung vor Studienbeginn - plasmatisches Präparat - rekombinantes Präparat - beide - keine Information	N (%)
Studie Tiede 2013	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Mittelwert (SD)
<i>Body mass index</i> (BMI, kg/m ²)	N, Mittelwert (SD)
Ethnische Gruppe - hellhäutig	%
Dosierungsregime vor Studienbeginn - prophylaktisch - bei Bedarf (<i>on demand</i>)	%
Annualisierte Blutungsepisoden vor Studieneintritt	Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Studie Pollmann 2007	
Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Alter (Jahre)	N, Mittelwert (Min, Max)
Alterskategorie - < 18 Jahre - ≥ 18 Jahre	N (%)
Ethnische Gruppe - hellhäutig	N (%)
Faktor VIII Spiegel - < 2 % - ≥ 2 %	N (%)

HIV positiv bei Studieneintritt	N (%)
HCV positiv bei Studienantritt	N (%)
HBV positiv bei Studienantritt	N (%)
<i>previously treated patients</i>	N (%)
<i>previously untreated patients</i>	N (%)
Vorkommen von Hemmkörpern - ja - nein - keine Information	N (%)
Risikogruppen – Hemmkörper - geringes Risiko (> 100 Behandlungstag) - moderates Risiko (> 50 - 100 Behandlungstage) - hohes Risiko (0 - 50 Behandlungstage)	N (%)
<p>*: Es handelt sich um eine Extensionsstudie der pivotalen Studie Tarantino 2004 Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9) HCV: Hepatitis-C-Virus, HBV: Hepatitis-B-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, N: Anzahl, SD: Standardabweichung</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

In der nachfolgenden Tabelle werden die Endpunkte präsentiert, die den Studien entnommen wurden, die für einen indirekten Vergleich herangezogen wurden.

Tabelle 4-12: Nutzendimensionen und deren Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	-
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden • wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch
Lebensqualität	-
Sicherheit	-

Morbidität

Die Operationalisierung der *Morbidität* erfolgte durch definierte Endpunkte zur Krankheitssymptomatik. Dargestellt werden die Endpunkte Annualisierte Blutungsepisoden und wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch.

Annualisierte Blutungsepisoden

Durch die genetisch bedingte Gerinnungsstörung können bei Patienten mit Hämophilie A Spontanblutungen auftreten, die sich klinisch als Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen manifestieren. Zudem kann es bei kleinsten Verletzungen und Traumen zu schweren Blutungen kommen (20).

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) für die Studien Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007

Validierung

Gemäß der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2014 und einer gemeinsamen Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa gemäß § 35a SGB V ist die Verhütung von Blutungen ein zentrales Ziel in der Therapie der Hämophilie A und als solches anerkannt (21, 22) Gestützt wird dieses durch die *Guidelines for the Management of Hemophilia* von der *World Federation of Hemophilia* (WFH) (23) und durch das *European Haemophilia Therapy Standardisation Board* (EHTSB) (24).

Operationalisierung

In den herangezogenen Studien erfolgte die Erhebung der Annualisierten Blutungsepisoden entweder durch den Patienten selbst oder durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.

Patientenrelevanz

Blutungen jeder Art können bei Patienten mit Hämophilie A zu Komplikationen infolge der gestörten Blutgerinnung führen. Im schlimmsten Fall kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen (25, 26).

Blutungen, auch subklinische Blutungen, können zu einer dauerhaften Schädigung der Gelenke führen, welche mit Synovitis und progressiver Knorpel- und Knochenstrukturen (hämophile Arthropathie) einhergehen (23, 26). Insbesondere Gelenkerkrankungen infolge der Hämophilie A sind mit einer erhöhten Morbidität verbunden (27, 28).

Bezugnehmend auf das G-BA Beratungsgespräch (29) ist der Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden für die Indikation Hämophilie A als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch

Blutungen bei Hämophilie A Patienten können durch die Substitution des Faktor VIII gestoppt werden. Dafür wird eine ausreichend hohe Konzentration des Faktor VIII im Blut benötigt, ggf. ist auch eine weitere Verabreichung des Faktor VIII Präparates notwendig, um die jeweilige Blutungsepisode zu beenden (26). Der wöchentliche Faktor VIII Verbrauch stellt daher eine wichtige Kenngröße der Therapie dar und lässt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des Faktor VIII Präparates zu.

Im Dossier wird die nachfolgende Auswertung des Endpunktes herangezogen:

- wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch für die Studien Tarantino 2004, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007

Validierung

Entsprechend der EMA *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* ist der Verbrauch des Faktor VIII Präparates ein klinischer Effektivitätsparameter und als solcher anerkannt (14).

Operationalisierung

Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates in den herangezogenen Studien erfasst. In der Studie Tiede 2013 wurde entsprechend der monatliche Verbrauch angegeben.

Patientenrelevanz

Der Verbrauch des Faktor VIII Präparates stellt einen Endpunkt von unmittelbarer Patientenrelevanz dar. Die Substitutionsdosis muss immer patientenindividuell angepasst werden (21). Ein niedriger Verbrauch, der mit einer verlängerten Wirkdauer des Faktor VIII Präparates korreliert und eine schnelle Beendigung der Blutungsepisoden gehen mit einer Erhöhung der Lebensqualität und mit Therapiesicherheit einher.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Meta-Analyse der Studien mit Efmoroctocog alfa

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die dargestellten Studien (997HA301 und 8HA02PED) bezüglich der Studiendauer (997HA301 52 Wochen und 8HA02PED 26 Wochen) und der Studienpopulation (997HA301 \geq 12 Jahre und 8HA02PED \leq 12 Jahre) zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Patienten aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Meta-Analyse der Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die, für den indirekten Vergleich eingeschlossenen, Studien waren für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse methodisch geeignet. Die Meta-Analyse erfolgte primär auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Meta-analytische Ergebnisse auf Basis von Modellen mit festen Effekten wurden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berichtet (2).

Die Methodik der Meta-Analyse, die im Rahmen des indirekten Vergleiches durchgeführt wurde, wird in Abschnitt 4.2.5.6 *Indirekte Vergleiche* beschrieben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studien mit Efmoroctocog alfa

nicht zutreffend.

Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Meta-analytische Ergebnisse auf Basis von Modellen mit festen Effekten wurden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berichtet (2).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studien mit Efmoroctocog alfa

Es wurden keine Interaktions- und Homogenitätstest durchgeführt, da in den vorliegenden pivotalen Studien kein aktiver Komparator Efmoroctocog alfa gegenübergestellt wurde.

Die dargestellten Subgruppenanalysen lassen den Effektmodifikator

- Geschlecht

unberücksichtigt, da nur männliche Studienteilnehmer an den Studien 997HA0301, 8HA02PED und 8HA01EXT teilnahmen.

Der Effektmodifikator

- Alter

wurde ebenfalls, bis auf das a priori definierte Merkmal der Studie 997HA301, nicht berücksichtigt. In die Studie 8HA02PED waren nur Studienteilnehmer ≤ 12 Jahre eingeschrieben, während in die Studie 997HA301 nur Teilnehmer > 12 Jahre aufnahm. Die Studie 8HA01EXT stellt als Extensionsstudie die Ergebnisse separat für die Teilnehmer der Vorgängerstudien dar.

Durch die geringen Gruppengrößen der Studien, würden bei der post hoc Analyse von

- Zentrums- und Ländereffekten

die Subgruppen nicht die notwendige Stichprobengröße erreichen, die für das Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. Diese Tatsache erschwert die Interpretation von Subgruppenanalysen wesentlich (29), sodass diese Analyse nicht durchgeführt wurde.

Die a priori definierten Subgruppenanalysen sind für die Studie 997HA301 in Tabelle 4-13, für die Studie 8HA02PED in Tabelle 4-14 dargestellt. Für die Studie 8HA01EXT wurden a priori keine Subgruppenanalysen festgelegt.

Tabelle 4-13: Subgruppenanalysen der Studie 997HA301

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	a priori festgelegt (ja/nein)
Studie 997HA301			
Krankheitsschwere bzw. -stadium	Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten: < 12, 12 – 20, 21 – 50, > 50	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline: Keine, \leq Median, $>$ Median	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Vorangegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Compliance zur prophylaktischen Dosis und Dosisintervall	< 80 %, \geq 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	a priori festgelegt (ja/nein)
Studie 997HA301			
<i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zum prophylaktischen Dosisintervall	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Alter	12 – 17 Jahre, 18 – 64 Jahre, ≥ 65 Jahre	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
		Unerwünschte Ereignisse	ja
BMI	< 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	Unerwünschte Ereignisse	ja
Abstammung	kaukasisch, afroamerikanisch, asiatisch, andere	Unerwünschte Ereignisse	ja
HIV/HCV	HIV und/oder HCV, weder HIV noch HCV	Unerwünschte Ereignisse	ja
Ländereffekte/Region	Europa, Nord-Amerika, Andere	Unerwünschte Ereignisse	ja
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19)			
BMI: Body Mass Index, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, kg: Kilogramm, m ² : Quadratmeter			

Tabelle 4-14: Subgruppenanalysen der Studie 8HA02PED

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	a priori festgelegt (ja/nein)
Studie 8HA02PED			
Krankheitsschwere bzw. -stadium	Blutungshistorie in den letzten 12 Monaten: 0, 1 – 5, 6 – 10, > 10	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline: Keine, ≤ Median, > Median	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Vorangegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis und Dosisintervall	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18)			

Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.⁽⁶⁰⁻⁶³⁾Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen. Verglichen werden Ergebnisse zu den Endpunkten Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates. Ziel des durchgeführten indirekten Vergleiches ist es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können (2).

Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 (1) um eine einarmige Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Der nicht adjustierte indirekte Vergleich basiert insgesamt auf nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien. Die Ergebnisse werden daher im Abschnitt 4.2.3.2 *Weitere Untersuchungen* dargestellt.

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien für einen indirekten Vergleich wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Für den Vergleich der Annualisierten Blutungsepisoden und des wöchentlichen Verbrauchs des Faktor VIII Präparates wurden die Differenzen der Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde anhand des Student's t-test ermittelt. Im Falle nicht publizierter Standardabweichungen wurden diese für den Vergleich der Annualisierten Blutungsepisoden unter Annahme einer Poisson-Verteilung geschätzt und für den Vergleich des wöchentlichen Verbrauchs anhand der mittleren Anzahl der wöchentlichen Injektionen und der mittleren Dosierung des Faktor VIII Präparates geschätzt. Alternativ, bei unzureichender Datenlage, wurde bezüglich des wöchentlichen Verbrauch des Faktor VIII Präparates deskriptiv der Median dargestellt. Desweiteren wurden für den Verbrauch des Faktor VIII Präparates gewichtete Ergebnisse anhand der Anzahl der jeweiligen Studienteilnehmer dargestellt (2).

Die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien waren für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse methodisch geeignet. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde anhand des Z-Tests ermittelt. Die Einschätzung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des Maßes I^2 . Für dieses Maß existieren Untersuchungen, die eine grobe Einschätzung der Heterogenität zulassen (z. B. die Kategorien wahrscheinlich unbedeutend (0 bis 40 %), mittelmäßig (30 bis 60 %), substanziell (50 bis 90 %) und erheblich (75 bis 100 %) (15). Die Meta-Analyse erfolgte primär auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten (I^2 kleiner 40 %). Metaanalytische Ergebnisse auf Basis von Modellen mit festen Effekten wurden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berichtet (2).

Ergebnisse der Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten gingen sowohl separat als auch in Form einer quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse einer Meta-Analyse in indirekte Vergleiche mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) mit Efmoroctocog alfa ein (2).

Den Publikationen zu Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, konnten keine Angaben zu Subgruppenanalysen entnommen werden, daher wurde auf Subgruppenanalysen im Rahmen der indirekten Vergleiche verzichtet (2).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

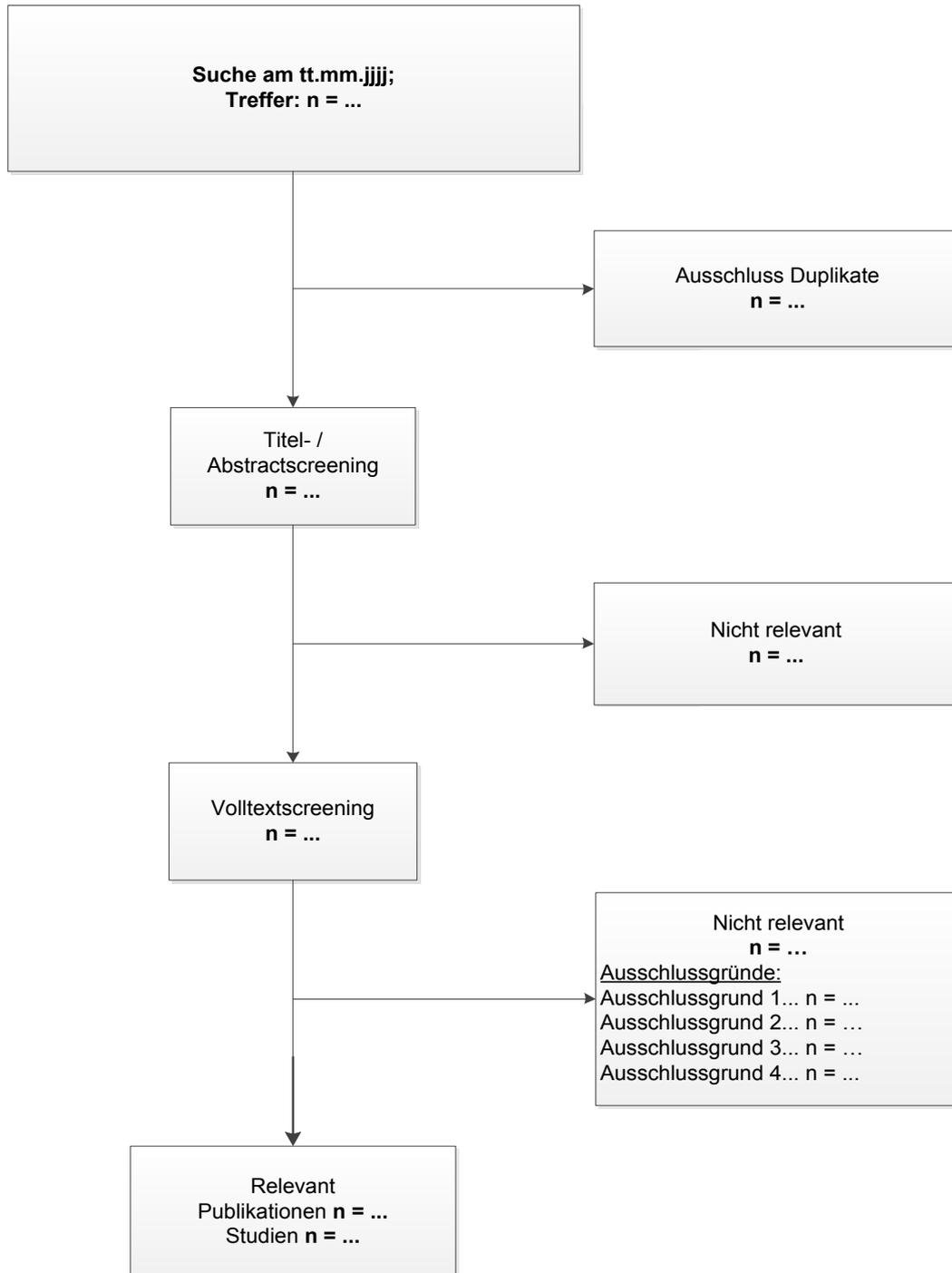


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n = 354) <Gruppe 2> (n = 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>
nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
997HA301 (NCT01181128)	ja	nein*	abgeschlossen	28 Wochen (± 2) bei 50 Expositionstagen oder 52 Wochen (± 2)	<u>Arm 1:</u> Efmoroctocog alfa individualisierte Prophylaxe <u>Arm 1 PK-Subgroup:</u> Efmoroctocog alfa Advate <u>Arm 2:</u> Efmoroctocog alfa wöchentliche Prophylaxe <u>Arm 3:</u> Efmoroctocog alfa episodische Dosierung (auf Nachfrage)
8HA02PED (NCT01458106)	ja	nein*	abgeschlossen	26 Wochen	Efmoroctocog alfa Alterskohorte 1: Patienten < 6 Jahre Alterskohorte 2: Patienten 6 - 12 Jahre <i>PK Subgroup</i> Efmoroctocog alfa Advate
8HA01EXT (NCT01454739)	ja	nein*	laufend	4 Jahre (Cut off: 06.01.2014)	<u>Arm 1 - Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen:</u> Efmoroctocog alfa individualisierte Prophylaxe personalisierte Prophylaxe <u>Arm 2 - Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen:</u> Efmoroctocog alfa individualisierte Prophylaxe wöchentliche Prophylaxe personalisierte Prophylaxe episodische Behandlung

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
997HA306 (NCT02234323)	nein	nein*	laufend	3 Jahre	Efmoroctocog alfa episodische Behandlung prophylaktische Behandlung
997HA307 (NCT02083965)	ja	nein*	abgeschlossen	6 Monate	Efmoroctocog alfa Erhebung von PK Parametern
997HA309 (NCT02502149)	nein	nein*	laufend	26 Wochen	<u>Arm 1:</u> Efmoroctocog alfa (15K Skala, 1000 I.E.) Erhebung von PK Parametern <u>Arm 2:</u> Efmoroctocog alfa (15K Skala, höhere Dosierung) Erhebung von PK Parametern
998HA101 (NCT01027377)	ja	nein*	abgeschlossen	78 Wochen	Efmoroctocog alfa rFVIII Erhebung von PK Parametern und Sicherheit
997HA401 (NCT02392156)	nein	nein*	laufend	14 Monate	Prospektive Kohortenstudie Efmoroctocog alfa rFVIII Fc (ELOCTA) Alprolix rFIX Fc Andere mögliche Interventionen
<p>*: Sponsor der Studien ist Biogen Idec. Quelle: Studienberichte der Studien 997HA301, 8HA02PED, 8HA01EXT (17-19). ED: Einzeldosis, PK: Pharmakokinetisch, rFVIII: rekombinantes Faktor VIII Präparat</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus der Tabelle 4-35 wird zum Zeitpunkt 01.10.2015 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
8HA02PED (NCT01458106)	Keine Vergleichstherapie
8HA01EXT (NCT01454739)	Keine Vergleichstherapie
997HA306 (NCT02234323)	Laufend; geschätztes Studienende: September 2019
997HA307 (NCT02083965)	Phase I Studie
997HA309 (NCT02502149)	Laufend; (Rekrutierung noch nicht gestartet) geschätztes Studienende: Dezember 2016
998HA101 (NCT01027377)	Phase I Studie
997HA401 (NCT02392156)	Laufend; geschätztes Studienende: Januar 2020

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

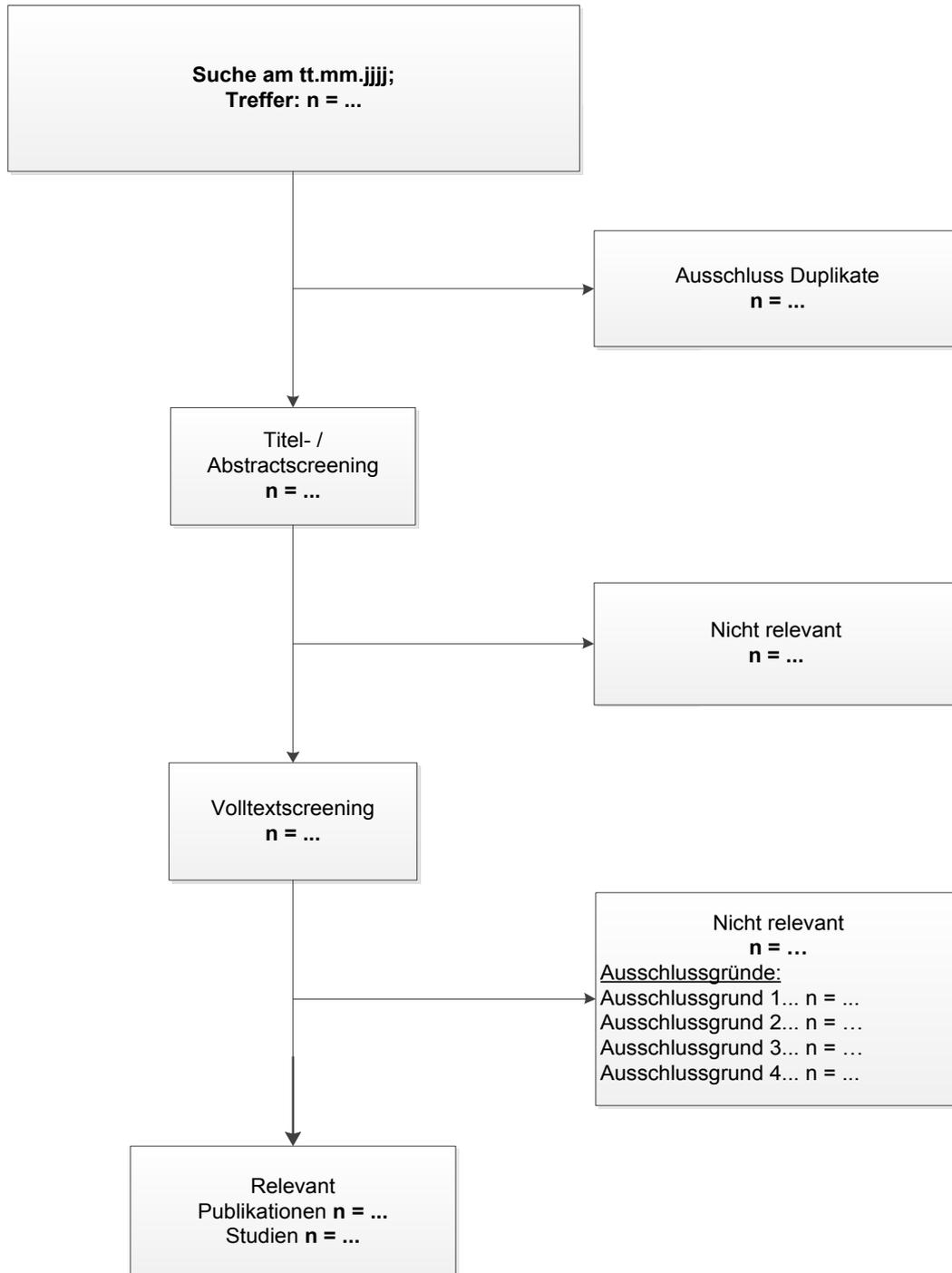


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

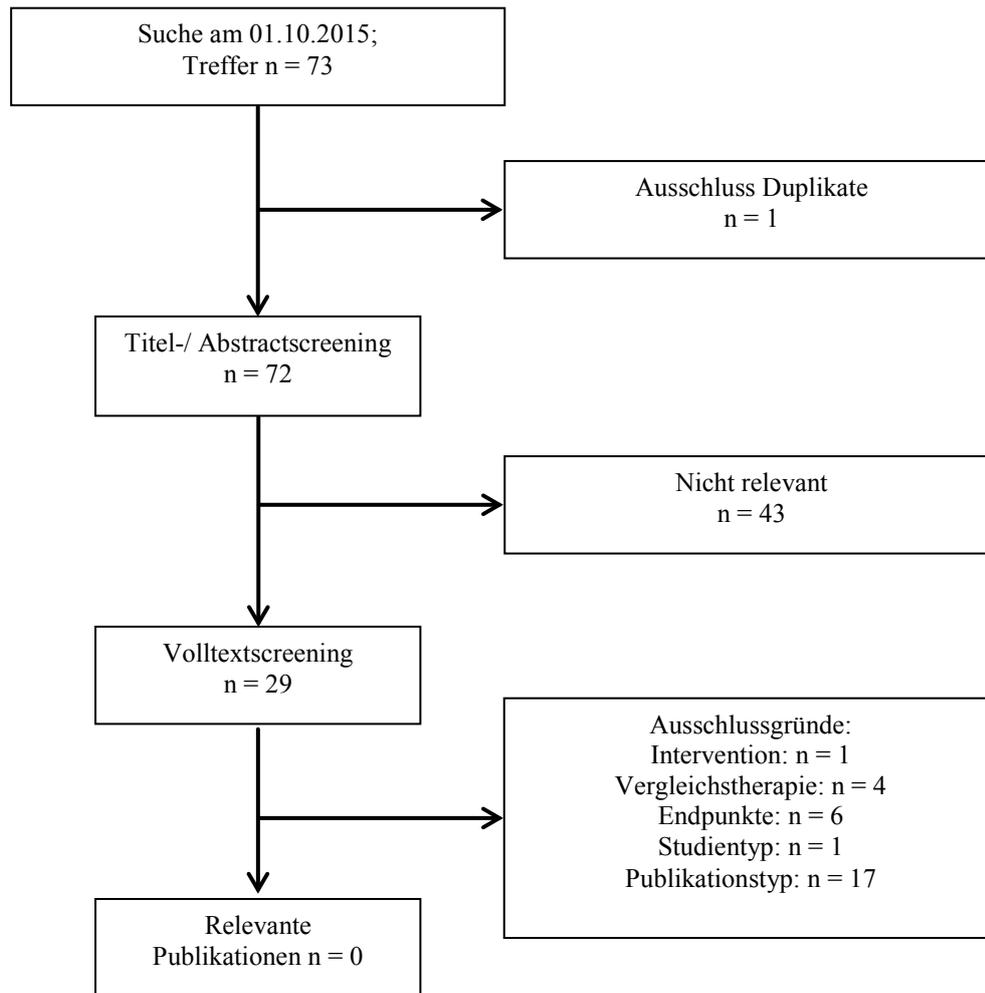


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.10.2015). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es fand keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps statt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und ergaben keine Publikation, die Ergebnisse von Efmoroctocog alfa gegenüber einer Vergleichstherapie beinhaltet.

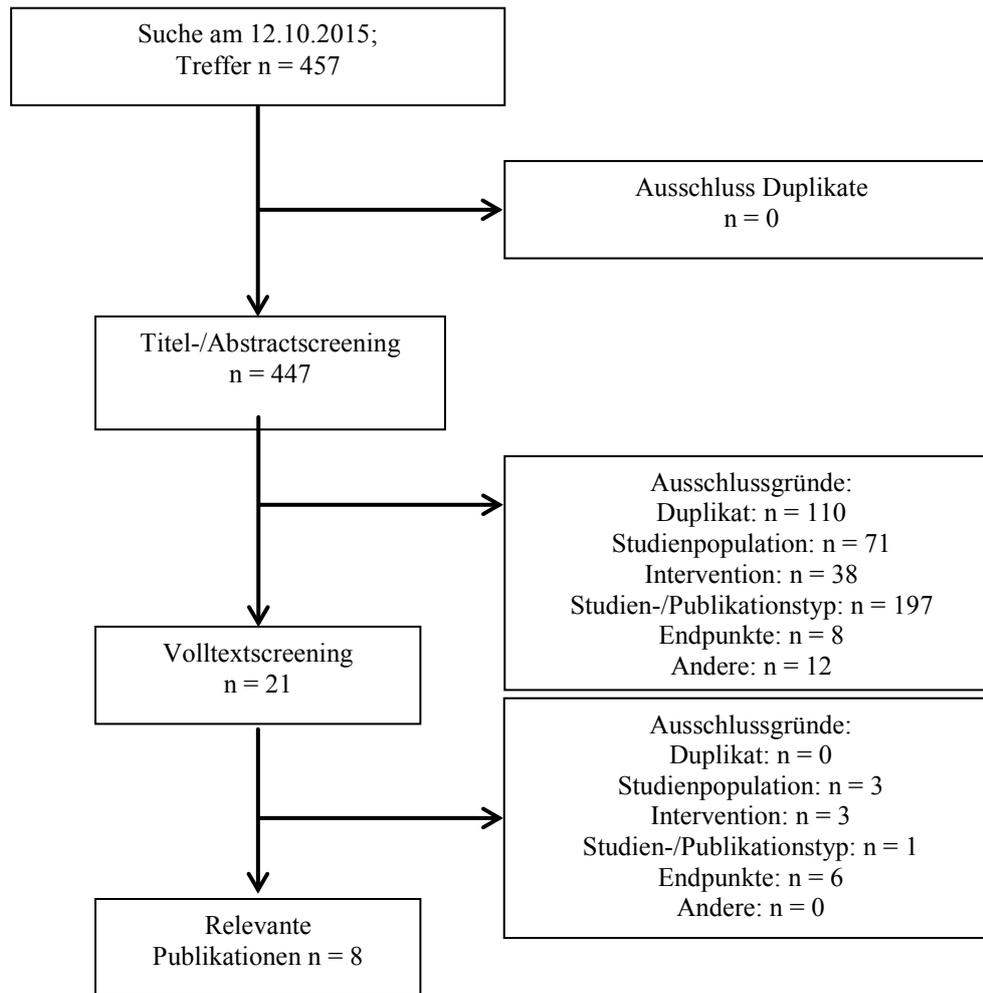


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen.

Die Recherche erfolgte über die Suchoberfläche OvidSP. Neben den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurde weiterhin in den Datenbanken *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *MEDLINE daily*, *EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *EBM Reviews- Cochrane Methodology Register*, und *EBM Reviews- Health Technology Assessment* nach relevanten Treffern gesucht (Suchzeitpunkt: 12.10.2015). Zusätzlich wurde nach Konferenz-Abstracts von einer der folgenden Organisationen gesucht: *World Federation of Hemophilia* (WFH), *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), *Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis* (SSC of ISTH), *American Society of Hematology* (ASH), *European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (EAHAD), *National Hemophilia Foundation* (NHF), *International Society of Hematology* (ISH) und der *Hemostasis and Thrombosis Research Society* (HTRS). Diese zusätzliche Suche entspricht nicht den Anforderungen der Verfo und liegt mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt. Es fand keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps, der Sprache und des Zeitraums statt. Die ursprüngliche Suche wird durch Iorio et al. beschrieben (2). Darüber hinaus wurde ein Update der Suche durchgeführt und ein entsprechendes Flow-Chart in Modul 5 (Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1) hinterlegt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
nicht zutreffend.				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-37 ist zum Zeitpunkt 01.10.2015 dargestellt. Auch bei der durchgeführten Suche in Studienregistern wurden keine vergleichenden Studien mit Efmorocog alfa identifiziert.

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-38: Studienpool (Suche nach vergleichenden Studien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Weder durch eine systematische bibliografische Suche, noch durch eine Suche in Studienregistern konnten vergleichende Studien mit Efmoroctocog alfa identifiziert werden. Aus Gründen der Transparenz- und Übersichtlichkeit werden nachfolgend die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT dargestellt.

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Diese zweite systematische Suche erfolgte ebenfalls in den aufgeführten Datenbanken mit dem Zweck einen Vergleich der prophylaktischen Therapie vormals behandelter Patienten (Jugendliche und Erwachsene: 12 - 65 Jahre) mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A (FVIII Spiegel < 2 %) zwischen verschiedenen rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu ermöglichen.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Tabelle 4-39: Studienpool (Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^{c**} (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
nicht kontrolliert						
997HA301 (NCT01181128)	ja	nein*	ja*	ja Studien-bericht (19)	ja clinicaltrials.eu 2010-020558-33 (64) clinicaltrials.gov NCT01181128 (65) ICTRP	ja Mahlangu et al. (2014) (1)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^{c**} (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					NCT01181128 (66) 2010-020558-33-GB (67) <u>PharmNetBund</u> 2010-020558-33 (68)	
Tarantino et al. (2004) (Baxter trial # 069901)	nein	nein	ja	nein	nein	ja Tarantino et al. (2004) (3)
Shapiro et al. (2007) (NCT00157053)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.gov</u> (69) <u>ICTRP</u> (70)	ja Shapiro et al. (2007) (4)
Valentino et al. (2012) (NCT00243386, 060201)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.eu</u> 2005-000347-29 (71) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00243386 (72) <u>ICTRP</u> NCT00243386 (73)	ja Valentino et al. (2012) (5)
Recht et al. (2009) (NCT00141843)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.eu</u> (74) <u>clinicaltrials.gov</u> (75) <u>ICTRP</u> (76) <u>PharmNetBund</u> (77)	ja Recht et al. (2009) (6)
Lentz et al. (2013) (NCT00840086, NN7008-3543, 2008-003960-20, 101151)	nein	nein	ja	nein	ja <u>clinicaltrials.eu</u> 2008-003960-20 (78) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00840086 (79)	ja Lentz et al. (2013) (7)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^{c**} (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					ICTRP NCT00840086 (80) PharmNetBund 2008-003960-20 (81)	
Tiede et al. (2013) (GENA-01: NCT00989196, 2008-001563-11) (GENA-08: NCT01125813, 2009-011055-43)	nein	nein	ja	nein	ja GENA-01: clinicaltrials.eu 2008-001563-11 (82) clinicaltrials.gov NCT00989196 (83) ICTRP 2008-001563-11-DE (84) PharmNetBund 2008-001563-11 (85) GENA-08: clinicaltrials.eu 2009-011055-43 (86) clinicaltrials.gov NCT01125813 (87) ICTRP 2009-011055-43-DE (88) PharmNetBund 2009-011055-43 (89)	ja Tiede et al. (2013) (8)
Pollmann et al. (2007) (NCT00195442, 3082A-100690)	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov NCT00195442 (90) ICTRP NCT00195442 (91)	ja Pollmann et al. (2007) (9)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^{c**} (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*: Sponsor der Studien ist Biogen Idec.</p> <p>** : Es wurde keine Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche in Studienregistern durchgeführt. Die aufgeführten Einträge wurden basierend auf dem Ergebnis der bibliografischen Recherche unsystematisch identifiziert und ergänzt.</p> <p>Quelle: Iorio et al. (2).</p> <p>ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
997HA301	<i>open-label</i> , parallel	männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Arm 1 (individualisierte Prophylaxe): n = 118 Arm 2 (wöchentliche Prophylaxe): n = 24 Arm 3 (episodische Dosierung [auf Nachfrage]): n = 23	wenigstens 28 Wochen (± 2) bei 50 Expositionstagen oder 52 Wochen (± 2)	International (Vereinigte Staaten von Amerika, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, Neuseeland, Südafrika, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland) 11/2010 - 08/2012	Primäres Ziel: <u>Sicherheit:</u> klinisch signifikante Veränderungen der physischen Untersuchung und Vitalzeichen Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, einschließlich klinisch signifikant abnormaler Laborwerte Inzidenz der Inhibitor-entwicklung unter Verwendung des Nijmegen-Bethesda-Assays <u>Wirksamkeit:</u> Annualisierte Blutungsepisoden (Arm 1 vs. Arm 3) Bestimmung der Faktor VIII Aktivität sowie AUC/Dosis, Halbwertszeit, MRT, C _L und inkrementeller <i>Recovery</i> (basierend auf dem <i>One-</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p><i>Stage Clotting Assay)</i></p> <p>Sekundäre Ziele: Annualisierte Blutungs-episoden (Arm 2 vs. Arm 3) Jährlicher Verbrauch an Efmoroctocog alfa pro Patient <i>Subjects' individual assessments of response to treatment</i> <i>Investigators' assessment of subjects' response to treatment</i> Annualisierte spontane Blutungsepisoden pro Patient Annualisierte Gelenk-Blutungsepisoden pro Patient Zeit der letzten Injektion von Efmoroctocog alfa bis zur Blutungsepisode Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden AUC/Dosis</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		Halbwertszeit MRT C _L Inkrementelle <i>Recovery</i> (basierend auf einem <i>Two-Stage Chromogenic Assay</i>) Verteilungsvolumen Zeit zur maximalen Aktivität Prozentuale <i>Recovery</i> der Faktor VIII Aktivität basierend auf einem <i>One-Stage Clotting Assay</i> und einem <i>Two-Stage Chromogenic Assay</i> HRQoL Haemo-QoL Haem-A-QoL Weitere sekundäre Ziele: <u><i>Surgery Subgroup:</i></u> <i>Investigators’/Surgeons’ assessments of subjects’ response to surgery</i> Anzahl der Injektionen und Dosierung pro Injektion, die benötigt wurden, um die Blutung während einer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Operation zu stoppen Geschätzter Blutverlust während einer Operation Anzahl und Typ der Bluttransfusion während einer Operation <u>Exploratorische Endpunkte:</u> <i>Investigators' global assessment of subjects' response to treatment</i> EQ-5D <i>Gesundheitsökonomische Variablen:</i> Anzahl der Krankenhausaufenthalte Anzahl der Krankenhausaufenthaltstage Anzahl der Notfallaufnahmebesuche Anzahl der Arztbesuche, ausschließlich Studienbesuche (Visite) Anzahl der Fehltage in Schule oder auf Arbeit Explorative Globale Hämostase-Assays

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
8HA02PED	<i>open-label</i> , parallel	männliche Patienten < 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A	Alterskohorte 1: Patienten < 6 Jahre, n = 36 Alterskohorte 2: Patienten 6 - < 12 Jahre, n = 35	26 Wochen	International (Vereinigte Staaten von Amerika, Australien, Hong Kong, Irland, Niederlande, Polen, Südafrika, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland) 11/2012-12/2013	Primäres Ziel: Aufkommen einer Inhibitorentwicklung Sekundäre Ziele: Annualisierte Blutungsepisoden pro Patient Annualisierte spontane Gelenkblutungen pro Patient Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa für Blutungsepisoden unter Verwendung einer 4- Punkte Skala Gesamter jährlicher Efmoroctocog alfa Verbrauch pro Patient zur Prävention und Be- handlung von Blutungs- episoden Zeit seit letzter Efmoroctocog alfa Injektion bis zur Blutungsepisode

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Anzahl an Efmoroctocog alfa Injektionen und Dosierung pro Injektion, die benötigt werden, um die Blutungsepisode zu stoppen <i>Pharmakokinetische Endpunkte:</i> maximale Plasmaaktivität Halbwertszeit C_L Verteilungsvolumen AUC/Dosis MRT Inkrementelle <i>Recovery</i> Zeit bis zum Eintreten der maximalen Plasmaaktivität λ_z unteres λ oberes λ V_z AUC_{last} AUC_{inf} $\% AUC_{ext}$

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Weitere sekundäre Ziele: <u>Patient-Reported Outcomes:</u> CHO-KLAT Hemo-Sat EQ-5D-Y <u>Gesundheitsökonomische Variablen:</u> Anzahl an Tagen der Abwesenheit von Schule oder Tagespflege Anzahl an Tagen der elterlichen Abwesenheit von Arbeit Anzahl an Hämophilie-bezogenen Arztbesuchen, exklusive Studienbesuchen Anzahl an Hämophilie-bezogenen Besuchen der Notaufnahme Anzahl an Hämophilie-bezogenen Krankenhausaufenthalten, exklusive vorgeplanten Aufenthalt beim Screening</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						Anzahl an Hämophilie-bezogenen Tagen im Krankenhaus
8HA01EXT	<i>open-label</i> , parallel	männliche Patienten mit Hämophilie A; vorherige Teilnahme an der Studie 997HA301 oder 8HA02PED	Arm 1: Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen (< 12 Jahre, n = 61) Arm 2: Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen (≥ 12 Jahre, n = 150)	4 Jahre (<i>Cut off</i> : 06.01.2014)	International (Vereinigte Staaten von Amerika, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Südafrika, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland) 12/2011 -05/2016*	Primäres Ziel: Auftreten einer Inhibitor Entwicklung Sekundäre Ziele: Annualisierte Blutungs-episoden pro Patient Annualisierte plötzliche Gelenk-Blutungsepisoden pro Patient Anzahl an Behandlungstagen pro Patient Gesamtzahl an Behandlungstagen pro Jahr mit einem Faktor VIII Präparat pro Patient <i>Physicians' global assessment of the subjects' response</i> <i>Subjects' assessment of response</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Weitere sekundäre Ziele: <i>Investigator/Surgeon assessment of hemostatic response</i> Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden Geschätzter Blutverlust in ml während Operation und postoperativ Anzahl an Blut- transfusionen während einer Operation <u>Patient-Reported Outcomes:</u> Haem-A-QoL Haemo-QoL Hemo-Sat CHO-KLAT EQ-5D-Y EQ-5D-3L</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						<u>Gesundheitsökonomische Variablen:</u> Anzahl an Krankenhausaufenthalten Anzahl der Besuche in der Notaufnahme Anzahl an Arztbesuchen Anzahl an Tagen im Krankenhaus Anzahl an Tagen der Abwesenheit von Arbeit, Schule, Tagespflege oder Vorschule Anzahl an Tagen der elterlichen Abwesenheit von der Arbeit
Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten						
Tarantino et al. 2004	Part 1: doppelblind, randomisiert, <i>cross-over</i> Part 2: <i>open-label</i> Part 3: doppelblind, randomisiert, <i>cross-over</i>	Patienten ≥ 10 Jahre, mit einem KG > 35 kg und mittelschwerer bis schwerer Hämophilie A (FVIII ≤ 2 %)	Part 1: 56 Patienten; pharmakokinetischer Vergleich von rAHF-PFM (Orth) und R-FVIII Part 2: Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von rAHF-PFM (Orth) Part 3: 55 Patienten; pharmakokinetischer	keine Angaben	Part 1: Orth (Österreich) Part 2: Orth (Österreich) Part 3: Neuchâtel (Schweiz) Zeitraum der Durchführung: keine Angaben	pharmakokinetische Parameter <u>Wirksamkeit</u> spontan auftretende und Trauma-bedingte Blutungsepisoden Annualisierte Blutungsepisoden pro Patient Menge prophylaktische

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Vergleich von rAHF-PFM (Orth) und rAHF-PFM (Neuchâtel)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		Dosis pro Infusion (FVIII-Verbrauch) <u>Sicherheit</u> Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Inzidenz der Inhibitor-entwicklung
Shapiro et al. 2007	<i>open-label</i> , Extensionsstudie von Tarantino et al. 2004	siehe Tarantino et al. 2004	Part 1: Untersuchung von Pharmakokinetik und Sicherheit von ADVATE® (rAHF-PFM) vor und nach ≥ 75 Behandlungstagen Part 2: Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von drei unterschiedlichen Therapiebehandlungen	3 Jahre	2002 - 2004	Langzeit-pharmakokinetische Parameter <u>Wirksamkeit</u> annualisierte Blutungsepisoden pro Patient <u>Sicherheit</u> Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Inzidenz von Immunogenität Inzidenz der Inhibitor-entwicklung
Valentino et al. 2012	<i>open-label</i> , mit zwei Vergleichen:	Patienten > 7 Jahre und < 65 Jahre mit mittelschwerer bis	Vergleich 1: PK-Analyse nach <i>Wash-out</i> Phase, danach <i>cross-over</i> Vergleich von episodischer	3,5 Jahre	multizentrisch USA (9 Zentren) Europa	Primäres Ziel: Unterschiede in den annualisierten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Vergleich 1: longitudinal, nicht-randomisiert, <i>cross-over</i> Vergleich 2: randomisiert, zwei-armig	schwerer Hämophilie A (FVIII ≤ 2 %),	und prophylaktischer Behandlung. Vergleich 2: zwei-armiger Parallelvergleich von zwei prophylaktischen Therapiemöglichkeiten		(21 Zentren) 01/2006 - 06/2010	Blutungsepisoden für Vergleich 2 Sekundäre Ziele: <u>Wirksamkeit</u> Unterschiede in den annualisierten Blutungsepisoden für Vergleich 1 Gewichts-adjustierter Jahresverbrauch von rAHF-PFM Wirksamkeit von rAHF-PFM bezüglich der Blutungskontrolle <u>Patient-Reported Outcomes</u> SF-36 <u>Sicherheit</u> Immunogenität und Toxizität von rAHF-PFM Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Inzidenz der Inhibitor-entwicklung
Recht et	PK-Periode: randomisiert,	Patienten ≥ 12 Jahre	PK-Periode: 50 I.E./kg Infusion mit BDDrFVIII	1,5 Jahre, Dauer der Sicherheits- und	Ort: keine	pharmakokinetische

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
al. 2009	doppelblind, <i>cross-over</i> Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode: <i>open-label</i>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie A (FVIII ≤ 2 %),	gefolgt von Infusion mit FLrFVIII Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode: 30 ± 5 I.E./kg 3 x/W für Patienten mit ≥ 50 Behandlungstagen.	Wirksamkeitsperiode: mind. 6 Monate	Angaben 06/2005 - 11/2006	Parameter <u>Wirksamkeit</u> annualisierte Blutungsepisoden pro Patient Menge der benötigten Dosen zur Behandlung von Blutungen pro Patient <u>Sicherheit</u> Inzidenz unerwünschter Ereignisse
Lentz et al. 2013	<i>open-label</i> , unkontrolliert	männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A zwischen 12 - 65 Jahren	prophylaktische Turoctocog alfa Ersatztherapie mit entweder 20 – 40 I.E./kg jeden zweiten Tag oder 20 - 50 I.E./kg 3 x/W Behandlung von Blutungsepisoden mit Dosen bis zu einem Plasma FVIII-Spiegel von mind. 0,5 I.E./ml.	2,5 Jahre	multizentrisch (Brasilien, Kroatien, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Russland, Serbien, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA) 04/2009 - 09/2011	primäres Ziel Inzidenz der Inhibitor-entwicklung pharmakokinetische Parameter <u>Wirksamkeit</u> Lokalisation, Grund und Schweregrad der Blutungsepisoden annualisierte Blutungsepisoden pro Patient Menge der benötigten Dosen zur Behandlung von Blutungen/pro Patient

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa für Blutungsepisoden unter Verwendung einer 4-Punkte Skala</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen</p> <p>physikalische Untersuchungen</p> <p>Laborparameter</p>
Tiede et al. 2013	prospektiv	Patienten mit schwerer Hämophilie A	zwei Studien: Studie 1 (GENA-01): 22 Patienten; episodische Behandlung Studie 2 (GENA-08): 32 Patienten; prophylaktische Behandlung	keine Angaben	multizentrisch	<p>annualisierte Blutungsepisoden pro Patient</p> <p>Menge der benötigten Dosen zur Behandlung von Blutungen pro Patient</p>
Pollmann et al. 2007	<i>open-label</i> Marketing-Beobachtungsstudie	männliche Patienten mit Hämophilie A	drei Behandlungsmöglichkeiten: prophylaktisch, episodisch, prophylaktisch und episodisch	5 Jahre	multizentrisch (Deutschland (35 Zentren), Österreich (3 Zentren) 08/1999 - 06/2004	<p>FVIII-Verbrauch</p> <p>Anzahl an Infusionen</p> <p>Lokalisation, Grund und Schweregrad der Blutungsepisoden</p> <p>Ansprechen auf die</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Behandlung mit Moroctocog alfa für Blutungsepisoden unter Verwendung einer 4-Punkte Skala <u>Sicherheit</u> Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Inzidenz der Inhibitor-entwicklung
<p>*: Angabe des geschätzten Studienendes.</p> <p>** : Mortalität war nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT vorgesehen. Die Anzahl der Todesfälle wurde daher im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung ausgewertet.</p> <p><i>AUC_{last}: area under the concentration-time curve to the last measurable timepoint, AUC_{inf}: area under the concentration-time curve to infinity, % AUC_{ext}: percentage of AUC_{inf} extrapolated from the last data point to infinity, AUC/Dosis: Dosis normierte Area under the Curve (Dose-normalized area under the curve), C_L: Clearance, CHO-KLAT: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool, ED: Einzeldosis, EQ-5D/ EQ-5D-3L: European Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D-Y: European Quality of Life-5 Dimensions Youth, Haem-A-QoL: Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults, Haemo-QoL: Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents, Hemo-Sat: Hemo-Sat Patient Satisfaction Scale, HRQoL: Health-related Quality of Life, lambda z: first order rate constant associated with the terminal portion of the curve, I.E.: Internationale Einheiten, KG: Körpergewicht, mind.: mindestens, MRT: mittlere Verweildauer (mean residence time), oberes lambda: time of the last data point used to determine terminal half-life, unteres lambda: time of the first data point used to determine terminal half-life, V_z: volume of distribution estimated from the terminal phase PK: Pharmakokinetik, W: Woche</i></p>						
<p>Quelle: Studienberichte der Studien 997HA301, 8HA02PED, 8HA01EXT (17-19), Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9)</p>						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen der Studie 997HA301 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
997HA301	<p><u>Initialdosis:</u> 25 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i. v. (Tag 1) 50 I.E./kg KG an Tag 4, i. v.</p> <p><u>Erhaltungsdosis:</u> 2 x wöchentlich 25 - 65 I.E./kg KG, i.v.</p>	<p>1 x wöchentlich 65 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i. v.</p>	<p><u>Initialdosis:</u> 50 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i. v.</p> <p><u>nach</u> <u>Notwendigkeit:</u> 10 - 50 I.E./kg KG, i.v.</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Dauer 8 Wochen inklusive einer 96 h <i>Wash-out</i> Phase, in der kein den Faktor VIII enthaltendes Paräparat angewendet werden durfte. Eine 72 h <i>Wash-out</i> Phase konnte für Patienten zwischen 12 - 17 Jahren angewendet werden. Studienteilnehmer unter prophylaktischer Behandlung vor Studienbeginn wurden dem Arm 1 zugewiesen. Studienteilnehmer unter einer Behandlung auf Nachfrage konnten sich für den Arm 1 entscheiden oder wurden in Arm 2 bzw. Arm 3 randomisiert.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Zwischen den Visiten wurde die Injektion vom Patienten selbst vorgenommen (Infusion erfolgte über 5 - 10 min).</p> <p><i>Arm 1:</i> individualisierte Dosis- und Intervallmodifikation im Abstand von 3 - 5 Tagen (Ziel: basaler Faktor VIII Spiegel von 1 - 3 %).</p> <p><i>PK Subgroup (Arm 1):</i> Gabe einer ED von 50 I.E./kg KG Advate. Darauf folgend, innerhalb von 8 Wochen, Gabe einer ED von 50 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa. Einhaltung einer <i>Wash-out</i> Phase von wenigstens 96 h zwischen der Gabe von Efmoroctocog alfa und Advate. Wiederholte Gabe von Efmoroctocog alfa zu Woche 14.</p> <p><u>Post-Treatment Phase:</u> Patienten hatten die Möglichkeit nachfolgend an der Studie 8HA01EXT teilzunehmen. Bei Nichtaufnahme erfolgte ein <i>follow-</i> <i>up</i> Telefonat 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung mit Efmoroctocog alfa.</p>
<p>Quelle: Studienbericht der Studie 997HA301 (19)</p> <p>ED: Einzeldosis, h: <i>hours</i> (Stunden), I.E.: Internationale Einheit, i. v.: intravenös, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm</p>				

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen der Studie 8HA02PED– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alterskohorte < 6 Jahre	Alterskohorte 6 bis < 12 Jahre	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
8HA02PED	<u>Initial:</u> 25 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i. v. (Tag 1) 50 I.E./kg KG an Tag 4, i. v. <u>Erhaltungsdosis:</u> 2 x wöchentlich max. 80 I.E./kg KG, i. v.	<u>Initial:</u> 25 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i. v. (Tag 1) 50 I.E./kg KG an Tag 4, i. v. <u>Erhaltungsdosis:</u> 2 x wöchentlich max. 80 I.E./kg KG, i. v.	<u>Screening-Phase:</u> Dauer 8 Wochen bzw. 12 Wochen, für die Patienten der <i>PK Subgroup</i> . <u>Behandlungsphase:</u> Anpassungen der Dosierungen konnten vorgenommen werden, sofern der basale Faktor VIII Spiegel der Patienten < 1 % war. Die Anpassung sollte in Schritten von wenigsten 5 I.E./kg KG erfolgen. Falls eine Dosis > 100 I.E./kg KG erforderlich sein sollte, musste der Sponsor kontaktiert werden. Eine Dosis von 100 I.E./kg KG konnte während Operationen verabreicht werden. Eine Dosisintervallanpassung war möglich, wobei ein minimales Intervall von zwei Tagen eingehalten werden musste. Zwischen den Visiten wurde die Injektion vom Patienten selbst bzw. von einer betreuenden Person vorgenommen. <i>PK Subgroup</i> (beide Alterskohorten): Gabe einer ED 50 I.E./kg KG der Vorstudienmedikation (FVIII) $28 \pm$ 7 Tage vor Tag 0. Erhalt einer ED 50 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa an Tag 1. <u>Post-Treatment:</u> Patienten hatten die Möglichkeit nachfolgend an der Studie 8HA01EXT teilzunehmen. Bei Nichtaufnahme erfolgte ein <i>follow-up</i> Telefonat oder eine Visite 14 (+7) Tage nach der letzten Behandlung mit Efmoroctocog alfa.
Quelle: Studienbericht der Studie 8HA02PED (18) ED: Einzeldosis, FVIII: Faktor VIII Präparat, I.E.: Internationale Einheiten, i. v.: intravenös, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm			

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen der Studie 8HA01EXT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen (< 12 Jahre)	Patienten, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen (≥ 12 Jahre)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
8HA01EXT	25 - 50 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i.v.	20 - 65 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa, i.v.	<p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><i>Patienten, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen:</i></p> <p>Erhalt von einer der zwei möglichen prophylaktischen Behandlungen. Ein Wechsel zwischen episodischer und prophylaktischer Behandlung war nicht möglich.</p> <p><i>Patienten, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen:</i></p> <p>Erhalt einer individualisierten, wöchentlichen oder personalisierten Prophylaxe, oder einer episodischen Behandlung, entsprechend des klinischen und pharmakokinetischen Profils und der Therapieregimen aus den vorangegangenen Studien. Wechsel zwischen prophylaktischer und episodischer Behandlung war möglich.</p>
Quelle: Studienbericht der Studie 8HA01EXT (17)			
I.E.: Internationale Einheiten, i. v.: intravenös, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm			

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen für Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionen oder Studienabschnitte		
	Part 1	Part 2	Part 3
Tarantino et al. 2004	<p>pharmakokinetischer Vergleich von rAHF-PFM (Orth) und R-FVIII</p> <p>1. Infusion: 50 ± 5 I.E./kg KG i. v.</p> <p>2. Infusion: identisch zur 1. Infusion</p> <p>max. Infusionsrate: 10 ml/min.</p> <p><i>Wash-out</i> Phase zwischen den zwei Infusionen mind. 72 h und max. 4 W</p>	<p>prophylaktisches Behandlungsregime mit rAHF-PFM (Orth) während einer Periode von mind. 75 Behandlungstagen: 3 x/W oder jeden zweiten Tag: 25 - 40 I.E./kg rAHF-PFM</p> <p>Nach 75 Behandlungstagen: Weiterführung der Behandlung oder</p> <p>Behandlungsregime nach Maßgabe des Prüfarztes</p>	<p>pharmakokinetischer Vergleich von rAHF-PFM (Orth) und rAHF-PFM (Neuchâtel)</p> <p>1. Infusion: 50 ± 5 I.E./kg KG i. v.</p> <p>2. Infusion: identisch zur 1. Infusion</p> <p>max. Infusionsrate: 10 ml/min.</p> <p><i>Wash-out</i> Phase zwischen den zwei Infusionen mind. 72 h und max. 4 W</p>
Patienten wurden entweder in Part 1 und 2 oder in Part 2 und 3 randomisiert. Patienten, die in Part 1 und 2 randomisiert wurden, durchliefen erst Part 1 und dann Part 2. Patienten, die in Part 2 und 3 randomisiert wurden, durchliefen erst Part 2 und dann Part 3.			

Studie	Interventionen oder Studienabschnitte	
Shapiro et al. 2007	Part 1	Part 2
	Untersuchung von Pharmakokinetik und Sicherheit von einer Infusion mit ADVATE® (rAHF-PFM) (50 ± 5 I.E./kg KG) vor und nach ≥ 75 Behandlungstagen	Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von drei unterschiedlichen Therapieregimen: 1. Standardprophylaxe: 25 - 40 I.E./kg 3 - 4 x/W 2. modifizierte Prophylaxe: definiert durch den Prüfarzt 3. episodische Therapie
	Es handelt sich um eine zweiteilige Extensionsstudie von Tarantino et al. 2004.	
Valentino et al. 2012- Vergleich 1	Intervention 1	
	PK-Analyse nach <i>Wash-out</i> Phase: 50 ± 5 I.E./kg rAHF-PFM i. v. (Infusionsrate 10 ml/min) danach episodische Behandlung für 6 Monate, Dosis wird durch Schweregrad und Art der Blutungsepisoden bestimmt	
	Cross-over Vergleich (nicht-randomisiert) von episodischer und prophylaktischer Behandlung.	
	Intervention 1	Intervention 2
	Standardprophylaxe: 20 - 40 I.E./kg i. v. alle 48 ± 6 h, Dosis wird durch Prüfarzt bestimmt	PK-zugeschnittene Prophylaxe: 20 - 80 I.E./kg alle 72 ± 6 h i. v. Dosis wurde vorher durch pharmakokinetische Analyse ermittelt.
Zwei-armiger Parallelvergleich von zwei prophylaktischen Therapiemöglichkeiten über 12 Monate im Anschluss an den cross-over Vergleich.		
Recht et al. 2009	Part 1	Part 2
	PK-Periode: 50 I.E./kg Infusion mit BDDrFVIII gefolgt von einer Infusion mit FLrFVIII oder in anderer Reihenfolge. Beide Infusion wurden innerhalb von 28 Tagen verabreicht Vor der Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode wurde eine finale Infusion mit 50 I.E./kg verabreicht.	Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode: 30 ± 5 I.E./kg 3 x/W für Patienten mit ≥ 50 Behandlungstagen (Dosis-Eskalation bis 45 ± 5 I.E./kg 3 x/W bei spontan auftretenden Blutungen in einem Hauptgelenk oder bei ≥ 3 spontan auftretenden Blutungen innerhalb von 28 Tagen)
	Nach der PK-Periode erfolgte eine 6-monatige Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode.	
Lentz et al. 2013	Intervention 1	
	prophylaktische Turoctocog alfa Ersatztherapie mit entweder 20 - 40 I.E./kg i. v. jeden zweiten Tag oder 20 - 50 I.E./kg i. v. 3 x/W. (Beginn mit 20 I.E./kg und Erhöhung in Abstimmung mit dem Prüfarzt.) Behandlung von Blutungsepisoden: Behandlung mit Turoctocog alpha bis zu einem Plasma FVIII-Spiegel von mind. 0,5 I.E./ml	
	Die Studie war eine nicht-kontrollierte, <i>open-label</i> Studie.	

Studie	Interventionen oder Studienabschnitte			
Tiede et al. 2013	Studie 1		Studie 2	
	GENA-01: episodische Behandlung mit humanm-cl rhFVIII für 6 Monate mit 50 Behandlungstagen und Dosen zwischen 20 - 60 I.E./kg (Dosis in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutungen)		GENA-08: prophylaktische Behandlung mit humanem-cl rhFVIII für 6 Monate und Dosen zwischen 30 - 40 I.E./kg	
	Die Studienergebnisse von GENA-01 und GENA-08 wurde post-hoc miteinander verglichen.			
Pollmann et al. 2007	Behandlung 1	Behandlung 2	Behandlung 3	
	prophylaktische Behandlung mit REFACTO® (Moroctocog alpha) für ein Kalenderjahr (prophylaktische Behandlung für ≥ 70 % der dokumentierten Wochen)	episodische Behandlung mit REFACTO® (Moroctocog alpha) für ein Kalenderjahr (episodische Behandlung für ≥ 70 % der dokumentierten Wochen)	prophylaktische und episodische behandlung mit REFACTO® (Moroctocog alpha) für ein Kalenderjahr (keine der Bedingungen von Behandlung 1 oder 2 sind erfüllt)	
	Definition einer prophylaktischen Behandlung: zwei oder mehr prophylaktische Behandlungen pro Woche unabhängig von möglichen Blutungsepisoden. Es werden keine Angaben zur Dosierung der prophylaktischen oder episodischen Behandlung gemacht.			
<p>Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9)</p> <p>h: Stunde(n), I.E.: Internationale Einheiten, i. v.: intravenös, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, max.: maximal, ml: Milliliter, min.: Minute, mind.: mindestens, PK: Pharmakokinetik, W: Woche(n)</p>				

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 997HA301 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 997HA301	Arm 1 (individualisierte Prophylaxe)	Arm 2 (wöchentliche Prophylaxe)	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	<i>Surgery Subgroup</i>
N	118	24	23	9
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	29,0 (12; 65)	31,5 (18; 59)	34,0 (13; 62)	36,0 (26; 56)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	71,65 (42,0; 127,4)	75,85 (50,0; 105,0)	70,00 (48,0; 110,4)	77,20 (52,0; 104,0)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	23,90 (15,3; 37,1)	24,60 (18,8; 37,4)	22,80 (17,2; 35,6)	21,60 (17,0; 32,6)
Ethnische Gruppe N (%)				
hellhäutig	79 (66,9)	12 (50,0)	16 (69,6)	7 (77,8)
dunkelhäutig	7 (5,9)	1 (4,2)	2 (8,7)	1 (11,1)
asiatischer Abstammung	27 (22,9)	11 (45,8)	5 (21,7)	1 (11,1)
andere	5 (4,2)	0	0	0
Geographische Lage* N (%)				
Europa	34 (28,8)	3 (12,5)	4 (17,4)	4 (44,4)
Nord-Amerika	44 (37,3)	5 (20,8)	7 (30,4)	2 (22,2)
andere	40 (33,9)	16 (66,7)	12 (52,2)	3 (33,3)
Genotyp** N/M (%)				
Intron 22 Inversion	41/117 (35,0)	7/21 (33,3)	9/23 (39,1)	2/9 (22,2)
<i>Frameshift</i>	24/117 (20,5)	4/21 (19,0)	6/23 (26,1)	2/9 (22,2)
<i>Missense</i>	22/117 (18,8)	4/21 (19,0)	1/23 (4,3)	3/9 (33,3)
<i>Nonsense</i>	19/117 (16,2)	6/21 (28,6)	1/23 (4,3)	1/9 (11,1)
<i>Slice Site Change</i>	7/117 (6,0)	0	4/23 (17,4)	1/9 (11,1)
Intron 1 Inversion	3/117 (2,6)	0	1/23 (4,3)	0
Dublikation	1/117 (0,9)	0	0	0
nicht verfügbar	0	0	1/23 (4,3)	0
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt Median (Min, Max)	12,0 (0; 120)	29,5 (12; 59)	24,0 (12; 100)	17,0 (0; 120)

Studie 997HA301	Arm 1 (individualisierte Prophylaxe)	Arm 2 (wöchentliche Prophylaxe)	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	<i>Surgery Subgroup</i>
Dosierungsregime vor Studienbeginn** N/M (%)				
prophylaktisch	87/118 (73,7)			4/9 (44,4)
bei Bedarf (auf Nachfrage)	31/118 (26,3)	24/24 (100,0)	23/23 (100,0)	5/9 (55,6)
Vorkommen von Hemmkörpern in der Familienanamnese** N/M (%)				
	4/118 (3,4)	1/24 (4,2)	2/23 (8,7)	0
HIV positiv** N/M (%)				
	25/118 (21,2)	4/24 (16,7)	7/23 (30,4)	3/9 (33,3)
HCV positiv** N/M (%)				
	55/118 (46,6)	14/24 (58,3)	13/23 (56,5)	4/9 (44,4)
*: Europa umfasst Österreich, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland, Italien, Spanien, Schweden und Schweiz. Nord-Amerika umfasst Kanada und die Vereinigten Staaten von Amerika und andere umfasst Australien, Brasilien, Hong Kong, Indien, Japan, Israel, Neuseeland und Südafrika.				
**: M beschreibt die Anzahl an Patienten mit verfügbaren Daten.				
Quelle: Studie 997HA301 (Studienbericht (19) Tabelle 11, 12, 13)				
kg: Kilogramm, M: Gesamtpopulation, Max: Maximalwert, Min: Minimalwert, MW: Mittelwert, N: Anzahl				

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA02PED – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 8HA02PED	Patienten < 6 Jahre	Patienten ≥ 6 - 12 Jahre
N	36	35
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	4,0 (1; 5)	8,0 (6; 11)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	17,25 (13,0; 23,8)	31,35 (19,1; 59,6)
BMI [kg/m ²] MW (Min; Max)	15,62 (12,5; 19,4)	17,56 (13,5; 24,5)

Studie 8HA02PED	Patienten < 6 Jahre	Patienten ≥ 6 - 12 Jahre
Ethnische Gruppe N (%)		
hellhäutig	24 (66,7)	24 (68,6)
dunkelhäutig oder afro-amerikanischer Abstammung	4 (11,1)	5 (14,3)
asiatischer Abstammung	4 (11,1)	1 (2,9)
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	0	0
andere	4 (11,1)	5 (14,3)
ohne Angabe, aufgrund von Vertraulichkeitsvorschriften	0	0
Geographische Lage* N (%)		
Europa	17 (47,2)	15 (42,9)
Nord-Amerika	9 (25,0)	11 (31,4)
andere	10 (27,8)	9 (25,7)
Ethnie N (%)		
hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,8)	3 (8,6)
weder hispanisch noch lateinamerikanisch	35 (97,2)	32 (91,4)
Genotyp N (%)		
<i>Frameshift</i>	9 (25,0)	7 (20,0)
Intron 1 Inversion	1 (2,8)	2 (5,7)
Intron 22 Inversion	17 (47,2)	9 (25,7)
<i>Missense</i>	5 (13,9)	7 (20,0)
<i>Nonsense</i>	2 (5,6)	7 (20,0)
keine Mutation	1 (2,8)	1 (2,9)
unbekannt	1 (2,8)	2 (5,7)
Anzahl an Blutungen in den 12 Monaten vor Studieneintritt Median (Min, Max)	2 (0; 16)	4 (0; 36)
Dosierungsregime vor Studienbeginn N/M (%)		
prophylaktisch	33/36 (91,7)	30/35 (85,7)
episodisch	3/36 (8,3)	5/35 (14,3)
Vorkommen von Hemmkörpern in der Familienanamnese	3/36 (8,3)	3/35 (8,6)

Studie 8HA02PED	Patienten < 6 Jahre	Patienten ≥ 6 - 12 Jahre
HIV positiv bei Studieneintritt N/M (%)		
ja	0	0
nein	22/36 (61,1)	26/35 (74,3)
unbekannt	14/36 (38,9)	9/35 (25,7)
HCV positiv bei Studienantritt N/M (%)		
ja	0	0
nein	18/36 (50,0)	25/35 (71,4)
unbekannt	18/36 (50,0)	10/35 (28,6)
*: Europa umfasst Irland, Niederlande, Polen und Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland. Nord-Amerika umfasst die Vereinigten Staaten von Amerika und andere umfasst Australien, Hong Kong und Südafrika. Quelle: Studie 8HA02PED (Studienbericht (18) Tabelle 12, 13, 14) kg: Kilogramm, M: Gesamtpopulation, Max: Maximalwert, Min: Minimalwert, MW: Mittelwert, N: Anzahl		

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA301EXT - Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 8HA301EXT	individualisierte Prophylaxe	wöchentliche Prophylaxe	personalisierte Prophylaxe	episodische Dosierung (auf Nachfrage)	<i>Surgery Subgroup</i>
N	109	27	17	14	15
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	30,0 (13; 66)	32,0 (19; 63)	33,0 (14; 59)	34,5 (14; 57)	40,0 (22; 63)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	73,00 (45,0; 125,4)	78,10 (58,0; 121,8)	66,80 (44,0; 100,0)	73,35 (50,0; 95,0)	71,00 (55,0; 92,0)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	24,0 (16; 37)	24,4 (19; 36)	22,0 (17; 30)	24,8 (18; 32)	24,5 (19; 31)

Studie 8HA301EXT	individualisierte Prophylaxe	wöchentliche Prophylaxe	personalisierte Prophylaxe	episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Surgery Subgroup
Ethnische Gruppe N (%)					
hellhäutig	75 (68,8)	18 (66,7)	7 (41,2)	11 (78,6)	8 (53,3)
dunkelhäutig oder afro- amerikanischer Abstammung	7 (6,4)	1 (3,7)	0	0	1 (6,7)
asiatischer Abstammung	23 (21,1)	8 (29,6)	9 (2,9)	3 (21,4)	6 (40,0)
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0	0	0	0
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	0	0	0	0	0
andere	4 (3,7)	0	1 (5,9)	0	0
Geographische Lage* N (%)					
Europa	29 (26,6)	8 (29,6)	2 (11,8)	2 (14,3)	4 (26,7)
Nord-Amerika	40 (36,7)	7 (25,9)	3 (17,6)	6 (42,9)	4 (26,7)
andere	40 (36,7)	12 (44,4)	12 (70,6)	6 (42,9)	7 (46,7)
Ethnie N (%)					
hispanisch oder latein- amerikanisch	6 (5,5)	1 (3,7)	0	2 (14,3)	0
weder hispanisch noch latein- amerikanisch	103 (94,5)	26 (96,3)	17 (100,0)	12 (85,7)	15 (100,0)
*: Europa umfasst Österreich, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland, Italien, Spanien, Schweden und Schweiz. Nord-Amerika umfasst Kanada und die Vereinigten Staaten von Amerika und andere umfasst Australien, Brasilien, Hong Kong, Indien, Japan, Israel, Neu Seeland und Südafrika. Quelle: Studie 8HA01EXT (Studienbericht (17) Tabelle 26) kg: Kilogramm, M: Gesamtpopulation, Max: Maximalwert, Min: Minimalwert, MW: Mittelwert, N: Anzahl					

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 8HA301EXT- Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 8HA301EXT	Patienten < 6 Jahre		Patienten ≥ 6 - 12 Jahre	
	individualisierte Prophylaxe	personalisierte Prophylaxe	individualisierte Prophylaxe	personalisierte Prophylaxe
N	29	1	30	1
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	4,0 (2; 6)	6,0 (6; 6)	9,0 (6; 12)	9,0 (9; 9)
Gewicht [kg] Median (Min; Max)	18,50 (14,2; 26,6)	26,10 (26,1; 26,1)	35,00 (20,8; 65,2)	32,70 (32,7; 32,7)
BMI [kg/m ²] Median (Min; Max)	15,7 (13; 36)	17,6 (18; 18)	17,8 (14; 26)	17,2 (17; 17)
Ethnische Gruppe N (%)				
hellhäutig	19 (65,5)	1 (100,0)	21 (70,0)	1 (100,0)
dunkelhäutig oder afro-amerikanischer Abstammung	4 (13,8)	0	4 (13,3)	0
asiatischer Abstammung	3 (10,3)	0	1 (3,3)	0
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0	0	0
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	0	0	0	0
andere	3 (10,3)	0	4 (13,3)	0
Geographische Lage* N (%)				
Europa	16 (55,2)	0	15 (50,0)	0
Nord-Amerika	3 (10,3)	1 (100,0)	6 (20,0)	1 (100,0)
andere	10 (34,5)	0	9 (30,0)	0
Ethnie N (%)				
hispanisch oder latein- amerikanisch	1 (3,4)	0	1 (3,3)	0
weder hispanisch noch lateinamerikanisch	28 (96,6)	1 (100,0)	29 (96,7)	1 (100,0)
*: Europa umfasst Irland, Niederlande, Polen und Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland. Nord-Amerika umfasst die Vereinigten Staaten von Amerika und andere umfasst Australien, Hong Kong und Südafrika.				
Quelle: Studie 8HA01EXT (Studienbericht (17) Tabelle 27)				
kg: Kilogramm, M: Gesamtpopulation, Max: Maximalwert, Min: Minimalwert, MW: Mittelwert, N: Anzahl				

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen für Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Charakteristika	Intervention oder Studienabschnitte			
Studie Tarantino et al. 2004*				
	Part 1		Part 2	Part 3
N (%)	56		111***	55
Alter [Jahre] Median (Min - Max)	18 (10 - 65)			
Ethnische Gruppe N (%)				
- hellhäutig	103 (93)			
- dunkelhäutig	7 (6)			
- asiatischer Abstammung	1 (1)			
Dosierungsregime vor Studienbeginn N (%)				
- prophylaktisch	47 (42)			
- bei Bedarf (<i>on demand</i>)	30 (27)			
- beide	34 (31)			
Faktor VIII Spiegel N (%)				
- < 1 %	107 (96,4)			
- 1 – 2 %	4 (3,6)			
Studie Shapiro 2007				
Keine Angaben**				
Studie Valentino 2012				
	Alle Patienten	Patiente n <i>on demand</i> (Behand lung bei bedarf)	Patienten mit Standardprophylaxe	Patienten mit PK- zugeschnittener Prophylaxe
N	73	66	32	34
Alter [Jahre] Median; Min - Max.; IQR	26; 7 - 59	27,5; 7 - 59; 20	31,5; 10 - 55; 22	24,5; 7 - 59; 13
Alterskategorie N (%)				
• ≥ 7 bis < 16	9 (12,3)	9 (13,6)	4 (12,5)	5 (14,7)
• ≥ 16	64 (87,7)	57 (86,4)	28 (87,5)	29 (85,3)

Ethnische Gruppe N (%)				
- hellhäutig	64 (87,7)	58 (87,9)	30 (93,8)	28 (82,4)
- hispanisch	4 (5,5)	3 (4,5)	0	3 (8,8)
- dunkelhäutig	3 (4,1)	3 (4,5)	2 (6,3)	1 (2,9)
- asiatischer Abstammung	1 (1,4)	1 (1,5)	0	1 (2,9)
- andere Abstammung	1 (1,4)	1 (1,5)	0	1 (2,9)
Faktor VIII Spiegel N (%)				
- < 1 %	63 (86,3)	58 (87,9)	30 (93,8)	28 (82,4)
- 1 - 2 %	10 (13,7)	8 (12,1)	2 (6,3)	6 (17,6)
Zielgelenke N (%)				
- 0	3 (4,1)	3 (4,5)	1 (3,1)	2 (5,9)
- 1 – 2	26 (35,6)	24 (36,4)	12 (37,5)	12 (35,3)
- ≥ 3	44 (60,3)	39 (59,1)	19 (59,4)	20 (58,8)
Studie Recht 2009*				
N	94			
Alter [Jahre] Median (Min – Max)	24 (12 - 60)			
Alterskategorie N (%)				
- < 16 Jahre	17 (18,1)			
- ≥ 16 Jahre	77 (81,9)			
Ethnische Gruppe N (%)				
- hellhäutig	89 (94,7)			
- andere Abstammung	5 (5,3)			
HIV positiv bei Studieneintritt N (%)	9 (9,6)			
HCV positiv bei Studienantritt N (%)	66 (70,2)			
Zielgelenk				
- ja	74 (78,7)			
Studie Lentz 2013				
	Patienten zwischen 12 - 17 Jahren	Patienten ≥ 18 Jahre	Alle Patienten	
N	24	126	150	
Alter [Jahre] Mittelwert (SD)	14 (1,6)	30 (11,1)	28 (11,8)	
Gewicht [kg] Mittelschwert (SD)	52,6 (12,7)	77,2 (16,6)	73,2 (18,4)	

Ethnische Gruppe N (%)			
- hellhäutig	16 (66,7)	105 (83,3)	121 (80,7)
- dunkelhäutig	2 (8,3)	1 (0,8)	3 (2,0)
- asiatischer Abstammung	2 (8,3)	18 (14,3)	20 (13,3)
- andere Abstammung	4 (16,7)	2 (1,6)	6 (4,0)
Dosierungsregime vor Studienbeginn N (%)			
- prophylaktisch	4 (16,7)	46 (36,5)	50 (33,3)
- bei Bedarf (<i>on demand</i>)	9 (37,5)	49 (38,9)	58 (38,7)
- beide	11 (45,8)	30 (23,8)	41 (27,3)
- keine Information	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)
Behandlung vor Studienbeginn N (%)			
- plasmatisches Präparat	21 (87,5)	68 (54,0)	89 (59,3)
- rekombinantes Präparat	2 (8,3)	55 (43,7)	57 (38,0)
- beide	1 (4,2)	2 (1,6)	3 (2,0)
- keine Information	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)
Studie Tiede 2013			
	Studie GENA-01	Studie GENA-08	
N	22	32	
Alter [Jahre] Mittelwert (SD)	39,6 (14,1)	37,3 (13,6)	
<i>Body mass index</i> (BMI, kg/m ²) Mittelwert (SD)	23,9 (4,8)	25,8 (4,9)	
Ethnische Gruppe (%)			
- hellhäutig	> 80	> 80	
Dosierungsregime vor Studienbeginn N (%)			
- prophylaktisch	2 (8,1 ^{***})	21 ^{***} (65,6)	
- bei Bedarf (<i>on demand</i>)	20 (90,9 ^{***})	11 (34,4 ^{***})	
		Dosierungsregime vor Studienbeginn: prophylaktisch	Dosierungsregime vor Studienbeginn: bei Bedarf
Annualisierte Blutungsepisoden vor Studieneintritt Mittelwert (SD) Median (Min.-Max.)	49,5 (35,9) 44,6 (2,0 - 158,7)	6,6 (11,3) 2,0 (0 - 48,7)	47,4 (34,6) 36,5)12,2 - 121,7)

Studie Pollmann 2007			
	Alle Patienten	Patienten in Zentrum A	Patienten in allen anderen Zentren
N	217	83	134
Alter [Jahre] Mittelwert (Min - Max)	26,3 (0 - 67)	32,1 (7 - 64)	22,7 (0 - 67)
Alterskategorie N (%)			
- < 18 Jahre	76 (35,0)	17 (20,5)	63 (47,0)
- ≥ 18 Jahre	141 (65,0)	66 (79,5)	71 (53,0)
Ethnische Gruppe N (%)			
- hellhäutig	217 (100)	83 (100)	134 (100)
Faktor VIII Spiegel N (%)			
- < 2 %	188 (86,6)	78 (94,0)	110 (82,1)
- ≥ 2 %	29 (13,49)	5 (6,0)	24 (17,9)
HIV positiv bei Studieneintritt N (%)	56 (25,8)	35 (42,2)	21 (15,7)
HCV positiv bei Studienantritt N (%)	109 (50,2)	55 (66,3)	54 (40,3)
HBV positiv bei Studienantritt N (%)	10 (4,6)	0 (0)	10 (7,5)
<i>previously treated patients</i> N (%)	201 (92,6)	83 (100)	118 (88,1)
<i>previously untreated patients</i> N (%)	16 (7,4)	0 (0)	16 (11,9)
Vorkommen von Hemmkörpern N (%)			
- ja	29 (14,4)	14 (16,9)	15 (12,7)
- nein	171 (85,1)	69 (83,1)	102 (86,4)
- keine Information	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,8)
Risikogruppen - Hemmkörper N (%)			
- geringes Risiko (> 100 Behandlungstage)	177 (81,6)	78 (94,0)	99 (73,9)
- moderates Risiko (> 50 - 100 Behandlungstage)	12 (5,5)	4 (4,8)	8 (6,0)
- hohes Risiko (0 - 50 Behandlungstage)	28 (12,9)	1 (1,2)	27 (20,1)
<p>*: Zu diesen Studien werden nur teilweise oder keine Charakteristika für die jeweiligen Interventionen bzw. Studienabschnitte dargestellt. Daher erfolgt die Charakterisierung der Studienpopulationen nur für die gesamte Studienpopulation.</p> <p>** : Es handelt sich um eine Extensionsstudie der pivotalen Studie Tarantino 2004</p> <p>*** : Diese Werte finden sich nicht in den Publikationen, wurden aber auf Basis dieser berechnet</p> <p>Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9)</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus, HBV: Hepatitis-B-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, Min: Minimalwert,</p>			

Max: Maximalwert, N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Neben den zulassungsrelevanten Studien mit Efmoroctocog alfa konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die Informationen, die methodische Qualität, sowie die Charakteristika der Studienpopulationen der berücksichtigten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurden für jede Studie getrennt beschrieben und können jeweils dem Report *Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products* entnommen werden (2-9).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studien mit Efmoroctocog alfa

Primäres Ziel der Studien war es die Wirksamkeit (997HA301) und Sicherheit (997HA301, 8HA02PED, 8HA01EXT) von Efmoroctocog alfa zu zeigen. Als primäre Wirksamkeitsendpunkte wurden hierzu in der Studie 997HA301 die Annualisierten Blutungsepisoden und die Faktor VIII Aktivität bestimmt. In den Studien 8HA02PED und 8HA01EXT wurden Sicherheitsparameter als primäre Endpunkte erhoben. Weitere Endpunkte zur *Morbidität*, der *Lebensqualität* sowie der *Sicherheit* bildeten die Bewertungsgrundlage der Behandlung der Hämophilie A.

Bei den, in die Bewertung eingehenden, Studien handelt es sich um nicht randomisierte, multizentrische Interventionsstudien ohne aktiven Komparator oder Placebovergleich. In der Studie 997HA301 wurden in einem offenen Studiendesign verschiedene Therapieregime miteinander verglichen, während in der Studie 8HA02PED zwischen Patienten unterschieden wurde, die jünger als sechs Jahre bzw. zwischen sechs und zwölf Jahren alt waren. Die Studie 8HA01EXT dient der Überprüfung der langfristigen Sicherheit von Efmoroctocog alfa und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Die Studienteilnehmer entstammen den Studien 997HA301 und 8HA02PED und werden entsprechend stratifiziert dargestellt. Die für das vorliegende Dossier verwandten Daten entstammen einer Interimsanalyse.

In allen Studien wurden Patienten mit schwerer Hämophilie A (definiert als < 1 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten behandelt wurden. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben. In die Studie 997HA301 wurden überdies nur Patienten aufgenommen, die mindestens zwölf Jahre alt waren, während in der Studie 8HA02PED das Patientenkollektiv aus Studienteilnehmern zusammengesetzt war, die jünger als zwölf Jahre alt waren. Die Studie 8HA01EXT nahm Patienten auf, die die Studien 997HA301 oder 8HA02PED abschlossen. Entsprechend dieser Einschlusskriterien unterscheiden sich die Patientencharakteristika zwischen den Studien in hohem Maße.

In der Studie 997HA301 wurden Teilnehmer, die vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt wurden, in den Studienarm 1 (individualisierte Prophylaxe) aufgenommen. Patienten, die vormals eine Behandlung auf Nachfrage erfuhren, konnten Studienarm 1 wählen oder wurden in die verbleibenden Studienarme randomisiert und erhielten eine wöchentliche Prophylaxe (Arm 2) bzw. eine Therapie auf Nachfrage (Arm 3). In der Studie 8HA02PED wurden die Studienteilnehmer nach ihrem Alter und in der Studie 8HA01EXT nach der Vorgängerstudie stratifiziert.

In der Studie 997HA301 wurden die Patienten ihres Studienarmes entsprechend behandelt. Unter individualisierter Prophylaxe erhielten die Patienten am ersten Tag 25 I.E./kg KG und am vierten Tag 50 I.E./kg KG. Danach wurde die Dosis individuell angepasst, wobei 25 bis 65 I.E./kg KG im Abstand von drei bis fünf Tagen verabreicht wurden, um einen basalen Faktor VIII Spiegel von 1 bis 3 % zu erhalten. Die *PK Subgroup* wurde zu Beginn der Studie zunächst mit einer Einzeldosis von 50 I.E./kg KG Advate behandelt. Es folgte innerhalb von acht Wochen eine Efmoroctocog alfa Einzeldosis von 50 I.E./kg KG. Patienten, unter wöchentlicher Prophylaxe, wurde mit 65 I.E./kg KG einmal wöchentlich therapiert. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) erforderte initial 50 I.E./kg KG und folgend 10 bis 50 I.E./kg KG, je nach Notwendigkeit, um die bestehende Blutungsepisode zu behandeln.

In der Studie 8HA02PED wurden die Patienten der *PK Subgroup* initial mit einer Einzeldosis von 50 I.E./kg KG der Vorstudienmedikation behandelt. Drei bis vier Wochen später folgte eine Einzeldosis von 50 I.E./kg KG Efmoroctocog alfa. Folgend erhielten die Patienten der Subgruppe sowie auch das Gesamtkollektiv 25 I.E./kg KG am ersten Tag und 50 I.E./kg KG am vierten Tag, wobei maximal 80 I.E./kg KG im Abstand von zwei Tagen verabreicht werden konnten.

In der Studie 8HA01EXT erhielten Patienten, die mindestens zwölf Jahre alt waren, entweder eine individualisierte, eine wöchentliche oder eine personalisierte Prophylaxe oder eine episodische Behandlung, entsprechend ihres klinischen und pharmakokinetischen Profils und des Therapieregimes aus der vorangegangenen Studie. Ein Wechsel des Regimes zwischen prophylaktischer und episodischer Behandlung war während der Studie möglich. Patienten, die jünger als zwölf Jahre alt waren, erfuhren entweder eine individualisierte oder personalisierte Prophylaxe. Ein Wechsel zwischen episodischer und prophylaktischer Behandlung war nicht möglich. Die Anfangsdosis basierte auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studie und konnte bis zu einer prophylaktischen Dosis von 80 I.E./kg KG alle zwei Tage erhöht werden.

In den Studien 997HA301 und 8HA02PED wurden die, im Folgenden aufgeführten, patientenrelevanten Endpunkte als primäre bzw. sekundäre Endpunkte erhoben:

- Annualisierte Blutungsepisoden
- *Assessment of Response to Treatment*
- Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden
- Aktivitätsveränderungen des Patienten
- Faktor VIII Aktivität
- *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*
- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Hemmkörperentwicklung.

In der Studie 997HA301 wurden darüber hinaus die Endpunkte:

- Pharmakokinetische Parameter
- Zusätzliche Analyse *Surgery Subgroup*
 - *Investigators' /Surgeons' assessments of subjects' response to surgery*
 - Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten
 - Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten
 - Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* und
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)*

erhoben.

In der Studie 8HA02PED wurden weiterhin die Ergebnisse des:

- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)*

dargestellt.

Die Studie 997HA301 endete, wenn wenigstens 104 Studienteilnehmer 50 Expositionstage erfuhren (inklusive vorliegender Hemmkörper-Tests), etwa 20 Studienteilnehmer der Arme 2 und 3 jeweils wenigstens 28 Wochen (± 2) an der Studie partizipierten, wenigstens zehn große chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden und für wenigstens 13 Studienteilnehmer der *PK Subgroup* ein pharmakokinetisches Profil vorlag.

Die Studie 8HA02PED endete, sofern wenigstens 24 Studienteilnehmer pharmakokinetische Daten lieferten und wenigstens 50 Studienteilnehmer 50 Expositionstage erfuhren (inklusive vorliegender Hemmkörper-Tests).

Die Studie 8HA01EXT wird maximal vier Jahre andauern, muss aber eine Dauer von wenigstens 100 Expositionstagen haben. Eine Interimsanalyse lieferte Ergebnisse zu den Endpunkten:

- Annualisierte Blutungsepisoden
- *Assessment of Response to Treatment*
- Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden
- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Hemmkörperentwicklung.

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika kann von einer begründeten Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

- Bei den zulassungsrelevanten Studien mit Efmoroctocog alfa handelt es sich ausnahmslos um multizentrische Studien, die zusammengenommen das gesamte Patientenkollektiv (Kinder und Erwachsene), welches für die Therapie zugänglich ist, erfassen.
- In der Extensionsstudie (8HA01EXT) wird durch die verlängerte Studiendauer die langfristige Wirksamkeit präsentiert.
- In der Studie 997HA301 werden auch HIV- und HCV-positive Patienten berücksichtigt. In Deutschland betrug der Anteil HIV-positiver Patienten im Zeitraum 2009/2010 8,27 % (92).
- Verschiedene Genotypen, die den Phänotyp der Erkrankung bedingen wurden berücksichtigt.
- Die Studienteilnehmer entstammten unterschiedlichen ethnischen Gruppen.
- Durch die Berücksichtigung verschiedener prophylaktischer Regime und der Behandlung auf Nachfrage bildet die Studie 997HA301 (8HA01EXT) ebenfalls die Versorgungsrealität in Deutschland ab.

Neben den zulassungsrelevanten Studien mit Efmoroctocog alfa konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die Informationen, die methodische Qualität, sowie die Charakteristika der Studienpopulationen der berücksichtigten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurden für jede Studie getrennt beschrieben und kann jeweils dem Report *Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products* entnommen werden (2-9).

Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Tarantino 2004

Die Studie diente dem Nachweis der Bioäquivalenz von ADVATE und Recombinate, sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von ADVATE im Anwendungsgebiet Hämophilie A. Es wurden insbesondere pharmakokinetische Parameter erhoben, wobei zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin Annualisierte Blutungsepisoden und der Verbrauch des Faktor VIII Präparates bestimmt wurden.

Es handelt sich um eine Studie, die aus drei Teilen bestand. Teil 1 und Teil 3 der Studie dienten der Erhebung der pharmakokinetischen Endpunkte, wobei der Teil 2 Wirksamkeit und Sicherheit adressierte. Die Studiendurchführung erfolgte in europäischen Studienzentren. Über den Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften hinaus erfolgte kein Vergleich gegenüber einem aktiven Komparator oder einem Placebopräparat.

In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie A (definiert als < 2 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten behandelt wurden. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben. Das Mindestalter der Patienten war zehn Jahre.

Zwecks der pharmakokinetischen Analyse erhielten die Patienten eine Einzeldosis von 50 ± 5 I.E./kg, sowie nach frühestens 72 Stunden eine zweite Infusion des Präparates. In Teil 2 der Studie erfolgte die prophylaktische Behandlung jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich mit einer Dosis von 25 – 40 I.E./kg für wenigstens 75 Behandlungstage.

Shapiro 2007

Primäres Studienziel war die Prüfung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von ADVATE bei zuvor behandelten Hämophilie A Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A. Annualisierte Blutungsepisoden, unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden im Zusammenhang mit Immunogenität, hämostatischer Wirksamkeit und Sicherheit von ADVATE dargestellt.

Es handelt sich um eine Extensionsstudie der pivotalen Phase III Studie (Tarantino 2004) mit einer Mindeststudiendauer von 75 Behandlungstagen. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber einem aktiven Komparator oder einem Placebopräparat, verglichen wurden verschiedene Therapieregime mit dem Faktor VIII Präparat ADVATE.

In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie A (definiert als < 2 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn die pivotalen Phase III Studie abschlossen. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben.

Die Patienten erhielten vor und nach den 75 Behandlungstagen eine Einzeldosis von 50 ± 5 I.E./kg ADVATE. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten entweder eine Standard-Prophylaxe mit 25 - 40 I.E./kg, drei bis viermal wöchentlich, eine modifizierte Prophylaxe, die durch den Prüfarzt bestimmt wurde oder eine Behandlung auf Nachfrage.

Valentino 2012

Der Vergleich der Wirksamkeit zwei verschiedener prophylaktischer Therapieregime mit ADVATE im Anwendungsgebiet Hämophilie A war das primäre Studienziel. Als sekundäre Ziele wurden der Vergleich der prophylaktischen Regime mit der Behandlung auf Nachfrage, sowie die Evaluation der Immunogenität und Sicherheit des Faktor VIII Präparates definiert. Neben der Erhebung pharmakokinetischer Parameter wurden Blutungsepisoden, Verbrauch des Faktor VIII Präparates, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst.

Es handelt sich um eine Studie, die aus drei Teilen bestand. Im ersten Teil wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften des Faktor VIII Präparates betrachtet. Im Anschluss erfolgte eine, über die Dauer von sechs Monaten andauernde, Behandlung auf Nachfrage. Nach Abschluss dieser Phase wurden die Patienten in einen von zwei Studienarmen randomisiert, in denen sie durch zwei verschiedene prophylaktische Regime therapiert wurden. Die Studiendurchführung erfolgte in 21 europäischen Studienzentren und neun Studienzentren in den USA. In der Studie erfolgte kein Vergleich gegenüber einem aktiven Komparator oder einem Placebopräparat.

In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie A (definiert als < 2 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mindestens zwölf Monate, oder 150 Behandlungstage auf Nachfrage behandelt wurden. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben. Das Alter der Patienten lag zwischen sieben und 65 Jahren.

Zwecks der pharmakokinetischen Analyse erhielten die Patienten eine Einzeldosis von 50 ± 5 I.E./kg, nach einer wenigstens 72 Stunden andauernden *Wash-out* Phase. Die sechsmonatige Behandlung auf Nachfrage schloss sich der pharmakokinetischen Phase der Studie an. Für die Patienten, die danach in den Studienarm randomisiert wurden, in dem eine Standard-Prophylaxe verabreicht wurde, ergab sich ein Behandlungsrhythmus von 20 – 40 I.E./kg alle 48 Stunden. Unter der *PK-tailored* Prophylaxe erhielten die Patienten 20 – 80 I.E./kg alle 72 Stunden. Beide prophylaktischen Regime wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten beibehalten.

Recht 2009

Als Ziel der klinischen Studien wurde die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Moroctocog alfa in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A definiert. Über die Betrachtung pharmakokinetischer Parameter hinaus erfolgte die Beurteilung der Wirksamkeit durch die Erfassung von Blutungsepisoden, des Verbrauches des Präparates, sowie einer patientenindividuellen Bewertung der Wirksamkeit. Zur Erhebung sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst.

Die durchgeführte Studie untergliederte sich in zwei Teile. Diente der erste Teil dem pharmakokinetischen Vergleich von Moroctocog alfa und ADVATE (Studie 1) bzw. ReFacto (Studie 2) und war doppelt verblindet, so hatte der zweite Studienteil ein offenes Design und erfasste Wirksamkeit und Sicherheit eines prophylaktischen Therapieregimes. Über den Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften hinaus erfolgte kein Vergleich gegenüber einem aktiven Komparator oder einem Placebopräparat.

In die Studie wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie A (definiert als < 2 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mindestens 150 Behandlungstage (Studie 1) bzw. 250 Behandlungstage (Studie 2) mit einem Faktor VIII Präparat nachweisen konnten. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben. Das Alter der Patienten lag bei wenigstens zwölf (Studie 1) bzw. sechs Jahren (Studie 2).

Zwecks der pharmakokinetischen Analyse erhielten die Patienten je eine Einzeldosis von 50 I.E./kg, gefolgt von einer wenigstens 72 Stunden andauernden *Wash-out* Phase. Eine zweite Dosis des jeweils zu vergleichenden Präparates folgte. In der Studie 1 schloss sich ein prophylaktisches Regime mit 30 ± 5 I.E./kg dreimal wöchentlich über sechs Monate an. In der Studie 2 wurden die Behandlungsschemata der Patienten durch den Prüfarzt bestimmt.

Für den indirekten Vergleich wurde lediglich die Studie 1 berücksichtigt, da diese durch die Konzeption des prophylaktischen Regimes mit der Studie 997HA301 vergleichbar ist.

Lentz 2013

Als Studienziel wurden der Nachweis der Wirksamkeit, sowie der Nachweis der Sicherheit von Turoctocog alfa definiert. Als primärer Sicherheitsendpunkt galt dabei die Entwicklung von Hemmkörpern gegen das rekombinante Präparat. Weiterhin wurden pharmakokinetische Parameter, unerwünschte und schwerwiegende Ereignisse, sowie Blutungsepisoden und der Verbrauch des Faktor VIII Präparates bestimmt. Außerdem wurde die Wirksamkeit ebenfalls über einen patientenindividuellen Fragebogen bewertet.

Die multizentrische Studie wurde in 15 Ländern durchgeführt und untersuchte die prophylaktische Therapie mit dem rekombinanten Faktor VIII Präparat Turoctocog alfa. Es handelt sich um eine einarmige Studie, es erfolgte kein Vergleich gegenüber einem aktiven Komparator oder einem Placebopräparat.

In die Studie wurden Patienten mit schwerer Hämophilie A (definiert als < 1 I.E./dL endogener Faktor VIII) eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mindestens 150 Behandlungstage aufweisen konnten. Die Patienten durften bei Studieneinschluss keine messbare Hemmkörperentwicklung aufweisen oder in der Vergangenheit aufgewiesen haben. Das Alter der Patienten lag zwischen zwölf und 65 Jahren.

Zur Durchführung der pharmakokinetischen Analyse erhielten die Patienten einmalig 50 I.E./kg. Das prophylaktische Regime sah im weiteren Verlauf der Studie eine Behandlung mit 20 – 40 I.E./kg oder 20 – 50 I.E./kg dreimal wöchentlich vor.

Tiede 2013

Durch den Vergleich der zwei Studien GENA-01 und GENA-08 erfolgte die Gegenüberstellung von Ergebnissen Annualisierter Blutungsepisoden, sowie zum Verbrauch des Faktor VIII Präparates (Simoctocog alfa) bei einer Behandlung auf Nachfrage und einer prophylaktischen Therapie.

In den prospektiven multizentrischen Studien wurden jeweils Patienten mit Hämophilie A über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. In der Studie GENA-01 erfolgte die Behandlung mit einer Dosierung von 20 – 60 I.E./kg für wenigstens 50 Behandlungstage, wohingegen in der Studie GENA-08 die prophylaktische Behandlung mit 30 – 40 I.E./kg an jeden zweiten Tag erfolgte.

Für den indirekten Vergleich wurde lediglich die Studie GENA-08 berücksichtigt, da diese durch die Anwendung eines prophylaktischen Regimes mit der Studie 997HA301 vergleichbar ist.

Pollmann 2007

Im Zuge der *postmarketing surveillance study* wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von ReFacto anhand verschiedener Endpunkte betrachtet. Neben dem Auftreten von Blutungen, sowie dem Verbrauch des Faktor VIII Präparates wurden unerwünschte Ereignisse, sowie Einschätzungen der Patienten selbst erfasst.

Die, in 35 deutschen und 3 österreichischen Studienzentren, durchgeführte Studie diente der Untersuchung von ReFacto nach dessen Inverkehrbringen. In der Studie erfolgte aus diesem Grund kein Vergleich gegenüber einem Vergleichspräparat.

In die Studie wurden männliche Hämophilie A Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn mit ReFacto behandelt wurden, oder für die eine entsprechende Behandlung geplant wurde.

Obwohl die Studie auch nicht vorbehandelte Patienten einschloss (sog. *previously untreated patients*) werden die Ergebnisse für diese und die vorbehandelten Patienten separat berichtet.

Die Studie schloss sowohl Patienten ein, die auf Nachfrage behandelt wurden, als auch solche die ein prophylaktisches Regime erfuhren. Die Ergebnisse der prophylaktisch therapierten Patienten eignen sich für den durchgeführten indirekten Vergleich.

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika kann auch hier von einer begründeten Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	nein	nein	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	nein	nein	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	nein	nein	ja	ja	- *

*: Ist nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, um nicht randomisierte Studien handelt.

Quelle: Studienprotokoll (93-95), Studienbericht (17-19) und Statistischer Analyseplan (96-98) der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt, dies trifft auch für die, zur Bewertung herangezogenen, Studien zu.

Neben dem Studiendesign ist allerdings von keinen weiteren Aspekten auszugehen, die die Ergebnisse verzerren.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Sets* (FAS) bzw. des *Safety Sets* (SAS).

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Das Studienprotokoll und der Studienbericht stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse der Endpunkte überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse der Endpunkte in den Studienprotokollen, Studienberichten und statistischen Analyseplänen sind transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT wurde exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten.

Neben den zulassungsrelevanten Studien mit Efmoroctocog alfa konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt, dies trifft auch für die, zur Bewertung herangezogenen, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche zu.

Die methodische Qualität, sowie die Validität und die Einschätzung von Verzerrungsaspekten der selektierten Studien der für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 eingeschlossenen Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates kann dem Report *Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products* entnommen werden (2-9). Ferner kann die Einschätzung von Verzerrungsaspekten nicht final beurteilt werden, da es sich um Studien Dritter handelt und lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können.

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Tarantino 2004	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *
Shapiro 2007	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *
Valentino 2012	- *	nein	nein	nein	ja	ja	- *
Recht 2009	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *
Lentz 2013	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *
Tiede 2013	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *
Pollmann 2007	- *	nein	nein	nein	ja	nein	- *

*: Ist nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien um nicht randomisierte Studien handelt.
Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt, dies trifft auch für die, zur Bewertung herangezogenen, Studien zu.

Neben dem Studiendesign ist außerdem von weiteren Aspekten auszugehen, die die Ergebnisse verzerren. Eine Ausnahme bildet hier nur die Studie Valentino 2012.

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde in den Studien Valentino 2012 und Recht 2009 adäquat umgesetzt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für alle eingeschlossenen Studien ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Es wurde weder die Darstellung eines definierten Endpunktes unterlassen, noch erfolgte sie in einer von der Planung abweichenden Weise.

- Sonstige Aspekte

Die methodische Beschreibung von Erhebung und Analyse der Endpunkte ist den Publikationen, bei denen es sich ausnahmslos um Studien Dritter handelt, nicht ausreichend genau zu entnehmen. Die einzige Ausnahme bildet hier die Studie Valentino 2012.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Morbidität	
	Annualisierte Blutungsepisoden	wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch
Mahlangu et al.	ja	ja
Tarantino et al.	ja	ja
Shapiro et al.	ja	ja
Valentino et al.	ja	ja
Recht et al.	ja	ja
Lentz et al.	ja	ja
Tiede et al.	ja	ja
Pollmann et al.	ja	ja

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens beruht auf den, in dieser Tabelle, dargestellten patientenrelevanten Endpunkten. Aus Übersichtlichkeits- und Transparenzgründen werden nachfolgend jedoch Ergebnisse weiterer patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die in den pivotalen Studien von Efmorocog alfa erhoben wurden.

4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Annualisierte Blutungsepisoden</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden • Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn • Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung • Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung <p>Datenanalyse: $\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25$ je Patient</p>
8HA02PED	<p><u>Annualisierte Blutungsepisoden</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden • Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach

Studie	Operationalisierung
	Therapieregime vor Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung • Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung Datenanalyse: $\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25$ je Patient
8HA01EXT	<u>Annualisierte Blutungsepisoden</u> Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden Datenanalyse: $\frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\text{Absolute Anzahl an Tagen in der Wirksamkeitsperiode}} \times 365,25$ je Patient

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, um nicht-randomisierte Studien handelt.
 Quelle: Studienprotokoll (93-95), Studienbericht (17-19) und Statistischer Analyseplan (96-98) der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Annualisierte Blutungsepisoden wurden in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT transparent im Studienbericht beschrieben (17-19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 17-19, 64-68, 93-106) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Annualisierte Blutungsepisoden überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Annualisierte Blutungsepisoden im Studienbericht der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT ist exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Die Daten sind zwischen Studienprotokoll und Studienbericht konsistent.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Tarantino 2004	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Shapiro 2007	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Valentino 2012	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Recht 2009	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Lentz 2013	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Tiede 2013	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.
Pollmann 2007	Die Erhebung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten bzw. durch den behandelnden Arzt. Die Blutungsepisoden wurden dokumentiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Tarantino 2004	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Shapiro 2007	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Valentino 2012	- *	nein	ja	ja	ja	- *
Recht 2009	- *	nein	ja	ja	nein	- *
Lentz 2013	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Tiede 2013	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Pollmann 2007	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien um nicht-randomisierte Studien handelt.						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007 (3-9)						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde in den Studien Valentino 2012 und Recht 2009 adäquat umgesetzt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für alle eingeschlossenen Studien ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Es wurde weder die Darstellung des Endpunktes unterlassen, noch erfolgte sie in einer von der Planung abweichenden Weise.

- Sonstige Aspekte

Die methodische Beschreibung von Erhebung und Analyse des Endpunktes ist den Publikationen, bei denen es sich ausnahmslos um Studien Dritter handelt, nicht ausreichend genau zu entnehmen. Die einzige Ausnahme bildet hier die Studie Valentino 2012.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch – weitere Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Tarantino 2004	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.
Shapiro 2007	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.
Valentino 2012	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.
Recht 2009	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.
Lentz 2013	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.
Tiede 2013	Es wurde der monatliche Faktor VIII Verbrauch erfasst.
Pollmann 2007	Zur Kalkulation des wöchentlichen Faktor VIII Verbrauches wurden die Anzahl der Injektionen und die Dosierung des Faktor VIII Präparates erfasst.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch in weiteren Untersuchungen (Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Tarantino 2004	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Shapiro 2007	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Valentino 2012	- *	nein	ja	ja	ja	- *
Recht 2009	- *	nein	ja	ja	nein	- *
Lentz 2013	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Tiede 2013	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
Pollmann 2007	- *	nein	unklar	ja	nein	- *
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien um nicht-randomisierte Studien handelt.						
Quelle: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 und Pollmann 2007						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
(3-9)						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde in den Studien Valentino 2012 und Recht 2009 adäquat umgesetzt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für alle eingeschlossenen Studien ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Es wurde weder die Darstellung des Endpunktes unterlassen, noch erfolgte sie in einer von der Planung abweichenden Weise.

- Sonstige Aspekte

Die methodische Beschreibung von Erhebung und Analyse des Endpunktes ist den Publikationen, bei denen es sich ausnahmslos um Studien Dritter handelt, nicht ausreichend genau zu entnehmen. Die einzige Ausnahme bildet hier die Studie Valentino 2012.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	2,9 (3,9)	8,8 (13,7)	37,2 (20,2)	8,6 (15,2)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	2,3 (3,0)	3,0 (5,0)	2,6 (4,1)	
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
N	108	27	17	14
MW (SD)	2,1 (3,1)	3,7 (5,1)	5,1 (6,8)	21,9 (18,5)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
N	29	0	1	0
MW (SD)	1,5 (3,1)	0	6,6	0
<i>Full Analysis Set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 18; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 17; Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 10, 11				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		vor Studienbeginn (Baseline)	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei Prophylaxe vor Studienbeginn				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	85	12,6 (18,5)	3,5 (4,3)	-9,1 (17,4)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	85	12,6 (18,5)	3,5 (4,3)	-9,1 (17,4)
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) vor Studienbeginn				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	31	33,9 (24,9)	1,4 (2,1)	-32,5 (24,1)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	23	30,7 (13,4)	8,8 (13,7)	-21,9 (19,2)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	23	29,8 (21,2)	37,2 (20,2)	7,5 (25,2)
Gesamt, N = 164	77	31,7 (20,7)	14,3 (20,3)	-17,4 (28,4)
8HA02PED				
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei Prophylaxe vor Studienbeginn				
< 6 Jahre, N = 35	32	2,2 (2,2)	2,0 (2,8)	-0,2 (3,2)
6 bis < 12 Jahre, N = 34	30	6,0 (8,2)	3,3 (5,3)	-2,6 (9,7)
Gesamt, N = 69	62	4,0 (6,2)	2,6 (4,2)	-1,4 (7,2)
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) vor Studienbeginn				
< 6 Jahre, N = 35	3	12,0 (3,5)	5,5 (3,9)	-6,5 (0,8)
6 bis < 12 Jahre, N = 34	4	14,3 (3,6)	0,5 (1,0)	-13,7 (2,7)
Gesamt, N = 69	7	13,3 (3,5)	2,6 (3,5)	-10,6 (4,3)
<i>Full Analysis Set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 91; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 67				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
Endpunkt Annualisierte spontane Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	1,7 (3,0)	5,2 (9,0)	26,2 (17,8)	5,7 (11,5)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	1,0 (2,0)	1,3 (3,9)	1,2 (3,1)	
Endpunkt Annualisierte traumatische Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	1,2 (2,0)	3,6 (6,7)	10,8 (13,0)	2,9 (6,6)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	1,3 (2,0)	1,7 (2,2)	1,5 (2,1)	
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) mit unbekannter Ursache				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	0,0 (0,3)	0,0 (0,0)	0,2 (0,6)	0,1 (0,3)

Studienarm			
8HA02PED			
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
N	-	-	-
MW (SD)	-	-	-
<i>Full Analysis Set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 95; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 70			
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
Endpunkt Annualisierte Gelenk-Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	2,1 (3,4)	6,2 (11,5)	29,5 (19,0)	6,6 (12,8)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	1,0 (1,9)	1,6 (3,3)	1,3 (2,7)	
Endpunkt Annualisierte Muskel-Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	0,5 (1,1)	2,0 (4,8)	7,1 (7,2)	1,6 (4,0)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	0,5 (1,2)	0,6 (1,3)	0,5 (1,2)	

Studienarm				
Endpunkt Annualisierte innenliegende Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	0,0 (0,3)	0,2 (0,5)	0,6 (1,7)	0,1 (0,7)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	0,4 (1,1)	0,1 (0,5)	0,3 (0,9)	
Endpunkt Annualisierte Blutungsepisoden in weichem Gewebe (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	0,3 (1,0)	0,8 (2,3)	2,0 (3,5)	0,6 (1,8)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	-	-	-	
MW (SD)	-	-	-	
Endpunkt Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsepisoden (je Patient)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
N	117	23	23	163
MW (SD)	0,2 (0,6)	0,6 (1,4)	0,6 (1,4)	0,3 (0,9)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
N	35	34	69	
MW (SD)	0,4 (0,8)	0,9 (1,7)	0,6 (1,4)	

Studienarm
<i>Full Analysis Set</i> Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 96; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 71 MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung

Annualisierte Blutungsepisoden

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden die Annualisierten Blutungsepisoden insgesamt (N = 164) mit einem Mittelwert von 8,6 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten mit einem Mittelwert von 2,9 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 24). Diese durchlebten im Mittel 8,8 Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 37,2 Annualisierten Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-59).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden die Annualisierten Blutungsepisoden insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 2,6 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 2,3 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 3,0 Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-59).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen und durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 108) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 2,1 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 27). Diese durchlebten im Mittel 3,7 Blutungsepisoden in einem Jahr. Ferner durchlebten jene weniger Annualisierte Blutungsepisoden als Patienten, die durch personalisierte Prophylaxe therapiert wurden (N = 17). Der Mittelwert für diesen Studienarm bezifferte sich auf 5,1 Annualisierte Blutungsepisoden. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 14), mit einem Mittelwert von 21,9 Annualisierten Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-59).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden die Annualisierten Blutungsepisoden bei Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen und durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 29) behandelt wurden, mit einem Mittelwert von 1,5 Annualisierten Blutungsepisoden bestimmt. Damit durchlebten diese Patienten weniger Episoden als die Patienten unter personalisierter Prophylaxe (N = 1), die 6,6 Blutungsepisoden in einem Jahr erlitten. Kein Patient, der vormals an der 8HA02PED Studie teilnahm, erhielt eine wöchentliche Prophylaxe oder eine episodische Dosierung (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien)

Studie	Prophylaxe	Anzahl der Patienten	Alter (Jahre)	Mittlere Zeit unter Prophylaxe (Wochen)	Annualisierte Blutungsepisoden	
					Median	MW ± SD*
Mahlangu et al.	1,4 - 2,4 mal wöchentlich, 25-65 I.E./kg KG	117	29 (12 - 65)	34,2	1,6	2,9 ± 3,9
Tarantino et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 25 - 40 I.E./kg KG	107	18 (10 - 65)	n. b.	n. b.	6,3 ± 8,5
Shapiro et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 25 - 40 I.E./kg KG	54	n. b.	n. b.	n. b.	6,0 ± 7,5
Valentino et al.	2,3 mal wöchentlich, 20 - 80 I.E./kg KG	34	24,5 (7 - 59)	51,7	2,0	4,3 ± 5,1**
Valentino et al.	3,5 mal wöchentlich, 20 - 40 I.E./kg KG	32	31,5 (10 - 55)	49,1	1,0	3,3 ± 5,8**
Recht et al.	3 mal wöchentlich, 30 - 45 I.E./kg KG	94	24 (12 - 60)	24,6	1,9	3,9 ± 6,5
Lentz et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 20 - 50 I.E./kg KG	150	28	24	3,7	6,5 ± 8,3***
Tiede et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 30 - 40 I.E./kg KG	32	37,3 (18 - 65)	n. b.	0,9	2,3 ± 3,7
Pollmann et al.	≥ 2 mal wöchentlich für ≥ 70 % der Wochen eines Jahres	81	26,3	n. b.	4,4	6,4 ± 7,1

*: Standardabweichungen (SD) der Annualisierten Blutungsepisoden für Tarantino et al. und Shapiro et al. wurden nicht berichtet und wurden nachträglich berechnet.
**: untransformierte Annualisierte Blutungsepisoden
***: basierend auf dem 95 %-Konfidenzintervall
I.E.: Internationale Einheit(en), KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, MW: Mittelwert, n. b.: nicht berichtet, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsepisoden (Unterschied) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien)

Vergleichsstudie	rFVIIIFc individualisierte Prophylaxe	
	Unterschied der Annualisierten Blutungsepisoden*	p-Wert**
Tarantino et al.	-3,39	< 0,001
Shapiro et al.	-3,09	0,005
Valentino et al. 2,3 mal wöchentlich	-1,38	0,149
Valentino et al. 3,5 mal wöchentlich	-0,36	0,740
Recht et al.	-0,99	0,195
Lentz et al.	-3,59	< 0,001
Tiede et al.	0,61	0,416
Pollmann et al.	-3,49	< 0,001
Studien gepoolt ($I^2 = 79,5\%$, $p < 0,001$)***	-1,95	0,007
<u>Sensitivitätsanalyse</u>	-1,87	< 0,001
Studien gepoolt (<i>fixed effects model</i>)		
* : Negativer Wert bedeutet eine niedrigere Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden in der Publikation von Mahlangu et al.		
** : <i>Student's t-test</i> zum Vergleich der Einzelstudien; z-test für die gepoolte Analyse		
*** : <i>Random effects model</i>		

Tabelle 4-65: Ergebnisse wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch (Unterschied) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich zu weiteren Studien)

Vergleichsstudie	Anzahl der Patienten	individualisierte Prophylaxe*		
		Differenz des wöchentlichen Verbrauches**		
	N	I.E./kg KG	%***	p-Wert
Tarantino et al.	107	29,6 [#]	38 %	n. a.
Shapiro et al.	54	n. b.	n. b.	n. a.
Valentino et al. 2,3 mal wöchentlich	34	18,9 ^{##}	23 %	n. a.
Valentino et al. 3,5 mal wöchentlich	32	29,8 ^{##}	37 %	n. a.
Recht et al.	94	12,7 [#]	16 %	n. a.
Lentz et al.	150	-14,3 ^{###}	-17 %	< 0,001
Tiede et al.	32	21,8 ^{###}	26 %	< 0,001
Pollmann et al.	81	15,5 ^{##}	18 %	0,137

*: Der mittlere/mediane wöchentliche Faktor VIII Verbrauch für prophylaktische Injektionen lag bei 85,4/77,9 I.E./kg KG und der mittlere/mediane wöchentliche Faktor VIII Verbrauch für Injektionen und Injektionen um Blutungen zu behandeln lag bei 88,8/80,7 I.E./kg KG (vgl. Mahlangu et. al).

** : Ein positiver Wert bedeutet einen geringeren Verbrauch in der Publikation von Mahlangu et al.. Für den Vergleich wurden Mittelwerte (Lentz et al., Tiede et al. und Pollmann et al.), sowie Mediane (Tarantino et al., Valentino et al. und Recht et al.) herangezogen.

***: Prozentangaben basierend auf dem wöchentlichen Verbrauch

#: Basierend auf der berichteten Dosis je Injektion und verordneten Anzahl wöchentlicher Injektionen

##: Der Faktor VIII Verbrauch beinhaltet auch den Verbrauch um Blutungen zu behandeln. Für Mahlangu, et al. erfolgte die Berechnung basierend auf dem Annualisierten Verbrauch.

###: Die Standardabweichungen wurden aus der Abweichung zum mittleren berichteten Verbrauch aus Mahlangu et al. berechnet.

I.E.: Internationale Einheit(en), KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, n. a.: nicht anwendbar, n. b.: nicht berichtet

Indirekter Vergleich

In der Studie 997HA301 (1) betrug die mittlere Annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden 2,91. Für die Vergleichsstudien variierte dieser Wert von 2,30 (Tiede et al.) bis 6,50 (Lentz et al.) (Tabelle 4-63).

Als gepoolter mittlerer Wert ergaben sich 4,86 Annualisierte Blutungsepisoden in den Vergleichsstudien (Tabelle 4-64).

Die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden der Studie 997HA301 (1) war entweder vergleichbar oder statistisch signifikant niedriger als in den Vergleichsstudien (Tabelle 4-64).

Im Vergleich zur gepoolten Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden war die Anzahl in der Studie 997HA301 statistisch signifikant niedriger.

Verglichen mit der Studie 997HA301 (1) lag der Verbrauch der Studie Tiede et al. statistisch signifikant höher, wie auch in der Studie Pollmann et al., wobei dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war. Die Lentz et al. Studie hingegen zeigte einen statistisch signifikant geringeren Verbrauch (Tabelle 4-65).

Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapie-regime vor Studienbeginn

Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei Prophylaxe vor Studienbeginn

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden die Annualisierten Blutungsepisoden bei Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt wurden (N = 85), mit einem Mittelwert von 12,6 Blutungsepisoden vor Studienbeginn errechnet. Innerhalb der Studie durchlebten diese Patienten, unter Therapie durch individualisierte Prophylaxe, im Mittel 3,5 Blutungsepisoden in einem Jahr. Es ergab sich folglich eine Reduktion um durchschnittlich 9,1 Episoden innerhalb eines Jahres (Tabelle 4-60).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden die Annualisierten Blutungsepisoden bei Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt wurden (N = 62), mit einem Mittelwert von 4,0 Blutungsepisoden vor Studienbeginn errechnet. Während der Studie nahm die Anzahl an Blutungsepisoden durchschnittlich um 1,4 Episoden ab, wobei sich im Mittel 2,6 Blutungsepisoden ergaben. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, durchlebten vor Studienbeginn durchschnittlich 2,2 Blutungsepisoden pro Jahr, wohingegen Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, im Durchschnitt 6,0 Annualisierte Blutungsepisoden erfuhren. Innerhalb der Studie nahm die Anzahl der Episoden für Patienten unter 6 Jahren durchschnittlich um 0,2 auf 2,0 bzw. für die Patienten mit einem Alter zwischen 6 und 12 Jahren um 2,6 auf 3,3 Blutungsepisoden pro Jahr ab (Tabelle 4-60).

Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) vor Studienbeginn

997HA301

In der Studie 997HA301 konnte für Patienten, die vor Studienbeginn episodisch (auf Nachfrage) behandelt wurden, eine Reduktion der Annualisierten Blutungsepisoden, von insgesamt 31,7 Episoden vor Studienbeginn, auf 14,3 Blutungsepisoden innerhalb der Studie beobachtet werden. Die Veränderung betrug damit im Mittel -17,4 Annualisierte Blutungsepisoden.

Bei Betrachtung der einzelnen Studienarme fällt auf, dass Patienten, die durch individualisierte Prophylaxe behandelt wurden (N = 31), im Mittel 32,5 Blutungsepisoden weniger erlebten als vor Studienbeginn. Patienten, die wöchentlich prophylaktisch therapiert wurden (N = 23), erfuhren hingegen eine Reduktion um durchschnittlich 21,9 Episoden und Patienten, die episodisch behandelt wurden (N = 23), erlebten sogar durchschnittlich 7,5 Blutungsepisoden mehr pro Jahr (Tabelle 4-60).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED konnte für Patienten, die vor Studienbeginn episodisch (auf Nachfrage) behandelt wurden, eine Reduktion der Annualisierten Blutungsepisoden, von insgesamt 13,3 Episoden vor Studienbeginn, auf 2,6 Blutungsepisoden innerhalb der Studie beobachtet werden. Die Veränderung betrug damit im Mittel -10,6 Annualisierte Blutungsepisoden.

Bei Betrachtung der einzelnen Studienarme fällt auf, dass Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 3), im Mittel 6,5 Blutungsepisoden weniger erlebten als vor Studienbeginn. Diese Patienten durchlebten durchschnittlich 5,5 Episoden. Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 4), erfuhren hingegen eine Reduktion um durchschnittlich 13,7 Episoden. So traten im Mittel 0,5 Blutungsepisoden auf (Tabelle 4-60).

Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung

Annualisierte spontane Blutungsepisoden (je Patient)

997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von spontanen Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 5,7 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten mit einem Mittelwert von 1,7 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23). Diese durchlebten im Mittel 5,2 Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 26,2 Annualisierten Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-61).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von spontanen Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 1,2 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 1,0 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 1,3 Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-61).

Annualisierte traumatische Blutungsepisoden (je Patient)

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden die Annualisierten Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 2,9 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 1,2 Annualisierten traumatischen Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23). Diese durchlebten im Mittel 3,6 traumatische Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 10,8 Annualisierten traumatischen Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-61).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden die Annualisierten Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 1,5 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 1,3 Annualisierten traumatischen Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 1,7 traumatische Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-61).

Annualisierte Blutungsepisoden (je Patient) mit unbekannter Ursache

997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von Blutungsepisoden mit unbekannter Ursache je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 0,1 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) oder wöchentliche Prophylaxe (N = 24) behandelt wurden, erlitten keine Annualisierten Blutungsepisoden unbekannter Ursache. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 0,2 Annualisierten Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden mit unbekannter Ursache (Tabelle 4-61).

Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung

Annualisierte Gelenk-Blutungsepisoden (je Patient)

997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von Gelenk-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 6,6 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 2,1 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23). Diese durchlebten im Mittel 6,2 Gelenk-Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 29,5 Annualisierten Gelenk-Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-62).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von Gelenk-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 1,3 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 1,0 Annualisierten Gelenk-Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 1,6 Gelenk-Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-62).

Annualisierte Muskel-Blutungsepisoden (je Patient)

997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von Muskel-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 1,6 Muskel-Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 0,5 Annualisierten Muskel-Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23). Diese durchlebten im Mittel 2,0 Muskel-Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 7,1 Annualisierten Muskel-Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-62).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von Muskel-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 0,5 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 0,5 Annualisierten Muskel-Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 0,6 Muskel-Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-62).

Annualisierte innenliegende Blutungsepisoden (je Patient)997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von innenliegenden Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 0,1 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten keine Annualisierten innenliegenden Blutungsepisoden. Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23) durchlebten im Mittel 0,2 innenliegende Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 0,6 Annualisierten Blutungsepisoden, zur vergleichsweise größten Anzahl von innenliegenden Blutungsepisoden (Tabelle 4-62).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von innenliegenden Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 0,3 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 0,4 Annualisierten innenliegenden Blutungsepisoden, mehr Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 0,1 innenliegende Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-62).

Annualisierte Blutungsepisoden in weichem Gewebe (je Patient)997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von Blutungsepisoden in weichem Gewebe je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 0,6 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 0,3 Annualisierten Blutungsepisoden, in weichem Gewebe weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23). Diese durchlebten im Mittel 0,8 Blutungsepisoden in einem Jahr. Die episodische Dosierung (auf Nachfrage) führte bei den behandelten Patienten (N = 23), mit einem Mittelwert von 2,0 Annualisierten Blutungsepisoden in weichem Gewebe, zur vergleichsweise größten Anzahl von Blutungsepisoden (Tabelle 4-62).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von Blutungsepisoden in weichem Gewebe nicht erhoben.

Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsepisoden (je Patient)997HA301

In der Studie 997HA301 wurde die jährliche Anzahl von Haut/Mukosa-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 163) mit einem Mittelwert von 0,3 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe (N = 117) behandelt wurden, erlitten, mit einem Mittelwert von 0,2 Annualisierten Blutungsepisoden, weniger Episoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23), die im Mittel 0,6 Haut/Mukosa-Blutungsepisoden in einem Jahr durchlebten. Die durch eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) behandelten Patienten (N = 23) waren ebenfalls von durchschnittlich 0,6 Annualisierten Haut/Mukosa-Blutungsepisoden betroffen (Tabelle 4-62).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde die jährliche Anzahl von Haut/Mukosa-Blutungsepisoden je Patient insgesamt (N = 69) mit einem Mittelwert von 0,6 Blutungsepisoden errechnet. Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren (N = 35), erlitten, mit einem Mittelwert von 0,4 Annualisierten Haut/Mukosa-Blutungsepisoden, mehr Episoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 34). Diese durchlebten im Mittel 0,9 Haut/Mukosa-Blutungsepisoden in einem Jahr (Tabelle 4-62).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Assessment of Response to Treatment – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von *Assessment of Response to Treatment* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Subjects' Assessment of Response to Treatment</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <p>Datenanalyse: Berechnung der Anzahl an Injektionen/ersten Injektionen. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Injektionen/ersten Injektionen.</p> <p><u>Investigators'/Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment</u></p> <p>Erhebung: durch den Prüfarzt anhand einer vier-Punkte Skala an jeder Visite.</p> <p>Datenanalyse: Berechnung der Anzahl an Injektionen/ersten Injektionen. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Injektionen/ersten Injektionen.</p>
8HA02PED	<p><u>Subjects' Assessment of Response to Treatment</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <p>Datenanalyse: Berechnung der Anzahl an Injektionen/ersten Injektionen. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Injektionen/ersten Injektionen.</p> <p><u>Investigators'/Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment</u></p> <p>Erhebung: durch den Prüfarzt anhand einer vier-Punkte Skala an jeder Visite.</p> <p>Datenanalyse: Berechnung der Anzahl an Injektionen/ersten Injektionen. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Injektionen/ersten Injektionen.</p>
8HA01EXT	<p><u>Subjects' Assessment of Response to Treatment</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <p>Datenanalyse: Berechnung der Anzahl an Injektionen/ersten Injektionen. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Injektionen/ersten Injektionen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Assessment of Response to Treatment* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, um nicht randomisierte Studien handelt.
Quelle: Studienprotokoll (93-95), Studienbericht (17-19) und Statistischer Analyseplan (96-98) der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Assessment of Response to Treatment* erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes *Assessment of Response to Treatment* wurden in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT transparent im Studienbericht beschrieben (17-19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 17-19, 64-68, 93-106) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes *Assessment of Response to Treatment* überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes *Assessment of Response to Treatment* im Studienbericht der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT ist exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Die Daten sind zwischen Studienprotokoll und Studienbericht konsistent.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *Subjects' Assessment of Response to Treatment* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
n (%)				
Endpunkt <i>Subjects' Assessment of Response to Treatment</i>				
Bezogen auf Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
exzellent oder gut	189 (78,8)	70 (64,8)	408 (79,7)	667 (77,6)
exzellent	75 (31,3)	17 (15,7)	150 (29,3)	242 (28,1)
gut	114 (47,5)	53 (49,1)	258 (50,4)	425 (49,4)
moderat	48 (20,0)	37 (34,3)	102 (19,9)	187 (21,7)
keine Antwort	3 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,4)	6 (0,7)
8HA02PED*				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
exzellent oder gut	41 (82,0)	52 (83,9)	93 (83,0)	
exzellent	27 (54,0)	28 (45,2)	55 (49,1)	
gut	14 (28,0)	24 (38,7)	38 (33,9)	
moderat	4 (8,0)	5 (8,1)	9 (8,0)	
keine Antwort	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (1,8)	
Antwort nicht angegeben	5 (10,0)	3 (4,8)	8 (7,1)	
8HA01EXT*				
Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
exzellent oder gut	276 (74,0)	118 (78,1)	113 (76,4)	251 (90,3)
exzellent	116 (31,1)	44 (29,1)	46 (31,1)	89 (32,0)
gut	160 (42,9)	74 (49,0)	67 (45,3)	162 (58,3)
moderat	83 (22,3)	30 (19,9)	20 (13,5)	23 (8,3)
keine Antwort	4 (1,1)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (1,1)
Antwort nicht angegeben	8 (2,1)	3 (2,0)	10 (6,8)	1 (0,4)

Studienarm				
n (%)				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
exzellente oder gute	22 (84,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
exzellente	13 (50,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
gut	9 (34,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
moderat	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
keine Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antwort nicht angegeben	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bezogen auf die erste Injektionen zur Behandlung einer Blutungsperiode				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
exzellente oder gute	161 (79,7)	57 (64,0)	364 (80,2)	582 (78,1)
exzellente	68 (33,7)	16 (18,0)	140 (30,8)	224 (30,1)
gut	93 (46,0)	41 (46,1)	224 (49,3)	358 (48,1)
moderat	38 (18,8)	31 (34,8)	89 (19,6)	158 (21,2)
keine Antwort	3 (1,5)	1 (1,1)	1 (0,2)	5 (0,7)
8HA02PED*				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
exzellente oder gute	32 (84,2)	43 (89,6)	75 (87,2)	
exzellente	23 (60,5)	22 (45,8)	45 (52,3)	
gut	9 (23,7)	21 (43,8)	30 (34,9)	
moderat	3 (7,9)	1 (2,1)	4 (4,7)	
keine Antwort	0 (0,0)	2 (4,2)	2 (2,3)	
Antwort nicht angegeben	3 (7,9)	2 (4,2)	5 (5,8)	

Studienarm				
n (%)				
8HA01EXT*				
Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
exzellent oder gut	228 (75,7)	114 (79,7)	99 (81,1)	237 (90,5)
exzellent	102 (33,9)	43 (30,1)	43 (35,2)	82 (31,3)
gut	126 (41,9)	71 (49,7)	56 (45,9)	155 (59,2)
moderat	63 (20,9)	27 (18,9)	12 (9,8)	21 (8,0)
keine Antwort	3 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	3 (1,1)
Antwort nicht angegeben	5 (1,7)	2 (1,4)	9 (7,4)	1 (0,4)
Studienteilnehmer, die vormals an der 8HA02PED Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
exzellent oder gut	19 (90,5)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
exzellent	10 (47,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
gut	9 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
moderat	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
keine Antwort	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antwort nicht angegeben	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Full Analysis Set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 21; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 20; Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 12, 13				
*: Die aufgeführte Anzahl an Injektionen ist bezogen auf alle Injektionen.				
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Injektionen				

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *Investigators' /Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienarm			
	n (%)			
Endpunkt <i>Investigators' /Physicians' Global Assessment of Subjects' Response to Treatment</i>				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Woche 28				
exzellent	55 (72,4)	3 (50,0)	5 (62,5)	63 (70,0)
effektiv	21 (27,6)	3 (50,0)	3 (37,5)	27 (30,0)
teilweise effektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ineffektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 52				
exzellent	9 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (75,0)
effektiv	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (25,0)
teilweise effektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ineffektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
Woche 26				
exzellent	26 (96,3)	31 (93,9)	57 (95,0)	
effektiv	1 (3,7)	2 (6,1)	3 (5,0)	
teilweise effektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ineffektiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
keine	-	-	-	
<i>Full Analysis Set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 116; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 82				
N:Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten				

Subjects' Assessment of Response to Treatment

Bezogen auf Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden insgesamt 667 Injektionen (77,6 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur 187 Injektionen (21,7 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 6 Injektionen (0,7 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden insgesamt 93 Injektionen (83,0 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur 9 Injektionen (8,0 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 2 Injektionen (1,8 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden insgesamt 276 Injektionen (74,0 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur 83 Injektionen (22,3 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 4 Injektionen (1,1 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine wöchentliche Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 118 Injektionen (78,1 %) als exzellent oder gut. Nur 30 Injektionen (19,9 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Die Patienten gaben bei keiner Injektion an, dass kein Behandlungseffekt bedingt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine personalisierte Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 113 Injektionen (76,4 %) als exzellent oder gut. Nur 20 Injektionen (13,5 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 5 Injektionen (3,4 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, bewerteten insgesamt 251 Injektionen (90,3 %) als exzellent oder gut. Nur 23 Injektionen (8,3 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 3 Injektionen (1,1 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden insgesamt 22 Injektionen (84,6 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet, während nur 2 Injektionen (7,7 %) eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses erhielten. Die Patienten gaben bei keiner Injektion an, dass kein Behandlungseffekt bedingt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine personalisierte Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 2 Injektionen (100,0 %) als exzellent oder gut (Tabelle 4-68).

Bezogen auf die erste Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden insgesamt 582 erste Injektionen (78,1 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet, während nur 158 erste Injektionen (21,2 %) eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses erhielten. Bei 5 ersten Injektionen (0,7 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden insgesamt 75 erste Injektionen (87,2 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet, während nur 4 erste Injektionen (4,7 %) eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses erhielten. Bei 2 ersten Injektionen (2,3 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden insgesamt 228 erste Injektionen (75,7 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur 63 erste Injektionen (20,9 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 3 ersten Injektionen (1,0 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die erste Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine wöchentliche Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 114 erste Injektionen (79,7 %) als exzellent oder gut. Nur 27 Injektionen (18,9 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Die Patienten gaben bei keiner ersten Injektion an, dass kein Behandlungseffekt, bedingt durch die erste Injektion, hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine personalisierte Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 99 erste Injektionen (81,1 %) als exzellent oder gut. Nur 12 erste Injektionen (9,8 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 2 ersten Injektionen (1,6 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die erste Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, bewerteten insgesamt 237 erste Injektionen (90,6 %) als exzellent oder gut. Nur 21 erste Injektionen (8,0 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Bei 3 ersten Injektionen (1,1 %) gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die erste Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden insgesamt 19 erste Injektionen (90,5 %) zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur 2 erste Injektionen (9,5 %) erhielten eine moderate Bewertung des Behandlungsergebnisses. Die Patienten gaben bei keiner ersten Injektion an, dass kein Behandlungseffekt bedingt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Patienten, die zur Behandlung von Blutungsepisoden eine personalisierte Prophylaxe erhielten, bewerteten insgesamt 2 erste Injektionen (100,0 %) als exzellent oder gut (Tabelle 4-68).

Investigators'/Physicians' Global Assessment of Response to Treatment

997HA301

In der Studie 997HA301 wurde das Behandlungsergebnis der Patienten, durch den Prüfarzt, zu Woche 28 bei 100 % der Patienten mit exzellent oder effektiv bewertet (70 % exzellent und 30 % effektiv). Zu Woche 52 wurde das Ergebnis für insgesamt 75 % der Patienten mit exzellent und 25 % mit effektiv bewertet (Tabelle 4-69).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurde das Behandlungsergebnis der Patienten, durch den Prüfarzt, zu Woche 26 bei 100 % der Patienten mit exzellent oder effektiv bewertet (95 % exzellent und 5 % effektiv) (Tabelle 4-69).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden <p>Datenanalyse: Bei der Anzahl an Injektionen, der mittleren Dosis pro Injektion und der Gesamtdosis handelt es sich um Durchschnittswerte, die je Blutungsepisode bzw. je Patient ermittelt wurden.</p>
8HA02PED	<p><u>Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden <p>Datenanalyse: Bei der Anzahl an Injektionen, der mittleren Dosis pro Injektion und der Gesamtdosis handelt es sich um Durchschnittswerte, die je Blutungsepisode bzw. je Patient ermittelt wurden.</p>
8HA01EXT	<p><u>Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung durch ein Patiententagebuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden <p>Datenanalyse: Bei der Anzahl an Injektionen, der mittleren Dosis pro Injektion und der Gesamtdosis handelt es sich um Durchschnittswerte, die je Blutungsepisode bzw. je Patient ermittelt wurden.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, um nicht-randomisierte Studien handelt.

Quelle: Studienprotokoll (93-95), Studienbericht (17-19) und Statistischer Analyseplan (96-98) der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, wurden in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT transparent im Studienbericht beschrieben (17-19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 17-19, 64-68, 93-106) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden, im Studienbericht der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT ist exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Die Daten sind zwischen Studienprotokoll und Studienbericht konsistent.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
n (%)				
Endpunkt Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden (je Blutungsepisode)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
1	179 (85,6)	74 (80,4)	408 (89,5)	661 (87,3)
> 1	30 (14,4)	18 (19,6)	48 (10,5)	96 (12,7)
≤ 2	202 (96,7)	89 (96,7)	449 (98,5)	740 (97,8)
> 2	7 (3,3)	3 (3,3)	7 (1,5)	17 (2,2)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
1	29 (76,3)	41 (85,4)	70 (81,4)	
> 1	9 (23,7)	7 (14,6)	16 (18,6)	
≤ 2	36 (94,7)	44 (91,7)	80 (93,0)	
> 2	2 (5,3)	4 (8,3)	6 (7,0)	
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
1	257 (85,4)	137 (95,8)	109 (89,3)	249 (95,0)
> 1	44 (14,6)	6 (4,2)	13 (10,7)	13 (5,0)
≤ 2	286 (95,0)	141 (98,6)	115 (94,3)	260 (99,2)
> 2	15 (5,0)	2 (1,4)	7 (5,7)	2 (0,8)

Studienarm				
n (%)				
Studienteilnehmer, die vormals an der 8HA02PED Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
1	17 (81,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
> 1	4 (19,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≤ 2	20 (95,2)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
> 2	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Full Analysis Set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 23; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 21; Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 14, 16				
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Blutungsepisoden				

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
Endpunkt mittlere Dosis [I.E./kg KG], die je Injektion und je Blutungsepisode benötigt wird*				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
n	208	92	455	755
MW (SD)	36,7 (14,1)	30,1 (16,0)	28,6 (9,9)	31,0 (12,5)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
n	38	48	86	
MW (SD)	48,1 (18,3)	44,7 (17,0)	46,2 (17,6)	

Studienarm				
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
n	299	143	121	262
MW (SD)	41,7 (17,1)	38,5 (17,0)	35,5 (8,8)	28,8 (9,6)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (< 6 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	21	0	2	0
MW (SD)	51,8 (22,2)	0 (0,0)	57,5 (0,0)	0 (0,0)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (6 bis < 12 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 30	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	28	0	0	0
MW (SD)	49,2 (16,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endpunkt Gesamtdosis [I.E./kg KG], die je Blutungsperiode benötigt wird*				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
n	208	92	455	755
MW (SD)	44,5 (28,3)	36,0 (22,9)	32,6 (18,5)	36,3 (22,7)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
n	38	48	86	
MW (SD)	65,4 (44,0)	57,0 (37,3)	60,7 (40,3)	

Studienarm				
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
n	299	143	121	262
MW (SD)	51,7 (38,1)	41,3 (23,5)	43,2 (28,7)	31,1 (16,6)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (< 6 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	21	0	2	0
MW (SD)	66,7 (48,2)	0 (0,0)	57,5 (0,0)	0 (0,0)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (6 bis < 12 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 30	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	28	0	0	0
MW (SD)	65,2 (48,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endpunkt mittlere Dosis[I.E./kg KG], die je Injektion und je Patient benötigt wird**				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
n	63	19	23	105
MW (SD)	36,7 (11,5)	38,5 (17,2)	28,9 (7,2)	35,3 (12,4)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
n	17	20	37	
MW (SD)	45,6 (14,6)	41,8 (12,9)	43,6 (13,6)	

Studienarm				
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
n	66	21	13	11
MW (SD)	44,1 (18,0)	37,6 (16,5)	38,0 (8,6)	29,0 (7,1)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (< 6 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	8	0	1	0
MW (SD)	49,9 (22,0)	0 (0,0)	57,5 (-)	0 (0,0)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (6 bis < 12 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 30	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	16	0	0	0
MW (SD)	49,3 (15,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endpunkt Gesamtdosis [I.E./kg KG], die je Patient benötigt wird**				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
n	63	19	23	105
MW (SD)	47,2 (26,4)	44,6 (23,4)	32,9 (11,7)	43,6 (24,0)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69	
n	17	20	37	
MW (SD)	59,9 (33,8)	55,3 (33,1)	57,4 (33,0)	

Studienarm				
8HA01EXT				
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 109	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 27	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 17	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 14
n	66	21	13	11
MW (SD)	53,7 (24,4)	39,8 (18,4)	57,7 (41,2)	32,5 (13,1)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (< 6 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 29	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	8	0	1	0
MW (SD)	61,5 (41,1)	0 (0,0)	57,5 (-)	0 (0,0)
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen (6 bis < 12 Jahre)				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 30	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 0	Arm 3 personalisierte Prophylaxe N = 1	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0
n	16	0	0	0
MW (SD)	61,1 (26,9)	0 (0,0)	0 (-)	0 (0,0)
<i>Full Analysis Set</i>				
*: n gibt die Gesamtzahl der Blutungsepisoden an.				
**: n gibt die Anzahl der Patienten mit einer Blutungsepisode an.				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 24; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 22; Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 15, 17				
I.E.: Internationale Einheiten, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Anzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden

997HA301

In der Studie 997HA301 konnten 661 Blutungsepisoden (87,3 %) durch eine einzelne Injektion beendet werden. Es war weiterhin möglich 740 Blutungsepisoden (97,8 %) durch zwei oder weniger Injektionen zu kontrollieren. Nur für 17 Blutungsepisoden (2,2 %) mussten mehr als zwei Injektionen vorgenommen werden (Tabelle 4-72).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED konnten 70 Blutungsepisoden (81,4 %) durch eine einzelne Injektion beendet werden. Es war möglich 80 Blutungsepisoden (93,0 %) durch zwei oder weniger Injektionen zu kontrollieren. Für 6 Blutungsepisoden (7,0 %) mussten mehr als zwei Injektionen vorgenommen werden (Tabelle 4-72).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT konnten für Patienten unter individualisierter Prophylaxe, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, 257 Blutungsepisoden (85,4 %) durch eine einzelne Injektion, 286 (95,0 %) durch zwei oder weniger Injektionen und 15 (5,0 %) durch mehr als zwei Injektionen kontrolliert werden. Unter wöchentlicher Prophylaxe konnten 137 Blutungsepisoden (95,8 %) durch eine Injektion, 141 (98,6 %) durch zwei oder weniger Injektionen und 2 (1,4 %) durch mehr als zwei Injektionen beendet werden. Unter personalisierter Prophylaxe konnten 109 Blutungsepisoden (89,3 %) durch eine Injektion, 115 (94,3 %) durch zwei oder weniger Injektionen und 7 (5,7 %) durch mehr als zwei Injektionen kontrolliert werden. Bei einer episodischen Dosierung (auf Nachfrage) konnten 249 Blutungsepisoden (95,0 %) durch eine Injektion, 260 (99,2 %) durch zwei oder weniger Injektionen und 2 (0,8 %) durch mehr als zwei Injektionen beendet werden (Tabelle 4-72).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT konnten für Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, 17 Blutungsepisoden (81,0 %) durch eine einzelne Injektion, 20 (95,2 %) durch zwei oder weniger Injektionen und 1 (4,8 %) durch mehr als zwei Injektionen kontrolliert werden. Unter personalisierter Prophylaxe konnten 2 Blutungsepisoden (100,0 %) durch eine Injektion und 2 (100,0 %) durch mehr als zwei Injektionen kontrolliert werden. Es gab keine Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe bzw. episodische Behandlung erhielten (Tabelle 4-72).

Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden

Mittlere Dosis[I.E./kg KG], die je Injektion und je Blutungsepisode benötigt wird

997HA301

In der Studie 997HA301 lag die mittlere Dosis per Injektion, die zur Kontrolle einer Blutungsepisode verwendet wurde, bei 31,0 I.E./kg Körpergewicht (KG). Unter der individualisierten Prophylaxe wurden im Durchschnitt 36,7 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe 30,1 I.E./kg KG und bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 28,6 I.E./kg KG per Injektion angewendet (Tabelle 4-73).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED lag die mittlere Dosis per Injektion, die zur Kontrolle einer Blutungsepisode verwendet wurde, bei 46,2 I.E./kg KG. Bei Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, wurden durchschnittlich 48,1 I.E./kg KG injiziert. Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, bekamen im Durchschnitt eine mittlere Dosis von 44,7 I.E./kg KG per Injektion verabreicht (Tabelle 4-73).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT erhielten Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen und durch individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, im Durchschnitt 41,7 I.E./kg KG. Die Patienten erhielten unter wöchentlicher Prophylaxe 38,5 I.E./kg KG, unter personalisierter Prophylaxe 35,5 I.E./kg KG und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 28,8 I.E./kg KG per Injektion (Tabelle 4-73).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurden Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren und die eine individualisierte Prophylaxe erfuhren, im Durchschnitt eine Dosis von 51,8 I.E./kg KG bzw. unter personalisierter Prophylaxe von 57,5 I.E./kg KG per Injektion je Blutungsepisode verabreicht. Es gab keine Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe bzw. eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten.

Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, wurde im Mittel zur Behandlung einer Blutungsepisode eine Dosis von 49,2 I.E./kg KG je Injektion verabreicht. Das gesamte Patientenkollektiv zwischen 6 und 12 Jahren erfuhr eine individualisierte Prophylaxe (Tabelle 4-73).

Gesamtdosis[I.E./kg KG], die je Blutungsepisode benötigt wird

997HA301

In der Studie 997HA301 lag die Gesamtdosis, die je Blutungsepisode benötigt wurde, bei einem Mittelwert von 36,3 I.E./kg KG. Unter der individualisierten Prophylaxe wurde im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 44,5 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe von 36,0 I.E./kg KG und bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) von 32,6 I.E./kg KG per Injektion angewendet (Tabelle 4-73).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED lag die Gesamtdosis, die je Blutungsepisode verwendet wurde, bei einem Mittelwert von 60,7 I.E./kg KG. Bei Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, wurden durchschnittlich 65,4 I.E./kg KG injiziert. Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, bekamen im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 32,6 I.E./kg KG per Injektion verabreicht (Tabelle 4-73).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 51,7 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe von 41,3 I.E./kg KG, bei personalisierter Prophylaxe von 43,2 I.E./kg KG und bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) von 31,1 I.E./kg KG per Blutungsepisode angewendet (Tabelle 4-73).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 66,7 I.E./kg KG und bei personalisierter Prophylaxe von 57,5 I.E./kg KG je Blutungsepisode angewendet. Es gab keine Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe bzw. eine episodische Behandlung erhielten.

Patienten zwischen 6 und 12 Jahren wurden durch individualisierte Prophylaxe therapiert und erhielten durchschnittlich eine Gesamtdosis von 65,2 I.E./kg KG, um eine Blutungsepisode zu beenden (Tabelle 4-73).

Mittlere Dosis[I.E./kg KG], die je Injektion und je Patient benötigt wird

997HA301

In der Studie 997HA301 lag die mittlere Dosis per Injektion, die zur Kontrolle einer Blutungsepisode je Patient verwendet wurde, bei 35,3 I.E./kg KG. Unter der individualisierten Prophylaxe wurden im Durchschnitt 36,7 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe 38,5 I.E./kg KG und bei episodischer Behandlung 28,9 I.E./kg KG je Patient angewendet (Tabelle 4-73).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED lag die mittlere Dosis per Injektion, die zur Kontrolle einer Blutungsepisode je Patient verwendet wurde, bei 45,6 I.E./kg KG. Bei Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, wurden durchschnittlich 41,8 I.E./kg KG injiziert. Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, erhielten 43,6 I.E./kg KG je Patient (Tabelle 4-73).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt 44,1 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe 37,6 I.E./kg KG, bei personalisierter Prophylaxe 38,0 I.E./kg KG und bei episodischer Behandlung 29,0 I.E./kg KG je Patient angewendet (Tabelle 4-73).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, unter der individualisierten Prophylaxe eine mittlere Dosis von 49,9 I.E./kg KG und bei personalisierter Prophylaxe von 57,5 I.E./kg KG je Patient angewendet. Es gab keine Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe bzw. eine episodische Behandlung erhielten.

Patienten zwischen 6 und 12 Jahren erhielten ausnahmslos eine individualisierte Prophylaxe, bei welcher sich die mittlere Dosis, die je Injektion und je Patient benötigt wurde auf 49,3 I.E./kg KG belief (Tabelle 4-73).

Gesamtdosis[I.E./kg KG], die je Patient benötigt wird

997HA301

In der Studie 997HA301 lag die Gesamtdosis, die je Patient verwendet wurde, bei einem Mittelwert von 43,6 I.E./kg KG. Unter der individualisierten Prophylaxe wurde im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 47,2 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe von 44,6 I.E./kg KG und bei episodischer Behandlung von 32,9 I.E./kg KG je Patient angewendet (Tabelle 4-73).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED lag die Gesamtdosis, die je Patient verwendet wurde, bei einem Mittelwert von 57,4 I.E./kg KG. Bei Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, wurden durchschnittlich 59,9 I.E./kg injiziert. Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, bekamen im Durchschnitt 55,3 I.E./kg KG je Patient verabreicht (Tabelle 4-73).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT erhielten Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 53,7 I.E./kg KG, bei wöchentlicher Prophylaxe von 39,8 I.E./kg KG, bei personalisierter Prophylaxe 57,7 I.E./kg KG und bei episodischer Dosierung (auf Nachfrage) von 32,5 I.E./kg KG je Patient (Tabelle 4-73).

Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT erhielten Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 61,5 I.E./kg KG und bei personalisierter Prophylaxe 57,5 I.E./kg KG je Patient. Es gab keine Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe bzw. episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten.

Patienten zwischen 6 und 12 Jahren erhielten eine Gesamtdosis von durchschnittlich 61,1 I.E./kg KG je Patient. Die Patienten erhielten eine individualisierte Prophylaxe (Tabelle 4-73).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 Aktivitätsveränderungen des Patienten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Aktivitätsveränderungen des Patienten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<u>Aktivitätsveränderungen des Patienten</u> Erhebung: Selbsteinschätzung der Aktivität bei jeder Visite. Datenanalyse: Kategorische Einteilung der Antworten nach „Steigerung der körperlichen Aktivität“, „körperliche Aktivität unverändert“, „Verringerung der körperlichen Aktivität“.
8HA02PED	<u>Aktivitätsveränderungen des Patienten</u> Erhebung: Selbsteinschätzung der Aktivität bei jeder Visite. Datenanalyse: Kategorische Einteilung der Antworten nach „Steigerung der körperlichen Aktivität“, „körperliche Aktivität unverändert“, „Verringerung der körperlichen Aktivität“.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Aktivitätsveränderungen des Patienten in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301 und 8HA02PED, um nicht randomisierte Studien handelt.
Quelle: Studienprotokoll (93, 95), Studienbericht (18, 19) und Statistischer Analyseplan (96, 97) der Studien 997HA301 und 8HA02PED

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Aktivitätsveränderungen des Patienten erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301 und 8HA02PED nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Aktivitätsveränderungen des Patienten wurden in den Studien 997HA301 und 8HA02PED transparent im Studienbericht beschrieben (18, 19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 18, 19, 64-68, 93, 95-97, 100, 102, 105) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Aktivitätsveränderungen des Patienten überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301 und 8HA02PED zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Aktivitätsveränderungen des Patienten im Studienbericht der Studien 997HA301 und 8HA02PED, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Aktivitätsveränderungen des Patienten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm			
n (%)			
Endpunkt Aktivitätsveränderungen des Patienten			
997HA301			
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23
Woche 28			
Steigerung der körperlichen Aktivität	23 (29,9)	0 (0,0)	3 (33,3)
Körperliche Aktivität unverändert	52 (67,5)	5 (100,0)	6 (66,7)
Verringerung der körperlichen Aktivität	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 52			
Steigerung der körperlichen Aktivität	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körperliche Aktivität unverändert	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verringerung der körperlichen Aktivität	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
8HA02PED			
	< 6 Jahre N = 35	6 bis < 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
Woche 26			
Steigerung der körperlichen Aktivität	8 (29,6)	14 (42,4)	22 (36,7)
Körperliche Aktivität unverändert	17 (63,0)	17 (51,5)	34 (56,7)
Verringerung der körperlichen Aktivität	2 (7,4)	2 (6,1)	4 (6,7)
<i>Full Analysis Set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 121; Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 83			
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten			

Aktivitätsveränderungen des Patienten

997HA301

In der Studie 997HA301 blieb bei der Mehrheit der Patienten die körperliche Aktivität unverändert (67,5 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe, 100 % der Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und 66,7 % der Patienten mit episodischer Dosierung zu Woche 28). Für die Patienten, die eine Therapie durch individualisierte Prophylaxe erfuhren, ergab sich allerdings zum Zeitpunkt Woche 28 eine Steigerung der körperlichen Aktivität für 29,9 % der Patienten. Zu Woche 52 zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis, wobei eine Steigerung der körperlichen Aktivität bei 25,0 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe dokumentiert wurde. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) konnte eine Steigerung der körperlichen Aktivität für 33,3 % der Patienten zu Woche 28 gezeigt werden. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung zu Woche 52 (Tabelle 4-76).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED blieb bei der Mehrheit der Patienten die körperliche Aktivität unverändert (63,0 % der Patienten < 6 Jahre, 51,5 % der Patienten 6 bis < 12 Jahre zu Woche 26). Für die Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, ergab sich zum Zeitpunkt Woche 26 eine Steigerung der körperlichen Aktivität für 29,6 % der Patienten. Für die Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, ergab sich zum Zeitpunkt Woche 26 eine Steigerung der körperlichen Aktivität für 42,4 % der Patienten (Tabelle 4-76).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Faktor VIII Aktivität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Faktor VIII Aktivität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Faktor VIII Aktivität</u></p> <p>Erhebung: Blutentnahme zu jeder Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktor VIII Aktivität: <i>One-Stage Clotting Assay</i>: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase • Faktor VIII Aktivität: <i>Two-Stage Cromogenic Assay</i>: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase <p>Datenanalyse: Durchführung eines <i>One-Stage Clotting Assays</i> und <i>Two-Stage Cromogenic Assays</i> durch ein Zentrallabor.</p>
8HA02PED	<p><u>Faktor VIII Aktivität</u></p> <p>Erhebung für die Medikation vor Studienbeginn: Blutentnahme bei Visite 28 ± 7 Tage vor Beginn der Therapie mit Efmoroctocog alfa.</p> <p>Erhebung unter Therapie mit Efmoroctocog alfa: Blutentnahme erfolgte am ersten Tag der Gabe von Efmoroctocog alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktor VIII Aktivität: <i>One-Stage Clotting Assay</i>: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase • Faktor VIII Aktivität: <i>Two-Stage Cromogenic Assay</i>: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase <p>Datenanalyse: Durchführung eines <i>One-Stage Clotting Assays</i> und <i>Two-Stage Cromogenic Assays</i> durch ein Zentrallabor.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Faktor VIII Aktivität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301 und 8HA02PED, um nicht randomisierte Studien handelt.						
Quelle: Studienprotokoll (93, 95), Studienbericht (18, 19) und Statistischer Analyseplan (96, 97) der Studien 997HA301 und 8HA02PED						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Faktor VIII Aktivität erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301 und 8HA02PED nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Faktor VIII Aktivität wurden in den Studien 997HA301 und 8HA02PED transparent im Studienbericht beschrieben (18, 19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 18, 19, 64-68, 93, 95-97, 100, 102, 105) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Faktor VIII Aktivität überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301 und 8HA02PED zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Faktor VIII Aktivität im Studienbericht der Studien 997HA301 und 8HA02PED, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Faktor VIII Aktivität: *One-Stage Clotting Assay*: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm		
	Advate Behandlungsphase	Efmoroctocog alfa Behandlungsphase
997HA301 Sequential PK Subgroup		
Arm 1		
individualisierte Prophylaxe N = 117		
Vor Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	0,50 (0,83)	0,91 (1,68)
10 min nach der Injektion		
N	11	11
MW (SD), [I.E./kg KG]	118,58 (23,09)	119,98 (19,07)
30 min nach der Injektion		
N	17	18
MW (SD), [I.E./kg KG]	113,08 (20,65)	106,32 (16,08)

Studienarm		
	Advate Behandlungsphase	Efmoroctocog alfa Behandlungsphase
1 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	102,61 (26,13)	103,37 (18,61)
6 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	70,36 (24,05)	78,96 (14,32)
24 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	22,95 (8,96)	37,95 (13,88)
72 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	2,13 (2,35)	6,76 (5,67)
<i>Pharmacokinetic analysis set</i>		
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 122		
h: hours (Stunden), I.E.: Internationale Einheiten, kg: Kilogramm, min: Minuten, N: Gruppengröße, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Faktor VIII Aktivität: *Two-Stage Cromogenic Assay*: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm		
	Advate Behandlungsphase	Efmoroctocog alfa Behandlungsphase
997HA301 Sequential PK Subgroup		
Arm 1		
individualisierte Prophylaxe N = 117		
Vor Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	0,47 (0,74)	0,67 (0,98)
10 min nach der Injektion		
N	11	11
MW (SD), [I.E./kg KG]	136,15 (23,30)	121,85 (43,14)
30 min nach der Injektion		
N	17	18
MW (SD), [I.E./kg KG]	120,10 (33,37)	121,14 (31,82)
1 h nach der Injektion		
N	28	29

Studienarm		
	Advate Behandlungsphase	Efmoroctocog alfa Behandlungsphase
MW (SD), [I.E./kg KG]	109,79 (19,97)	111,08 (23,38)
6 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	64,80 (19,12)	81,48 (19,56)
24 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	15,43 (6,82)	27,63 (13,02)
72 h nach der Injektion		
N	28	29
MW (SD), [I.E./kg KG]	1,50 (1,38)	5,84 (5,62)
<i>Pharmacokinetic analysis set</i>		
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 123		
h: <i>hours</i> (Stunden), I.E.: Internationale Einheiten, kg: Kilogramm, min: Minuten, MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung		

Faktor VIII Aktivität: One-Stage Clotting Assay: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase

997HA301

Die Faktor VIII Aktivität unter Therapie mit Advate gegenüber Efmoroctocog alfa zeigte zunächst einen vergleichbaren Verlauf. So lagen die Aktivitäten 10 min nach Injektion bei 118,58 I.E./kg KG und 119,98 I.E./kg KG. Nach Ablauf von 30 min und nach einer Stunde zeigte die Aktivität des Faktor VIII sich noch immer vergleichbar zwischen den Behandlungen (Advate: 113,08 I.E./kg KG; Efmoroctocog alfa: 106,32 I.E./kg KG). Nach 6 h zeigten sich jedoch Unterschiede. Die Aktivität des Faktor VIII betrug 6 h nach der Injektion von Efmoroctocog alfa 78,96 I.E./kg KG, während die Aktivität 6 h nach Injektion von Advate 70,36 I.E./kg KG betrug. Nach 24 h zeigte die Aktivität des Faktor VIII einen Wert von 37,95 I.E./kg KG unter Efmoroctocog alfa, während die Behandlung mit Advate zu diesem Zeitpunkt nur in einer Aktivität von 22,95 I.E./kg KG resultierte. Nach 72 h ergaben sich Aktivitäten von 6,76 I.E./kg KG unter Efmoroctocog alfa und 2,13 I.E./kg KG unter Advate.

Faktor VIII Aktivität: *Two-Stage Cromogenic Assay*: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase997HA301

Der Trend des Ergebnisses, welches durch den *One-Stage Clotting Assay* gezeigt werden konnte, bestätigte sich durch den *Two-Stage Cromogenic Assay*, sodass das Ergebnis als robust bewertet werden kann.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Pharmakokinetische Parameter - Sequential PK Subgroup</u></p> <p>Advate Behandlungsphase - Erhebung: Blutentnahme zur Visite. Verabreichung der Medikation durch Studienpersonal.</p> <p>Efmoroctocog alfa Behandlungsphase - Erhebung: Blutentnahme zur Visite innerhalb von vier Wochen nach einer Advate Dosis. Eine <i>Wash-out</i> Phase von 96 h wurde dabei berücksichtigt. Verabreichung der Medikation durch Studienpersonal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC/Dosis <p>Datenanalyse: Berechnung basierend auf der Datenanalyse für die Faktor VIII Aktivität.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pharmakokinetische Parameter in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei der Studie 997HA301, um eine nicht randomisierte Studie handelt.
Quelle: Studienprotokoll (93), Studienbericht (19) und Statistischer Analyseplan (96) der Studie 997HA301

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Pharmakokinetische Parameter erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studie 997HA301 nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Pharmakokinetische Parameter wurden in der Studie 997HA301 transparent im Studienbericht beschrieben (19) Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokoll, Studienbericht, Registerberichte und Publikationen der Studie (1, 10, 19, 64-68, 93, 96) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Pharmakokinetische Parameter überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studie 997HA301 zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Pharmakokinetische Parameter im Studienbericht der Studie 997HA301, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in dem Studienbericht ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Pharmakokinetische Parameter – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienarm		
	Efmoroctocog alfa	Advate Behandlungsphase	Intra-subject ratio; p-Wert
997HA301 Sequential PK Subgroup			
One-Stage Clotting Assay (N = 28)			
AUC/Dosis [I.E.*h/dL pro I.E./kg KG]			
MW [95 % KI]	51,24 [44,97; 58,38]	32,88 [29,31; 36,88]	1,56 [1,46; 1,67]
Two-Stage Chromogenic Assay (N = 27)			
AUC/Dosis [I.E.*h/dL pro I.E./kg KG]			
MW (95 % KI)	47,45 [41,55; 54,18]	28,05 [24,85; 31,65]	1,69 [1,54; 1,85]
<i>Pharmacokinetic analysis set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 30, 130			
AUC/Dosis: <i>dose-normalized area under the curve</i> , I.E.: Internationale Einheiten, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N:Gruppengröße			

Pharmakokinetische Parameter

AUC/Dosis

997HA301 Sequential PK Subgroup

In der Studie 997HA301 betrug, unter Verwendung eines *One-Stage Clotting Assays* (N = 28) zur Datenerhebung, die *dose-normalized area under the curve* (AUC/Dosis), unter Behandlung mit Efmoroctocog alfa, im Mittel 51,24 I.E.*h/dL pro I.E./kg KG. Im Gegensatz dazu bezifferte sich die AUC/Dosis während der Behandlungsphase mit Advate durchschnittlich auf 32,88 I.E.*h/dL pro I.E./kg KG. Die *Intra-subject ratio* der Studienarme belief sich somit auf 1,56. Bei Anwendung eines *Two-Stage Chromogenic Assays* (N = 27) betrug die AUC/Dosis, unter Behandlung mit Efmoroctocog alfa, im Durchschnitt 47,45 I.E.*h/dL pro I.E./kg KG. Während der Behandlungsphase mit Advate bezifferte sich die AUC/Dosis hingegen auf nur 28,05 I.E.*h/dL pro I.E./kg KG im Mittel. Somit ergab sich eine *Intra-subject ratio* von 1,69 (Tabelle 4-83).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da zur Bewertung des Endpunktes Pharmakokinetische Parameter nur die Studie 997HA301 herangezogen wurde.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.7 Zusätzliche Analysen (Surgery Subgroup) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Zusätzliche Analysen (Surgery Subgroup) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery</u></p> <p>Erhebung: durch den die OP-Phase betreuenden Arzt, innerhalb von 24 h nach der OP. Bei jeder Blutung nachfolgend einer OP erfolgte eine erneute Beurteilung durch den Patienten innerhalb von 24 h nach dem Auftreten der Blutung bzw. direkt vor der nächsten Dosis von Efmoroctocog alfa zur Behandlung dieser Blutungsepisode.</p> <p>Datenanalyse: Zuteilung numerischer Äquivalente zu den Kategorie „hervorragend“ (Äquivalent=1), „gut“ (Äquivalent=2), „mittelmäßig“ (Äquivalent=3) und „gering/keine“ (Äquivalent=0).</p> <p><u>Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten</u></p> <p>Erhebung: Zu jedem großen chirurgischen Eingriff.</p> <p>Ein großer chirurgischer Eingriff wurde definiert als jede chirurgische Prozedur (selbst gewählt bzw. auch medizinisch notwendig), die eine Anästhesie und Beatmung des Patienten vorsieht, in welcher es zu einer Körperhöhleneröffnung kommt oder die eine substantielle Beeinträchtigung der physischen oder physiologischen Funktion mit sich bringt (z. B. Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, Gelenkersatz).</p> <p>Datenanalyse: Die prozentuale Darstellung für die kategorische Zusammenfassung der Anzahl an Injektionen basiert auf der Anzahl an großen chirurgischen Eingriffen.</p> <p>Die durchschnittliche Dosis per Injektion ergab sich aus der durchschnittlichen Dosis aller Injektionen je Eingriff (inklusive der ersten Injektion). The Gesamtdosis stellt die Summe aller Injektionen pro chirurgischem Eingriff dar (inklusive der ersten Injektion).</p> <p><u>Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff</u></p> <p>Erhebung: zu jedem großen chirurgischen Eingriff.</p> <p>Datenanalyse: Der Gesamtverbrauch ergab sich aus der Summe aller Dosen in dem jeweiligen Zeitraum.</p> <p><u>Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten</u></p> <p>Erhebung: zu jedem großen chirurgischen Eingriff.</p> <p>Datenanalyse: Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patienten, die sich in der Eingriffs/Rehabilitationsphase während des entsprechenden Intervalls befanden.</p>
8HA01EXT	<p><u>Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery</u></p> <p>Erhebung: durch den die OP-Phase betreuenden Arzt, innerhalb von 24 h nach der OP. Bei jeder Blutung nachfolgend einer OP erfolgte eine erneute Beurteilung durch den Patienten innerhalb von 24 h nach dem Auftreten der Blutung bzw. direkt vor der nächsten Dosis Efmoroctocog alfa zur Behandlung dieser Blutungsepisode.</p> <p>Datenanalyse: Zuteilung numerischer Äquivalente zu den Kategorie „hervorragend“ (Äquivalent=1), „gut“ (Äquivalent=2), „mittelmäßig“ (Äquivalent=3) und „gering/keine“ (Äquivalent=0).</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zusätzliche Analysen (*Surgery Subgroup*) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	ja	ja	ja	- *
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301 und 8HA01EXT, um nicht randomisierte Studien handelt.						
Quelle: Studienprotokoll (93, 94), Studienbericht (17, 19) und Statistischer Analyseplan (96, 98) der Studien 997HA301 und 8HA01EXT						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Zusätzliche Analysen (*Surgery Subgroup*) erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301 und 8HA01EXT nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes *Zusätzliche Analysen (Surgery Subgroup)* wurden in den Studien 997HA301 und 8HA01EXT transparent im Studienbericht beschrieben (17, 19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 17, 19, 64-68, 93, 94, 96, 98, 99, 101, 103, 104, 106) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes *Zusätzliche Analyse (Surgery Subgroup)* überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301 und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes *Zusätzliche Analysen (Surgery Subgroup)* im Studienbericht der Studien 997HA301 und 8HA01EXT, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT ist exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Die Daten sind zwischen Studienprotokoll und Studienbericht konsistent.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für *Investigators' /Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Investigators' /Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery</i>	
	n (%)
997HA301	
<i>Surgery Subgroup</i> N = 9	
exzellent oder gut	9 (100,0)
exzellent	8 (88,9)
gut	1 (11,1)
moderat	0
schlecht/keine	0

Endpunkt <i>Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery</i>	
	n (%)
8HA01EXT	
Studienteilnehmer, die vormalig an der 997HA301 Studie teilnahmen	
<i>Surgery Subgroup N = 13</i>	
exzellent oder gut	13 (100,0)
exzellent	11 (84,6)
gut	2 (15,4)
moderat	0
schlecht/keine	0
8HA01EXT	
Studienteilnehmer, die vormalig an der 8HA02PED Studie teilnahmen	
<i>Surgery Subgroup N = 0</i>	
exzellent oder gut	0
exzellent	0
gut	0
moderat	0
schlecht/keine	0
<i>Surgery Subgroup (Full analysis set)</i>	
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 111; Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 18, 42	
N: Anzahl der großen chirurgischen Eingriffe, die bewertet wurden	

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl an Injektionen, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten	
997HA301	
<i>Surgery Subgroup N = 9</i>	
	n (%)
0	0
1	0
2	9 (100,0)
3	0
4	0
> 4	0

N	MW (SD)
9	1,0 (0,00)
Endpunkt Dosis per Injektion, die benötigt wird um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten [I.E./kg KG]	
N	MW (SD)
9	56,6 (9,4)
Endpunkt Gesamtdosis, die benötigt wird um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten [I.E./kg KG]	
N	MW (SD)
9	56,6 (9,4)
<i>Surgery Subgroup (Full analysis set)</i> Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 112 I.E.: Internationale Einheiten, kg: Kilogramm, MW: Mittelwert, N: Anzahl der großen chirurgischen Eingriffe, die bewertet wurden, SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff am Tag des Eingriffs	
997HA301	
<i>Surgery Subgroup N = 9</i>	
MW (SD)	84,04 (15,66)
Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff Tag 1 – 3 nach dem Eingriff	
MW (SD)	150,94 (63,22)
Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff Tag 4 – 14 nach dem Eingriff	
MW (SD)	360,86 (224,88)
Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff Tag 1 – 14 nach dem Eingriff	
MW (SD)	511,80 (279,14)
Endpunkt Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff während der gesamten post-operativen Periode	
MW (SD)	1197,54 (1103,45)

Surgery Subgroup (Full analysis set)

Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 114

I.E.: Internationale Einheiten, kg: Kilogramm, MW: Mittelwert, N: Anzahl der großen chirurgischen Eingriffe, die bewertet wurden, SD: Standardabweichung

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten	
997HA301	
<i>Surgery Subgroup N = 9</i>	
	n (%)
0	9 (100,0)
1	0
2	0
3	0
> 3	0
MW (SD)	0 (0,00)
<i>Surgery Subgroup (Full analysis set)</i>	
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 115	
MW: Mittelwert, N: Anzahl der großen chirurgischen Eingriffe, die bewertet wurden, SD: Standardabweichung	

Investigators’/Surgeons’ assessment of subjects’ hemostatic response to rFVIIIFc post surgery997HA301

In der Studie 997HA301 bewerteten die Prüferärzte bzw. Operateure der *Surgery Subgroup* (N = 9) das hämostatische Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa nach einer Operation bei 100,0 % der Eingriffe als exzellent oder gut. Dabei wurde das hämostatische Ansprechen zu 88,9 % als exzellent und zu 11,1 % als gut bewertet (Tabelle 4-86).

8HA01EXT

In der Studie 8HA01EXT (N = 13) bewerteten die Prüferärzte bzw. Operateure das hämostatische Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa nach einer Operation bei Patienten, die vormals an der 997HA301 Studie teilnahmen, bei 100,0 % der Eingriffe als exzellent oder gut. Dabei wurde das Ansprechen zu 84,6 % als exzellent und zu 15,4 % als gut bewertet (Tabelle 4-86).

Gesamtdosis, Dosis per Injektion und Anzahl an Injektionen, die benötigt werden, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten997HA301

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 (N = 9) benötigten alle Patienten zwei Injektionen, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten. Die Gesamtdosis und Dosis pro Injektion betragen im Mittel 56,6 I.E./kg KG (Tabelle 4-87).

Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg) bei einem großen chirurgischen Eingriff997HA301

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 (N = 9) erhielten die Patienten am Tag des Eingriffs durchschnittlich 84,04 I.E./kg KG des Faktor VIII Präparats. Während den ersten drei Tagen nach dem Eingriff bekamen die Patienten im Mittel 150,94 I.E./kg KG und zwischen den Tagen 4 und 14 im Durchschnitt 360,86 I.E./kg KG verabreicht. Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 511,80 I.E./kg KG zwischen den Tagen 1 und 14 nach dem Eingriff. Innerhalb der gesamten post-operativen Periode erhielten die Patienten durchschnittlich 1197,54 I.E./kg KG (Tabelle 4-88).

Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftraten997HA301

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 (N = 9) traten bei keinem der Patienten Blutungen nach einem großen chirurgischen Eingriff auf (Tabelle 4-89).

Zur Bewertung wurden die Studien 997HA301 und 8HA01EXT herangezogen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da es sich bei der Studie 8HA01EXT um eine Extensionsstudie handelt. In die Studie 8HA01EXT sind Studienteilnehmer, die zuvor an der Studie 997HA301 teilnahmen, eingegangen.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.8 Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)</u> Erhebung: Selbstständiges Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten. Datenanalyse: Auswertung des Fragebogens durch Fachpersonal (Prüfer/Prüferin). Zuordnung der Antworten zu numerischen Äquivalenten (1 - 5). Zusammenfassung der jeweiligen Dimensionen zu <i>Subscores</i> und aller Dimensionen zu einem <i>Total Score</i>.</p> <p><u>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)</u> Erhebung: Selbstständiges Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten. Datenanalyse: Auswertung des Fragebogens durch Fachpersonal (Prüfer/Prüferin). Zuordnung der Antworten zu numerischen Äquivalenten (1 - 5). Zusammenfassung der jeweiligen Dimensionen zu <i>Subscores</i> und aller Dimensionen zu einem <i>Total Score</i>.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haem-A-QoL) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei der Studie 997HA301, um eine nicht randomisierte Studie handelt.
Quelle: Studienprotokoll (93), Studienbericht (19) und Statistischer Analyseplan (96) der Studie 997HA301

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studie 997HA301 nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* wurden in der Studie 997HA301 transparent im Studienbericht beschrieben (19) Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokoll, Studienbericht, Registerberichte und Publikationen der Studie (1, 10, 19, 64-68, 93, 96) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studie 997HA301 zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* im Studienbericht der Studie 997HA301, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in dem Studienbericht ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für *Total Score Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haem-A-QoL Total Score				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	86	29,88 (16,58)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	19	31,34 (14,08)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	15	37,84 (16,37)	-	-
Gesamt, N = 164	120	31,11 (16,27)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	46	30,28	27,08 (16,78)	-3,20 (9,89)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	24,22	20,82 (7,50)	-3,40 (7,87)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	5	30,18	29,04 (14,88)	-1,14 (5,96)
Gesamt, N = 164	54	29,93	26,92 (16,14)	-3,02 (9,40)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	11	29,03	23,85 (15,96)	-5,18 (10,65)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	0	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	0	-	-	-
Gesamt N = 164	11	29,03	23,85 (15,96)	-5,18 (10,65)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Haemo-QoL Total Score				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	17,42 (12,56)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	0	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	2	26,30 (14,23)	-	-
Gesamt, N = 164	10	19,20 (12,62)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	4	7,87	4,14 (2,27)	-3,73 (2,19)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	0	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	0	-	-	-
Gesamt N = 164	4	7,87	4,14 (2,27)	-3,73 (2,19)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	0	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	0	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	0	-	-	-
Gesamt, N = 164	0	-	-	-
<i>Full Analysis Set, LOCF-Analyse</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 108, 110				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-93: Ergebnisse *Subscores* für den *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haem-A-QoL <i>Subscore</i> „körperliche Gesundheit“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	95	41,43 (25,42)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	40,00 (16,70)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	46,62 (21,88)	-	-
Gesamt, N = 164	132	41,88 (23,80)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	57	42,63	35,59 (29,11)	-7,04 (22,20)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	43,33	25,00 (22,91)	-18,33 (23,09)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	44,29	45,00 (21,79)	0,71 (12,72)
Gesamt, N = 164	67	42,84	36,10 (28,14)	-6,74 (21,48)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	12	38,13	34,17 (26,44)	-3,96 (17,76)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	12	38,13	34,17 (26,44)	-3,96 (17,76)
997HA301				
Haem-A-QoL <i>Subscore</i> „Wohlbefinden/Gefühle“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	95	22,11 (21,30)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	24,06 (23,93)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	30,15 (24,63)	-	-
Gesamt, N = 164	132	23,44 (22,13)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	57	23,36	16,34 (18,33)	-7,02 (16,28)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	12,50	6,25 (10,83)	-6,25 (12,50)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	25,89	26,79 (23,58)	0,89 (10,48)
Gesamt, N = 164	67	23,13	16,98 (18,84)	-6,16 (15,67)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	12	22,92	14,06 (19,06)	-8,85 (17,97)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	12	22,92	14,06 (19,06)	-8,85 (17,97)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Selbsteinschätzung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	96	34,64 (21,17)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	32,25 (16,26)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	40,00 (20,84)	-	-
Gesamt, N = 164	133	34,96 (20,44)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	59	33,90	30,34 (19,27)	-3,56 (13,62)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	25,00	25,00 (10,00)	0,00 (5,00)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	30,71	33,57 (17,73)	2,86 (6,36)
Gesamt, N = 164	69	33,19	30,43 (18,70)	-2,75 (12,91)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	12	31,25	24,69 (15,49)	-6,56 (15,18)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	12	31,25	24,69 (15,49)	-6,56 (15,18)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Sport und Freizeit“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	74	50,73 (27,13)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	17	51,91 (28,77)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	12	63,65 (22,04)	-	-
Gesamt, N = 164	103	52,43 (26,94)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	39	51,92	47,40 (29,83)	-4,52 (20,85)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	2	55,00	45,00 (28,28)	-10,00 (21,21)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	5	62,75	63,00 (15,65)	0,25 (6,64)
Gesamt, N = 164	46	53,23	48,99 (28,56)	-4,24 (19,61)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	47,50	40,47 (29,67)	-7,03 (21,36)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	8	47,50	40,47 (29,67)	-7,03 (21,36)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Arbeit und Schule“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	82	21,29 (23,45)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	18	24,07 (16,70)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	15	29,03 (25,98)	-	-
Gesamt, N = 164	115	22,74 (22,85)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	49	21,43	15,35 (19,13)	-6,08 (18,14)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	2	12,50	3,13 (4,42)	-9,38 (13,26)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	6	26,04	21,88 (25,85)	-4,17 (11,64)
Gesamt, N = 164	57	21,60	15,61 (19,58)	-5,99 (17,26)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	11	19,32	10,23 (19,22)	-9,09 (17,54)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	11	19,32	10,23 (19,22)	-9,09 (17,54)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Bewältigung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	94	15,43 (15,50)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	22,50 (13,55)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	22,06 (23,37)	-	-
Gesamt, N = 164	131	17,37 (16,60)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	57	14,91	15,64 (16,97)	0,73 (16,01)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	11,11	13,89 (12,73)	2,78 (20,97)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	15,48	14,29 (11,50)	-1,19 (8,91)
Gesamt, N = 164	67	14,80	15,42 (16,17)	0,62 (15,44)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	11	18,18	21,97 (20,16)	3,79 (23,68)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	11	18,18	21,97 (20,16)	3,79 (23,68)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Behandlung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	95	29,82 (17,98)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	25,76 (14,94)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	28,60 (16,11)	-	-
Gesamt, N = 164	132	29,05 (17,27)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	56	30,08	26,50 (14,19)	-3,58 (11,85)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	21,88	29,17 (7,86)	7,29 (20,33)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	27,68	23,21 (18,30)	-4,46 (9,52)
Gesamt, N = 164	66	29,45	26,27 (14,31)	-3,18 (12,05)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	11	30,40	25,57 (14,58)	-4,83 (15,71)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	11	30,40	25,57 (14,58)	-4,83 (15,71)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Zukunft“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	96	36,41 (21,28)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	20	39,25 (20,60)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	40,29 (22,60)	-	-
Gesamt, N = 164	133	37,33 (21,25)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	57	37,19	35,18 (20,55)	-2,02 (17,67)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	40,00	30,00 (0,00)	-10,00 (8,66)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	6	28,33	31,67 (13,29)	3,33 (9,83)
Gesamt, N = 164	66	36,52	34,62 (19,48)	-1,89 (16,87)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	12	33,33	32,50 (17,65)	-0,83 (12,22)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	12	33,33	32,50 (17,65)	-0,83 (12,22)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Familienplanung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	63	14,88 (23,48)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	12	17,19 (22,34)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	11	30,87 (32,86)	-	-
Gesamt, N = 164	86	17,25 (24,93)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	29	12,57	11,49 (17,79)	-1,08 (11,28)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	2	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	56,25	65,63 (22,10)	9,38 (13,26)
Gesamt, N = 164	33	14,46	14,08 (21,83)	-0,38 (11,10)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	9	18,29	19,44 (24,69)	1,16 (13,71)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	9	18,29	19,44 (24,69)	1,16 (13,71)
997HA301				
Haem-A-QoL Subscore „Partnerschaft und Sexualität“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	89	10,67 (18,16)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	19	12,28 (20,67)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	17	26,47 (32,17)	-	-
Gesamt, N = 164	125	13,07 (21,41)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	51	9,64	10,29 (23,55)	0,65 (18,70)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	3	8,33	5,56 (9,62)	-2,78 (4,81)
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	7	22,62	22,62 (25,78)	0,00 (11,79)
Gesamt, N = 164	61	11,07	11,48 (23,43)	0,41 (17,51)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	12	19,44	16,67 (27,75)	-2,78 (13,91)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	12	19,44	16,67 (27,75)	-2,78 (13,91)
<i>Full Analysis Set, LOCF-Analyse</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 108				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Subscores für den *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „körperliche Gesundheit“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	15,63 (16,42)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	23,21 (17,68)	-	-
Gesamt, N = 164	10	17,14 (15,95)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	12,86	12,86 (20,30)	0,00 (8,38)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	12,86	12,86 (20,30)	0,00 (8,38)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Wohlbefinden/Gefühle“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	7,03 (11,54)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	15,63 (22,10)	-	-
Gesamt, N = 164	10	8,75 (13,08)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	7,50	3,75 (8,39)	-3,75 (6,78)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	7,50	3,75 (8,39)	-3,75 (6,78)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Selbsteinschätzung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	16,56 (17,62)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	45,00 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	19,72 (19,02)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	12,00	4,50 (10,06)	-7,50 (10,31)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	12,00	4,50 (10,06)	-7,50 (10,31)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Familie“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	7,42 (13,25)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	14,06 (11,05)	-	-
Gesamt, N = 164	10	8,75 (12,57)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	0,00	2,50 (5,59)	2,50 (5,59)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	0,00	2,50 (5,59)	2,50 (5,59)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Freunde“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	28,91 (28,14)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	2	62,50 (44,19)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23			-	-
Gesamt, N = 164	10	35,63 (32,15)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	12,50	16,25 (16,30)	3,75 (13,69)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	12,50	16,25 (16,30)	3,75 (13,69)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Unterstützung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	49,22 (29,96)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	75,00 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	52,08 (29,32)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	4	28,13	32,81 (15,63)	4,69 (13,86)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	4	28,13	32,81 (15,63)	4,69 (13,86)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „andere Menschen“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	9,38 (12,75)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24			-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	8,33 (11,79)	-	-
Gesamt, N = 164	10	9,17 (11,92)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	4	1,04	0,00 (0,00)	-1,04 (2,08)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	4	1,04	0,00 (0,00)	-1,04 (2,08)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Sport und Schule“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	22,22 (14,77)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N =24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	2	33,33 (31,43)	-	-
Gesamt, N = 164	10	24,44 (17,36)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	21,11	13,89 (23,73)	-7,22 (12,97)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	21,11	13,89 (23,73)	-7,22 (12,97)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Bewältigung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	17,41 (14,72)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	32,14 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	19,05 (14,62)	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	4	14,29	3,57 (7,14)	-10,71 (12,02)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	4	14,29	3,57 (7,14)	-10,71 (12,02)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Behandlung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	14,84 (16,60)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	3,13 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	13,54 (16,01)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	7,50	4,38 (5,23)	-3,13 (6,25)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	7,50	4,38 (5,23)	-3,13 (6,25)

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	-	-	-	-
Gesamt N = 164	-	-	-	-
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Zukunft“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	27,34 (22,40)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	50,00 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	29,86 (22,27)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	22,50	8,75 (10,46)	-13,75 (21,38)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	22,50	8,75 (10,46)	-13,75 (21,38)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
Haemo-QoL Subscore „Beziehung“				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	8	14,06 (26,25)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	1	0,00 (-)	-	-
Gesamt, N = 164	9	12,50 (25,00)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	5	15,00	15,00 (33,54)	0,00 (0,00)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	5	15,00	15,00 (33,54)	0,00 (0,00)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	-	-	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	-	-	-	-
Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage), N = 23	-	-	-	-
Gesamt, N = 164	-	-	-	-
Full Analysis Set, LOCF-Analyse				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 110				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Haem-A-QoL**Haem-A-QoL *Total Score*****997HA301**

In der Studie 997HA301 wurde für Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, zur Baseline ein Mittelwert von 29,88 Punkten (N = 86) für den *Total Score* erreicht. Dieser Wert betrug für die Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 31,34 Punkte (N = 19) und für Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 37,84 Punkte (N = 15). Für die Gesamtpopulation ergab sich zur Baseline ein Wert von 31,11 Punkten (N = 120). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline im Mittel ein Wert von 30,28 Punkten (N = 46) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 3,20 Punkte auf 27,08 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 24,22 Punkten (N = 3). Der Mittelwert verbesserte sich durchschnittlich um 3,40 Punkte auf 20,82 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 30,18 Punkten (N = 5). Der *Total Score* verbesserte sich im Mittel um 1,14 Punkte auf 29,04 Punkte. Für die Gesamtpopulation wurde zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 29,93 Punkten (N = 54) errechnet. Im Durchschnitt verbesserte sich der Wert um 3,02 Punkte auf 26,92 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 29,03 Punkten (N = 11) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 5,18 Punkte auf 23,85 Punkte. Zu Woche 52 gab es keine Erhebung des *Total Scores* für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-92).

Haem-A-QoL *Subscores*

Subscore „körperliche Gesundheit“

Für den *Subscore* „körperliche Gesundheit“ wurde für Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, zur Baseline ein Mittelwert von 41,43 Punkten (N = 95) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 40,00 Punkte (N = 20) und für Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 46,62 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 42,63 Punkten (N = 57) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich zu Woche 28 im Durchschnitt um 7,04 Punkte auf 35,59 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 43,33 Punkten (N = 3). Der Mittelwert verbesserte sich während der Studie durchschnittlich um 18,33 Punkte auf 25,00 Punkte und zeigt damit die deutlichste Verbesserung. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 44,29 Punkten (N = 5). Der *Subscore* verschlechterte sich im Mittel um 0,71 Punkte auf 45,00 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 38,13 Punkten (N = 12) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 3,96 Punkte auf 34,17 Punkte. Zu Woche 52 gab es keine Erhebung des *Subscores* „körperliche Gesundheit“ für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Wohlbefinden/Gefühle“

Für den *Subscore* „Wohlbefinden/Gefühle“ wurde für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, zur Baseline ein Mittelwert von 22,11 Punkten (N = 95) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 24,06 Punkte (N = 20) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 30,15 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 23,36 Punkten (N = 57) im Mittel bestimmt. Der Mittelwert verbesserte sich um 7,02 Punkte auf 16,34 Punkte und zeigt damit die deutlichste Verbesserung zu Woche 28. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 12,50 Punkten (N = 3). Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 6,25 Punkte auf 6,25 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 25,89 Punkten (N = 7). Der *Subscore* stieg im Mittel um 0,89 Punkte auf 26,79 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 22,92 Punkten (N = 7) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 8,85 Punkte auf 14,06 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Selbsteinschätzung“

Für den *Subscore* „Selbsteinschätzung“ wurde für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, zur Baseline ein Mittelwert von 34,64 Punkten (N = 96) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 32,25 Punkte (N = 20) und für Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, 40,00 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 33,90 Punkten (N = 59) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich während der Studie im Durchschnitt um 3,56 Punkte auf 30,34 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 25,00 Punkten (N = 3). Es hat zu Woche 28 keine Veränderung des Wertes im Mittel gegeben. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 ein Wert zur Baseline von 30,71 Punkten (N = 7). Der *Subscore* verschlechterte sich während der Studie im Mittel um 2,86 Punkte auf 33,57 Punkte. Zu Woche 52 wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 31,25 Punkten (N = 12) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 6,56 Punkte auf 24,69 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Sport und Freizeit“

Für den *Subscore* „Sport und Freizeit“ wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 50,73 Punkten (N = 74) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 51,91 Punkte (N = 17) und für Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 63,65 Punkte (N = 12). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 51,92 Punkten (N = 39) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich zu Woche 28 im Durchschnitt um 4,52 Punkte auf 47,40 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 55,00 Punkten (N = 5). Der Mittelwert verbesserte sich um 10,00 Punkte auf 45,00 Punkte und zeigt damit die deutlichste Verbesserung zu Woche 28. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 62,75 Punkten (N = 5). Der *Subscore* stieg im Mittel um 0,25 Punkte auf 63,00 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 47,50 Punkten (N = 8) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 7,03 Punkte auf 40,47 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Arbeit und Schule“

Für den *Subscore* „Arbeit und Schule“ wurde für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, zur Baseline ein Mittelwert von 21,29 Punkten (N = 82) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 24,07 Punkte (N = 18) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 29,03 Punkte (N = 15). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 21,43 Punkten (N = 49) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich während der Studie im Durchschnitt um 6,08 Punkte auf 15,35 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zu Baseline ein Wert von 12,50 Punkten (N = 2). Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 9,38 Punkte auf 3,13 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 26,04 Punkten (N = 6). Es erfolgte zu Woche 28 eine Verbesserung um 4,17 Punkte auf 21,88 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 19,32 Punkten (N = 11) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 9,09 Punkte auf 10,23 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung des *Subscores* für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (Tabelle 4-93).

Subscore „Bewältigung“

Für den *Subscore* „Bewältigung“ wurde für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, zur Baseline ein Mittelwert von 15,43 Punkten (N = 94) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 22,50 Punkte (N = 20) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 22,06 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 14,91 Punkten (N = 57) errechnet. Der Mittelwert stieg geringfügig im Durchschnitt um 0,73 Punkte auf 15,64 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 11,11 Punkten (N = 3). Der Mittelwert stieg während der Studie im Durchschnitt um 2,78 Punkte auf 13,89 Punkte. Unter episodischer Behandlung ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 15,48 Punkten (N = 5). Der *Subscore* verbesserte sich während der Studie im Mittel um 1,19 Punkte auf 14,29 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 18,18 Punkten (N = 11) errechnet. Der Mittelwert stieg im Durchschnitt um weitere 3,79 Punkte auf 21,79 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Behandlung“

Für den *Subscore* „Behandlung“ wurde für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, zur Baseline ein Mittelwert von 29,82 Punkten (N = 95) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 25,76 Punkte (N = 20) und für Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, 28,60 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 30,08 Punkten (N = 56) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich zu Woche 28 im Durchschnitt um 3,58 Punkte auf 26,50 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 21,88 Punkten (N = 3). Der Mittelwert stieg während der Studie im Durchschnitt um 7,29 Punkte auf 29,17 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 27,68 Punkten (N = 7). Der *Subscore* verbesserte sich im Mittel um 4,46 Punkte auf 23,21 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 30,40 Punkten (N = 11) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 4,83 Punkte auf 25,57 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Zukunft“

Für den *Subscore* „Zukunft“ wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 36,41 Punkten (N = 96) errechnet. Dieser Wert betrug für Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten, 39,25 Punkte (N = 20) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 40,29 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 37,19 Punkten (N = 57) errechnet. Der Mittelwert verbesserte zu Woche 28 im Durchschnitt um 2,02 Punkte auf 35,18 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 40,00 Punkten (N = 3). In diesem Studienarm zeigte sich die größte Verbesserung, mit einer Veränderung des Mittelwertes um 10,00 Punkte auf 30,00 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 28,33 Punkten (N = 6). Der *Subscore* stieg Mittel um 3,33 Punkte auf 31,67 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 33,33 Punkten (N = 12) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 0,83 Punkte auf 32,50 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Familienplanung“

Für den *Subscore* „Familienplanung“ wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 14,88 Punkten (N = 63) errechnet. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 17,19 Punkte (N = 12) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 30,87 Punkte (N = 11). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 12,57 Punkten (N = 29) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um 1,08 Punkte auf 11,49 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 0,00 Punkten (N = 2). Der *Subscore* veränderte sich zu Woche 28 nicht. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 56,25 Punkten (N = 5). Der *Subscore* stieg im Mittel um 9,38 Punkte auf 65,63 Punkte. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 18,29 Punkten (N = 9) errechnet. Der Mittelwert stieg im Durchschnitt um weitere 1,16 Punkte auf 19,44 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Subscore „Partnerschaft und Sexualität“

Für den *Subscore* „Partnerschaft und Sexualität“ wurde für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 10,67 Punkten (N = 89) erreicht. Dieser Wert betrug für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe 12,28 Punkte (N = 19) und für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 26,47 Punkte (N = 17). Zu Woche 28 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 9,64 Punkten (N = 39) errechnet. Der Mittelwert stieg geringfügig im Durchschnitt um 0,65 Punkte auf 10,29 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 8,33 Punkten (N = 3). Der Mittelwert verbesserte sich zu Woche 28 im Durchschnitt um 2,78 Punkte auf 5,56 Punkte. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zu Woche 28 zur Baseline ein Wert von 22,62 Punkten (N = 7). Der *Subscore* veränderte sich im Mittel nicht. Zu Woche 52 wurde für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 19,44 Punkten (N = 12) errechnet. Der Mittelwert verbesserte sich im Durchschnitt um weitere 2,78 Punkte auf 16,67 Punkte. Zu Woche 52 erfolgte keine Erhebung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-93).

Haemo-QoL

Haemo-QoL *Total Score*

997HA301

In der Studie 997HA301 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 17,42 Punkten (N = 8) für den *Total Score*. Dieser Wert betrug für Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 26,30 Punkte (N = 2) und für die Gesamtpopulation wurde ein Mittelwert von 19,20 Punkten (N = 10) bestimmt. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe gab es keine Berechnungen. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 7,87 Punkten (N = 4). Während der Studie verbesserte sich dieser Wert um durchschnittlich 3,73 Punkte auf einen Wert von 4,14 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgten zu Woche 28 keine Erhebungen des Haemo-QoL *Total Score*. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung (Tabelle 4-92).

Haemo-QoL *Subscores*

Subscore „körperliche Gesundheit“

Für den *Subscore* „körperliche Gesundheit“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 15,63 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 23,21 Punkte (N = 2). Für Patienten, die durch wöchentliche Prophylaxe behandelt wurden, erfolgten keine Berechnungen. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 12,86 Punkten (N = 5). Während der Studie veränderte sich dieser Wert nicht. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgten keine Erhebungen des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 wurde der *Subscore* „körperliche Gesundheit“ für keinen Behandlungsarm bestimmt (Tabelle 4-94).

Subscore „Wohlbefinden/Gefühle“

Für den *Subscore* „Wohlbefinden/Gefühle“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 7,03 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 15,63 Punkte (N = 2). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zur Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 7,50 Punkten (N = 5). Während der Studie verbesserte sich dieser Wert um durchschnittlich 3,75 Punkte auf einen Wert von 3,75 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* „Wohlbefinden/Gefühle“ (Tabelle 4-94).

Subscore „Selbsteinschätzung“

Für den *Subscore* „Selbsteinschätzung“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 16,56 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten, die eine episodische Dosierung erhielten, 45,00 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zur Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 12,00 Punkten (N = 5). Während der Studie verbesserte sich dieser Wert um durchschnittlich 7,50 Punkte auf 4,50 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* „Selbsteinschätzung“ (Tabelle 4-94).

Subscore „Familie“

Für den *Subscore* „Familie“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 7,42 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten, die eine episodische Dosierung erhielten, 14,06 Punkte (N = 2). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zur Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 0,00 Punkten (N = 5). Dieser Wert stieg um durchschnittlich 2,50 Punkte auf 2,50 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* „Familie“ (Tabelle 4-94).

Subscore „Freunde“

Für den *Subscore* „Freunde“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 28,91 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 62,50 Punkte (N = 2). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 12,50 Punkten (N = 5). Dieser Wert verschlechterte sich um durchschnittlich 3,75 Punkte auf einen Wert von 16,25 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 wurde für keinen Behandlungsarm eine Erhebung durchgeführt (Tabelle 4-94).

Subscore „Unterstützung“

Für den *Subscore* „Unterstützung“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 49,22 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 75,00 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 28,13 Punkten (N = 4). Dieser Wert stieg um durchschnittlich 4,69 Punkte auf einen Wert von 32,81 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 wurde für keinen Behandlungsarm eine Erhebung durchgeführt (Tabelle 4-94).

Subscore „andere Menschen“

Für den *Subscore* „andere Menschen“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 9,38 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 8,33 Punkte (N = 2). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 1,04 Punkten (N = 4). Dieser Wert verbesserte sich um durchschnittlich 1,04 Punkte auf einen Wert von 0,00 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Subscore „Sport und Schule“

Für den *Subscore* „Sport und Schule“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 22,22 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 33,33 Punkte (N = 2). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 1,04 Punkten (N = 4). Dieser Wert verbesserte sich um durchschnittlich 7,22 Punkte auf 13,89 Punkte. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Subscore „Bewältigung“

Für den *Subscore* „Bewältigung“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 17,41 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 32,14 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zur Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 14,29 Punkten (N = 4). Dieser Wert verbesserte sich um durchschnittlich 10,71 Punkte auf einen Wert von 3,57 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Subscore „Behandlung“

Für den *Subscore* „Behandlung“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 14,84 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 3,13 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 7,50 Punkten (N = 5). Dieser Wert verbesserte sich um durchschnittlich 3,13 Punkte auf einen Wert von 4,38 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Subscore „Zukunft“

Für den *Subscore* „Zukunft“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 27,34 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 50,00 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 22,50 Punkten (N = 5). Dieser Wert verbesserte sich um durchschnittlich 13,75 Punkte auf einen Wert von 8,75 Punkten. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Subscore „Beziehung“

Für den *Subscore* „Beziehung“ ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Wert von 14,06 Punkten (N = 8). Dieser Wert betrug für Patienten unter episodischer Dosierung 0,00 Punkte (N = 1). Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erfolgte keine Bestimmung des *Subscores*. Zu Woche 28 ergab sich für Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 15,0 Punkten (N = 5). Dieser Wert veränderte sich zu Woche 28 nicht. Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung des *Subscores* zu Woche 28. Zu Woche 52 erfolgte für keinen Behandlungsarm eine Erhebung des *Subscores* (Tabelle 4-94).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da zur Bewertung des Endpunktes „*Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)* und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)*“ nur die Studie 997HA301 herangezogen wurde.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.9 *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
8HA02PED	<p><u><i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i></u></p> <p>Erhebung: Beide Varianten des Fragebogens, <i>Child Self-Report Questionnaire</i> und <i>Parents/Proxy Questionnaire</i>, wurden jeweils entsprechend vom Patienten selbst und den Eltern/dem Pflegepersonal ausgefüllt.</p> <p>Datenanalyse: Auswertung des Fragebogens durch Fachpersonal (Prüfarzt). Zuordnung der Antworten zu numerischen Äquivalenten (1 - 5). Die Gesamtheit der numerischen Äquivalente nach Beantwortung des Fragebogens wurde in Prozent des maximal erreichbaren Scores ausgedrückt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei der Studie 8HA02PED, um eine nicht randomisierte Studie handelt.
Quelle: Studienprotokoll (95), Studienbericht (18) und Statistischer Analyseplan (97) der Studie 8HA02PED

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studie 8HA02PED nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* wurden für die Studie 8HA02PED transparent im Studienbericht beschrieben (18). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokoll, Studienbericht und Registerberichte der Studie 8HA02PED (18, 95, 97, 100, 102, 105) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studie 8HA02PED zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* im Studienbericht der Studie 8HA02PED, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in dem Studienbericht ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
8HA02PED				
CHO-KLAT Total Score (Child Self-Report Questionnaire)				
Baseline				
Patienten \geq 5 Jahre, N = 45	35	73,7 (12,9)	-	-
Woche 26				
Patienten \geq 5 Jahre, N = 45	22	74,5	77,5 (12,8)	3,0 (10,2)
CHO-KLAT Total Score (Parent/Proxy Questionnaire)				
Baseline				
Patienten \geq 5 Jahre, N = 45	34	73,4 (15,8)	-	-
Woche 26				
Patienten \geq 5 Jahre, N = 45	17	71,0	79,5 (12,7)	8,4 (10,7)
<i>Full Analysis Set, LOCF-Analyse</i>				
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 84, 85				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)**8HA02PED**

In der Studie 8HA02PED wurde der CHO-KLAT *Total Score* sowohl auf Basis des *Child Self-Reported Questionnaire* (N = 35) als auch auf Basis des *Parent/Proxy Questionnaire* (N = 34) berechnet. Die Ursprungswerte bezifferten sich im Mittel auf 73,7 Punkte bzw. 73,4 Punkte. Zu Woche 26 beliefen sich die Baselinewerte für den *Child Self-Reported Questionnaire* (N = 22) auf 74,5 Punkte und für den *Parent/Proxy Questionnaire* (N = 17) auf 73,4 Punkte. Während dieses Zeitraums stieg der CHO-KLAT *Total Score* um 3,0 Punkte auf 77,5 Punkte bzw. um 8,4 Punkte auf 79,5 Punkte, was einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten bedeutet (Tabelle 4-97).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da zur Bewertung des Endpunktes *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) nur die Studie 8HA02PED herangezogen wurde.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.10 European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<u><i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> (EQ-5D)</u> Erhebung: Der Fragebogen wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt und der aktuelle Gesundheitsstatus mit Hilfe der EQ-5D VAS bewertet. Datenanalyse: Berechnung der durchschnittlichen Bewertungen der EQ-5D VAS.
8HA02PED	<u><i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> (EQ-5D)</u> Erhebung: Der Fragebogen wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt und der aktuelle Gesundheitsstatus mit Hilfe der EQ-5D VAS bewertet. Verwendung des sprachlich an das Alter angepassten EQ-5D-Y für die Altersklasse 7 - 12 Jahre. Datenanalyse: Berechnung der durchschnittlichen Bewertungen der EQ-5D VAS.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301 und 8HA02PED, um nicht randomisierte Studien handelt.						
Quelle: Studienprotokoll (93, 95), Studienbericht (18, 19) und Statistischer Analyseplan (96, 97) der Studien 997HA301 und 8HA02PED						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *European Quality of Life-5 Dimensions* erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301 und 8HA02PED nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes *European Quality of Life-5 Dimensions* wurden in den Studien 997HA301 und 8HA02PED transparent im Studienbericht beschrieben (18, 19) Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 18, 19, 64-68, 93, 95-97, 100, 102, 105) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes *European Quality of Life-5 Dimensions* überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301 und 8HA02PED zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes *European Quality of Life-5 Dimensions* im Studienbericht der Studien 997HA301 und 8HA02PED, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS)* – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	MW (SD)		
		Baseline	innerhalb der Studie	Veränderung zur Baseline
997HA301				
EQ-5D VAS				
Baseline				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	115	75,3 (21,8)	-	-
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	24	77,1 (13,4)	-	-
Arm 3 episodische Dosierung, (auf Nachfrage), N = 23	23	74,5 (18,26)	-	-
Gesamt, N = 164	162	75,4 (20,21)	-	-
Woche 28				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	76	76,3	80,5 (17,7)	4,3 (20,0)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	6	69,3	78,7 (6,7)	9,3 (21,6)
Arm 3 episodische Dosierung, (auf Nachfrage), N = 23	9	73,3	71,1 (23,5)	-2,2 (7,0)
Gesamt, N = 164	91	75,5	79,5 (17,9)	4,0 (19,2)
Woche 52				
Arm 1 individualisierte Prophylaxe, N = 117	11	67,9	77,9 (20,2)	10,0 (31,2)
Arm 2 wöchentliche Prophylaxe, N = 24	0	0	-	-
Arm 3 episodische Dosierung, (auf Nachfrage), N = 23	0	0	-	-
Gesamt, N = 164	11	67,9	77,9 (20,2)	10,0 (31,2)
8HA02PED				
EQ-5D-Y VAS				
Baseline				
Patienten \geq 7 Jahre, N = 26	25	86,7 (14,1)	-	-
Woche 26				
Patienten \geq 7 Jahre, N = 26	21	88,3	91,8 (9,5)	3,5 (12,7)
<i>Full Analysis Set, LOCF-Analyse</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 118, Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 92				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)**997HA301**

In der Studie 997HA301 gaben die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline durchschnittlich 75,3 Punkte (N = 115), unter wöchentlicher Prophylaxe 77,1 Punkte (N = 24) und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 75,5 Punkte (N = 23) auf der VAS des EQ-5D an. Für die Gesamtpopulation wurde zur Baseline ein Wert von 75,4 Punkten errechnet. Zu Woche 28 ergab sich für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe zur Baseline ein Mittelwert von 76,3 Punkten (N = 76). Der aktuelle Gesundheitsstatus verbesserte sich durchschnittlich um 4,3 Punkte auf 80,5 Punkte. Unter wöchentlicher Prophylaxe ergab sich zur Baseline ein Wert von 69,3 Punkten (N = 6) zu Woche 28. Der aktuelle Gesundheitsstatus verbesserte sich im Durchschnitt während der Studie um 9,3 Punkte auf einen Wert von 78,7 Punkten. Für Patienten mit einer episodischen Dosierung (auf Nachfrage) ergab sich zur Baseline ein Mittelwert von 73,3 Punkten (N = 9) zu Woche 28. Der aktuelle Gesundheitsstatus verschlechterte sich durchschnittlich um 2,2 Punkte auf einen Wert von 71,1 Punkten. Für die Gesamtpopulation wurde zur Baseline ein Wert von 75,5 Punkten (N = 91) zu Woche 28 errechnet. Der aktuelle Gesundheitsstatus verbesserte sich im Mittel um 4,0 Punkte auf 79,5 Punkte. Zu Woche 52 erreichten Patienten unter der individualisierten Prophylaxe zur Baseline einen Wert von 67,9 Punkten (N = 11). Der aktuelle Gesundheitsstatus verbesserte sich im Mittel um 10 Punkte auf einen Wert von 77,9 Punkten. Da für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) keine Bewertungen durch den Patienten zu Woche 52 durchgeführt wurden, entsprechen die Daten der Gesamtpopulation der Woche 52, denen der Patienten unter individualisierter Prophylaxe (Tabelle 4-100).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED gaben die Patienten, die mindestens 7 Jahre alt waren, zur Baseline ein Wert von 86,7 Punkten (N = 25) auf der VAS des EQ-5D an. Zu Woche 26 ergab sich für diese Patienten zur Baseline ein Wert von 88,3 Punkten (N = 21). Während der Studie verbesserte sich der aktuelle Gesundheitsstatus durchschnittlich um 3,5 Punkte auf 91,8 Punkte (Tabelle 4-100).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.11 Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<p><u>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung aller UE in der eCRF, die ab der ersten Gabe von Efmoroctocog alfa bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe von Efmoroctocog alfa, aufgetreten sind. Aufzeichnung aller SUE in der eCRF, die von Beginn der Einwilligungserklärung bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zusammenfassung • Unerwünschte Ereignisse geordnet nach <i>System Organ Class (SOC)</i> • Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 3\%$ der Patienten eintraten <p>Datenanalyse: Auswertung nach Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.</p>
8HA02PED	<p><u>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung aller UE in der eCRF, die ab der ersten Gabe von Efmoroctocog alfa bis 30 (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe von Efmoroctocog alfa, aufgetreten sind. Aufzeichnung aller SUE in der eCRF, die von Beginn der Einwilligungserklärung bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zusammenfassung • Unerwünschte Ereignisse geordnet nach <i>System Organ Class (SOC)</i> • Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 3\%$ der Patienten eintraten <p>Datenanalyse: Auswertung nach Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.</p>
8HA01EXT	<p><u>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Erhebung: Aufzeichnung aller UE in der eCRF, die ab der ersten Gabe von Efmoroctocog alfa bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe von Efmoroctocog alfa, aufgetreten sind. Aufzeichnung aller SUE in der eCRF, die von Beginn der Einwilligungserklärung bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zusammenfassung • Unerwünschte Ereignisse geordnet nach <i>System Organ Class (SOC)</i> • Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 3\%$ der Patienten eintraten <p>Datenanalyse: Auswertung nach Anzahl und Prozentzahl an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Todesfälle wurden als SUE klassifiziert.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- *
8HA01EXT	- *	nein	ja	ja	ja	- *

*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, um nicht randomisierte Studien handelt.

Quelle: Studienprotokoll (93-95), Studienbericht (17-19) und Statistischer Analyseplan (96-98) der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT transparent im Studienbericht beschrieben (17-19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 17-19, 64-68, 93-106) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Studienbericht der Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Die Methodik der Interimsanalyse der Studie 8HA01EXT ist exakt beschrieben. Der *Cut off* der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Die Daten sind zwischen Studienprotokoll und Studienbericht konsistent.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-103: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Zusammenfassung – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienarm					
	n (%)					
Endpunkt Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse						
997HA301						
	Arm 1 N = 118		Arm 2 N = 24	Arm 3 N = 23	<i>Surgery Subgroup</i> N = 9	Gesamt (N = 164)
	Advate N = 30	Efmoroc- cog alfa N = 117				
Patienten mit ≥ 1 UE	3 (10,0)	80 (68,4)	18 (75,0)	10 (43,5)	4 (44,4)	108 (65,9%)
Studienabbrüche aufgrund von UE	0	1 (0,9)	3 (12,5)	0	0	4 (2,4)
Patienten mit ≥ 1 SUE	0	10 (8,5)	2 (8,3)	0	2 (22,2)	14 (8,5)
Todesfälle	0	1 (0,9)	0	0	0	1 (0,6)
8HA02PED						
	< 6 Jahre N = 36		6 bis < 12 Jahre N = 35		Gesamt N = 71	
Patienten mit ≥ 1 UE	31 (88,6)		28 (82,4)		59 (85,5)	
Studienabbrüche aufgrund von UE	0		0		0	
Patienten mit ≥ 1 SUE	4 (11,4)		1 (2,9)		5 (7,2)	
Todesfälle	0		0		0	
8HA01EXT						
	Gesamtpopulation ohne große chirurgische Eingriffe		<i>Surgery Subgroup</i>		Gesamt N = 211	
	Studienteil- nehmer aus 8HA02PED N = 61	Studienteil- nehmer aus 997HA301 N = 150	Studienteil- nehmer aus 8HA02PED N = 0	Studienteil- nehmer aus 997HA301 N = 15		
Patienten mit ≥ 1 UE	27 (44,3)	111 (74,0)	0	7 (46,7)	139 (65,9)	
Studienabbrüche aufgrund von UE	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,5)	
Patienten mit ≥ 1 SUE	6 (9,8)	17 (11,3)	0	1 (6,7)	23 (10,9)	
Todesfälle	0	0	0	0	0	
<i>Safety analysis set</i>						
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 36, Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 27, Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 19						
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse geordnet nach *System Organ Class (SOC)*– aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienarm			
	n (%)			
Endpunkt Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC				
997HA301				
SOC	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,7)	0	0	2 (1,2)
Herzerkrankungen	3 (2,6)	0	0	3 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,9)	0	0	1 (0,6)
Augenerkrankungen	2 (1,7)	0	0	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (13,7)	4 (16,7)	2 (8,7)	22 (13,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (12,8)	2 (8,3)	4 (17,4)	21 (12,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,9)	0	0	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	0	0	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (29,1)	3 (12,5)	6 (26,1)	43 (26,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (12,0)	4 (16,7)	0	18 (11,0)
Untersuchungen	7 (6,0)	1 (4,2)	1 (4,3)	9 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	24 (20,5)	6 (25,0)	1 (4,3)	31 (18,9)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (11,1)	7 (29,2)	2 (8,7)	22 (13,4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (2,6)	1 (4,2)	1 (4,3)	5 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (4,2)	0	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (7,7)	4 (16,7)	1 (4,3)	14 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (5,1)	3 (12,5%)	1 (4,3)	10 (6,1)
Gefäßerkrankungen	4 (3,4)	1 (4,2)	0	5 (3,0)

	Studienarm		
	n (%)		
8HA02PED			
	< 6 Jahre N = 36	6 bis < 12 Jahre N = 35	Gesamt N = 71
Herzerkrankungen	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
Augenerkrankungen	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (25,7)	7 (20,6)	16 (23,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (11,4)	5 (14,7)	9 (13,0)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (8,6)	3 (8,8)	6 (8,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (62,9)	16 (47,1)	38 (55,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (22,9)	7 (20,6)	15 (21,7)
Untersuchungen	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (20,0)	9 (26,5)	16 (23,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (5,7)	4 (11,8)	6 (8,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (28,6)	8 (23,5)	18 (26,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (5,7)	0	2 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,9)	0	1 (1,4)
8HA01EXT			
	Patienten aus Studie 8HA02PED N = 61	Patienten aus Studie 997HA301 N = 150	Gesamt N = 211
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	2 (1,3)	2 (0,9)
Herzerkrankungen	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	4 (2,7)	4 (1,9)
Augenerkrankungen	0	4 (2,7)	4 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,2)	30 (20,0)	35 (16,6)

	Studienarm		
	n (%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,9)	14 (9,3)	17 (8,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,6)	2 (1,3)	3 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (29,5)	59 (39,3)	77 (36,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (11,5)	32 (21,3)	39 (18,5)
Untersuchungen	0	7 (4,7)	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (3,3)	38 (25,2)	40 (19,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0	15 (10,0)	15 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0	7 (4,7)	7 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)	6 (4,0)	7 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,6)	10 (6,7)	11 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (6,6)	14 (9,3)	18 (8,5)
Gefäßerkrankungen	0	3 (2,0)	3 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	7 (4,7)	7 (3,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	3 (2,0)	3 (1,4)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (3,3)	1 (0,7)	3 (1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	2 (1,3)	2 (0,9)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Soziale Umstände	0	1 (0,7)	1 (0,5)
<i>Safety analysis set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 37, Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 28 Studienbericht, 8HA01EXT (17) Tabelle 20			
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienarm			
	n (%)			
Endpunkt Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Nasopharyngitis	16 (13,7)	1 (4,2)	3 (13,0)	20 (12,2)
Arthralgie	10 (8,5)	2 (8,3)	1 (4,3)	13 (7,9)
Kopfschmerz	5 (4,3)	6 (25,0)	2 (8,7)	13 (7,9)
Infektion der oberen Atemwege	6 (5,1)	0	3 (13,0)	9 (5,5)
Influenza	5 (4,3)	0	0	5 (3,0)
Fieber	3 (2,6)	1 (4,2)	1 (4,3)	5 (3,0)
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 36	6 bis < 12 Jahre N = 35	Gesamt N = 71	
Husten	7 (20,0)	6 (17,6)	13 (18,8)	
Infektion der oberen Atemwege	7 (20,0)	2 (5,9)	9 (13,0)	
Sturz	4 (11,4)	2 (5,9)	6 (8,7)	
Nasopharyngitis	2 (5,7)	4 (11,8)	6(8,7)	
Abdominale Schmerzen	1 (2,9)	4 (11,8)	5 (7,2)	
Kopfverletzung	3 (8,6)	2 (5,9)	5 (7,2)	
Kopfschmerz	1 (2,9)	4 (11,8)	5 (7,2)	
Erbrechen	3 (8,6)	2 (5,9)	5 (7,2)	
Diarrhoe	3 (8,6)	1 (2,9)	4 (5,8)	
Entzündungen des Ohrs	2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)	
Müdigkeit	1 (2,9)	3 (8,8)	4 (5,8)	
Schmerzen in den Extremitäten	2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)	
Pharyngitis	2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)	
Saisonale Allergie	2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)	
Tonsillitis	2 (5,7)	2 (5,9)	4 (5,8)	
Arthralgie	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)	

	Studienarm		
	n (%)		
Schwellung der Gelenke	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
Fieber	1 (2,9)	2 (5,9)	3 (4,3)
Rhinorrhoe	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,3)
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (8,6)	0	3 (4,3)
8HA01EXT			
	Patienten aus Studie 8HA02PED N = 61	Patienten aus Studie 997HA301 N = 150	Gesamt N = 211
Nasopharyngitis	3 (4,9)	24 (16,0)	27 (12,8)
Infektion der oberen Atemwege	3 (4,9)	13 (8,7)	16 (7,6)
Gelenkschmerz	0	11 (7,3)	11 (5,2)
Sturz	3 (4,9)	7 (4,7)	10 (4,7)
Durchfall	1 (1,6)	7 (4,7)	8 (3,8)
Platzwunde	0	8 (5,3)	8 (3,8)
Husten	1 (1,6)	6 (4,0)	7 (3,3)
Kopfschmerz	0	7 (4,7)	7 (3,3)
Grippe	1 (1,6)	6 (4,0)	7 (3,3)
<i>Safety analysis set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 38, Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 29, Studienbericht 8HA01EXT (17) Tabelle 21			
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis			

Unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

997HA301

In der Studie 997HA301 trat bei 3 Patienten (10,0 %), die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, unter Advate Behandlung (N = 30), und unter der Therapie mit Efmoroctocog alfa (N = 117) bei 80 Patienten (68,4 %), mindestens ein UE auf. Unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 24) gab es 18 Patienten (75,0 %), unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) 10 Patienten (43,5 %) und in der *Surgery Subgroup* (N = 9) 4 Patienten (44,4 %), die mindestens ein UE erlebten. Studienabbrüche aufgrund von UE traten bei einem Patienten (0,9 %) unter individualisierter Prophylaxe und bei 3 Patienten (12,5 %) unter wöchentlicher Prophylaxe auf (je unter Therapie mit Efmoroctocog alfa). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 10 Patienten (8,5 %) unter individualisierter Prophylaxe, bei 2 Patienten (8,3 %) unter wöchentlicher Prophylaxe und in der *Surgery Subgroup* bei 2 Patienten (22,2 %) auf. Es gab einen Todesfall (0,9 %) unter der Behandlung mit Efmoroctocog alfa (Tabelle 4-103).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED trat bei 31 Patienten (88,6 %), die jünger als 6 Jahre alt waren, und bei 28 Patienten (82,4 %), die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, mindestens ein UE auf. Es gab keine Studienabbrüche. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 4 Patienten (11,4 %) unter 6 Jahren und bei einem Patienten (2,9 %) im Alter zwischen 6 und 12 Jahren auf (Tabelle 4-103).

8HA01EXT

Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie teilnahmen

Unter den Studienteilnehmern der Studie 8HA01EXT, die vorher an der Studie 997HA301 teilgenommen hatten und keinen chirurgischen Eingriff durchlebten (N = 150), gab es 111 Patienten (74,0 %) mit mindestens einem UE, 1 Studienabbruch (0,7 %) aufgrund von UE und 17 Patienten (11,3 %) mit mindestens einem SUE. In der *Surgery Subgroup* wurden 7 Patienten (46,7 %) mit mindestens einem UE und 1 Patient (6,7 %) mit mindestens einem SUE dokumentiert (Tabelle 4-103).

Studienteilnehmer, die vormals an der 8HA02PED Studie teilnahmen

In der Studie 8HA01EXT trat bei 27 Patienten (44,3 %), die keinen chirurgischen Eingriff erfuhren und zuvor Teilnehmer der Studie 8HA02PED waren (N = 61), mindestens ein UE, und bei 6 Patienten (9,8 %) mindestens ein SUE auf. In der Studie 8HA01EXT trat kein Todesfall auf (Tabelle 4-103).

Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC

997HA301

In der Studie 997HA301 wurden insgesamt 43 Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,2 %) dokumentiert. Davon traten 34 (29,1 %) unter individualisierter Prophylaxe, 3 (12,5 %) unter wöchentlicher Prophylaxe und 6 (26,1 %) unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) auf. Es wurden 31 Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenhauterkrankungen (18,9 %) über alle Behandlungsarme dokumentiert. Davon entfielen 24 (20,5 %) auf Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, 6 (25,0 %) auf Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und 1 (4,3 %) auf Patienten, die eine episodische Dosierung erhielten. Insgesamt wurden 21 Ereignisse der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (12,8 %), 22 Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (13,4 %) und 22 Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems (13,4 %) dokumentiert (Tabelle 4-104).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden insgesamt 38 Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55,1 %) dokumentiert. Davon entfielen 22 (62,9 %) auf Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, und 16 (47,1 %) auf Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren. Es traten 18 Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums auf. Davon entfielen 10 (28,6 %) auf Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, und 8 (23,5 %) auf Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren. Insgesamt wurden 16 Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenhauterkrankungen (23,2 %), 16 Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (23,2 %) und 15 Ereignisse der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (21,7 %) dokumentiert (Tabelle 4-104).

8HA01EXT

In der Studie 8HA01EXT wurden insgesamt 77 Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (36,5 %) dokumentiert. Davon entfielen 18 (29,5 %) auf Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen, und 59 (39,3 %) auf Studienteilnehmer, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen. Insgesamt wurden 40 Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenhauterkrankungen dokumentiert. Davon traten 2 (3,3 %) bei Studienteilnehmern, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen, und 38 (25,2 %) bei Studienteilnehmern, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, auf. Über alle Behandlungsarme wurden 39 Ereignisse der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (18,5 %), 35 Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (16,6 %) und 18 Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (8,5 %) dokumentiert (Tabelle 4-104).

Auftreten unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten997HA301

In der Studie 997HA301 wurden 20 Nasopharyngitis Erkrankungen (12,2 %) dokumentiert, davon entfielen 16 (13,7 %) auf Patienten unter individualisierter Prophylaxe (N = 117), 1 (4,2 %) auf Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 24) und 3 (13,0 %) auf Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (N = 23). Arthralgie und Kopfschmerz betraf 13 Patienten (7,9 %) aller Behandlungsarme (Tabelle 4-105).

8HA02PED

In der Studie 8HA02PED wurden 13 Patienten mit Husten (18,8 %), wovon 7 (20,0 %) Patienten jünger als 6 Jahre alt waren und 6 (17,6 %) zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, dokumentiert. Es gab insgesamt 9 Infektionen der Atemwege (13,0 %), davon entfielen 7 (20,0 %) auf Patienten unter 6 Jahren und 2 (5,9 %) auf Patienten zwischen 6 und 12 Jahren. Insgesamt traten 6 Stürze (8,7 %) und 6 Fälle von Nasopharyngitis (8,7 %) über beide Populationen auf (Tabelle 4-105).

8HA01EXT

In der Studie 8HA01EXT gab es 27 Patienten (12,8 %) mit Nasopharyngitis, davon waren 3 Patienten (4,9 %) ehemalige Teilnehmer der Studie 8HA02PED und 24 Patienten (16,0 %) ehemalige Teilnehmer der Studie 997HA301. Es gab insgesamt 16 Infektionen der oberen Atemwege (7,6 %), wovon 3 (4,9 %) auf ehemalige Studienteilnehmer der Studie 8HA02PED und 13 (8,7 %) auf ehemalige Studienteilnehmer der Studie 997HA301 entfielen. Insgesamt wurden 11 Patienten (5,2 %) mit Gelenkschmerzen und 10 (4,7 %) mit Stürzen dokumentiert (Tabelle 4-105).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.12 Hemmkörperentwicklung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Hemmkörperentwicklung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
997HA301	<u>Hemmkörperentwicklung</u> Erhebung: Bei jeder Visite nach einer <i>Wash-out</i> Phase von 48 h, in der kein den Faktor VIII enthaltene Präparat verabreicht werden durfte. Datenanalyse: Auswertung mittels Nijmegen-Bethesda Assay durch ein Zentrallabor.
8HA02PED	<u>Hemmkörperentwicklung</u> Erhebung: Bei jeder Visite nach einer <i>Wash-out</i> Phase von 48 h, in der kein den Faktor VIII enthaltene Präparat verabreicht werden durfte. Datenanalyse: Auswertung mittels Nijmegen-Bethesda Assay durch ein Zentrallabor.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hemmkörperentwicklung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
997HA301	- *	nein	ja	ja	ja	- **
8HA02PED	- *	nein	ja	ja	ja	- **
*: Nicht auszufüllen, da es sich bei den Studien 997HA301 und 8HA02PED, um nicht randomisierte Studien handelt.						
Quelle: 997HA301 und 8HA02PED Studienprotokoll (93, 95), Studienbericht (18, 19) und Statistischer Analyseplan (96, 97)						

- Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Hemmkörperentwicklung erfolgte nicht verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 997HA301, die eine Einzeldosis Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das FAS eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studien 997HA301 und 8HA02PED nicht ergebnisrelevant.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes Hemmkörperentwicklung wurden in den Studien 997HA301, und 8HA02PED transparent im Studienbericht beschrieben (18, 19). Die Darstellung des Ergebnisses ist nicht von seiner Ausprägung abhängig.

Studienprotokolle, Studienberichte, Registerberichte und Publikationen der Studien (1, 10, 18, 19, 64-68, 93, 95-97, 100, 102, 105) stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse des Endpunktes Hemmkörperentwicklung überein. Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien 997HA301 und 8HA02PED zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen.

- Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Analyse des Endpunktes Hemmkörperentwicklung im Studienbericht der Studien 997HA301 und 8HA02PED, in dem statistischen Analyseplan und in dem Studienprotokoll war transparent. Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Der Patientenfluss in den Studienberichten ist transparent.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-108: Hemmkörperentwicklung (Nijmegen-Bethesda Assay) – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm				
Endpunkt Hemmkörperentwicklung (Nijmegen-Bethesda Assay)				
997HA301				
	Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 118	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 165
Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Expositionstagen				
N	107	1	2	110
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0,0; 3,4]	0 [0,0; 97,5]	0 [0,0; 84,2]	0 [0,0;3,3]
Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml, $< 5,0$ BU/ml und ≥ 50 Expositionstagen				
N	107	1	2	110
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0,0; 3,4]	0 [0,0; 97,5]	0 [0,0; 84,2]	0 [0,0; 3,3]
Gesamtes Patientenkollektiv				
N	117	24	23	164
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0,0; 3,1]	0 [0,0; 14,2]	0 [0,0; 14,8]	0 [0,0; 2,2]
8HA02PED				
	< 6 Jahre N = 36	6 bis < 12 Jahre N = 35	Gesamt N = 71	
Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Expositionstagen				
N	27	34	61	
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0; 12,77]	0 [0; 10,28]	0 [0; 5,87]	
Patienten mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml, $< 5,0$ BU/ml und ≥ 50 Expositionstagen				
N	27	34	61	
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0; 12,77]	0 [0; 10,28]	0 [0; 5,87]	
Gesamtes Patientenkollektiv				
N	36	35	71	
Inzidenzrate (%) [95 % KI]	0 [0; 9,74]	0 [0; 10,00]	0 [0; 5,06]	
<i>Safety analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 50, Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 36				
BU: <i>Bethesda units</i> , KI: Konfidenzintervall, ml: Mililiter, N: Gruppengröße				

Hemmkörperentwicklung (Nijmegen-Bethesda Assay)997HA301

In keinem der Studienarme sind Patienten bekannt geworden, die einen Titer $\geq 0,6$ BU/ml und mindestens 50 Expositionstage oder einen Titer $\geq 0,6$ BU/ml und $< 5,0$ BU/ml sowie mindestens 50 Expositionstage aufwiesen (Tabelle 4-108).

8HA02PED

In keinem der Studienarme sind Patienten bekannt geworden, die einen Titer $\geq 0,6$ BU/ml und mindestens 50 Expositionstage oder einen Titer $\geq 0,6$ BU/ml und $< 5,0$ BU/ml sowie mindestens 50 Expositionstage aufwiesen (Tabelle 4-108).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nachfolgend werden durchgeführte Subgruppenanalysen deskriptiv dargestellt. Auf die Durchführung von Homogenitäts- und Interaktionstests wurde verzichtet, da in den vorliegenden Studien keine Kontrollgruppe dem zu bewertenden Arzneimittel gegenübergestellt wurde.

Die Darstellung von, im Studienprotokoll festgelegten, Subgruppenanalysen erfolgt für jede Studie einzeln, zunächst durch eine zusammenfassende Übersicht und schließlich detailliert.

Die dargestellten Subgruppenanalysen lassen den Effektmodifikator

- Geschlecht

unberücksichtigt, da nur männliche Studienteilnehmer an den Studien 997HA0301, 8HA02PED und 8HA01EXT teilnahmen.

Der Effektmodifikator

- Alter

wurde ebenfalls, bis auf das a priori definierte Merkmal der Studie 997HA301, nicht berücksichtigt. In die Studie 8HA02PED waren nur Studienteilnehmer ≤ 12 Jahre eingeschrieben, während in die Studie 997HA301 nur Teilnehmer > 12 Jahre aufnahm. Die Studie 8HA01EXT stellt als Extensionsstudie die Ergebnisse separat für die Teilnehmer der Vorgängerstudien dar.

Durch die geringen Gruppengrößen der Studien, würden bei der post hoc Analyse von

- Zentrums- und Ländereffekten

die Subgruppen nicht die notwendige Stichprobengröße erreichen, die für das Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. Diese Tatsache erschwert die Interpretation von Subgruppenanalysen wesentlich (15), sodass diese Analyse nicht durchgeführt wurde.

Studie 997HA301

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen der Studie 997HA301

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	a priori festgelegt (ja/nein)
Studie 997HA301			
Krankheitsschwere bzw. -stadium	Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten: < 12, 12 – 20, 21 – 50, > 50	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline: Keine, ≤ Median, > Median	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Vorangegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis und Dosisintervall	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zum prophylaktischen Dosisintervall	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Alter	12 – 17 Jahre, 18 – 64 Jahre, ≥ 65 Jahre	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
		Unerwünschte Ereignisse	ja
BMI	< 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²	Unerwünschte Ereignisse	ja
Abstammung	kaukasisch, afroamerikanisch, asiatisch, andere	Unerwünschte Ereignisse	ja
HIV/HCV	HIV und/oder HCV, weder HIV noch HCV	Unerwünschte Ereignisse	ja
Ländereffekte/Region	Europa, Nord-Amerika, Andere	Unerwünschte Ereignisse	ja
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19)			
BMI: Body Mass Index, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, kg: Kilogramm, m ² : Quadratmeter			

Tabelle 4-110: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Annualisierte Blutungsepisoden					
Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten					
< 12	n	55	0	0	55
	MW (SD)	2,66 (3,64)	-	-	2,66 (3,64)
12 - 20	n	25	7	11	43
	MW (SD)	2,42 (3,97)	2,01 (1,75)	36,30 (26,47)	11,02 (20,03)
21 - 50	n	29	13	8	50
	MW (SD)	3,15 (4,21)	13,72 (16,69)	31,39 (8,11)	10,42 (13,92)
> 50	n	7	3	4	14
	MW (SD)	6,13 (4,21)	3,43 (4,38)	51,49 (11,85)	18,51 (22,66)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 90					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium

In der Studie 997HA301 (N = 164) durchlebten 55 Patienten, die weniger als 12 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn erfuhren, während der Studie im Mittel nur 2,66 Blutungsepisoden. 43 Patienten durchlebten in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn 12 bis 20 Blutungsepisoden, wohingegen jene im Studienzeitraum im Durchschnitt 11,02 Blutungsepisoden erlitten. Patienten, die vor Studienbeginn 21 bis 50 Blutungsepisoden erfuhren (N = 50), durchlebten während der Studie durchschnittlich nur 10,42 Episoden. Patienten, die vor Studienbeginn mehr als 50 Blutungsepisoden erfuhren (N = 14), erlitten nach Beginn der Studie im Mittel nur 18,51 Episoden.

Die Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten (N = 55) und vor Studienbeginn weniger als 12 Blutungsepisoden durchlebten, erfuhren während der Studie im Durchschnitt nur 2,66 Blutungsepisoden.

Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten (N = 25) und vor Studienbeginn 12 bis 20 Blutungsepisoden durchlebten, erfuhren während der Studie im Mittel lediglich 2,42 Episoden. Die Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 7) erlitten durchschnittlich nur 2,01 Blutungsepisoden. Im Vergleich dazu erlebten Patienten, die eine episodische Dosierung erhielten (N = 11), mit 36,30 Episoden im Durchschnitt mehr Blutungsepisoden als Patienten anderer Interventionsarme.

Patienten, die in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn 21 bis 50 Blutungsepisoden erfuhren und eine individualisierte Prophylaxe bekamen (N = 29), erlitten mit durchschnittlich 3,15 Episoden weniger Blutungsepisoden als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten (N = 13) und im Mittel 13,72 Blutungsepisoden durchlebten, sowie weniger als Patienten mit episodischer Dosierung (N = 8), die im Durchschnitt 31,39 Episoden erfuhren.

Patienten, die in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mehr als 50 Blutungsepisoden erfuhren und eine individualisierte Prophylaxe bekamen (N = 7), erlitten mit durchschnittlich 6,13 Episoden mehr Blutungsepisoden als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten (N = 3) und im Mittel 3,43 Blutungsepisoden durchlebten, sowie weniger als Patienten mit episodischer Dosierung (N = 4), die im Durchschnitt 51,49 Episoden erfuhren (Tabelle 4-110).

Tabelle 4-111: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Annualisierte Blutungsepisoden					
Gelenkbeteiligung					
keine	n	45	2	5	52
	MW (SD)	1,85 (3,25)	20,32 (16,91)	27,04 (11,51)	4,99 (9,52)
≤ Median^a	n	44	14	11	69
	MW (SD)	2,96 (3,86)	9,84 (15,80)	44,18 (20,68)	10,93 (18,45)
> Median^a	n	28	7	7	42
	MW (SD)	4,55 (4,54)	3,48 (4,37)	33,60 (22,49)	9,21 (14,57)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 92					
a: Mediane Anzahl der Zielgelenke zur Baseline					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung

In der Studie 997HA301 durchlebten 52 Patienten, die keine Gelenkbeteiligung zur Baseline erfuhren, im Mittel 4,99 Blutungsepisoden, wohingegen Patienten, die genauso viele bzw. weniger Zielgelenke zur Baseline zeigten als der Median (N = 69), waren durchschnittlich 10,93 Blutungsepisoden ausgesetzt. Patienten, die zur Baseline eine Anzahl von Zielgelenken zeigten, die über dem Median lag, erfuhren im Durchschnitt 9,21 Blutungsepisoden.

Die Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten (N = 45) und zur Baseline keine Gelenkbeteiligung zeigten, erfuhren während der Studie im Durchschnitt nur 1,85 Blutungsepisoden, wohingegen Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe (N = 2) im Mittel 20,32 Blutungsepisoden und Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten (N = 5), sogar 27,04 Episoden erfuhren.

Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten und die genauso viele bzw. weniger Zielgelenke zur Baseline zeigten als der Median (N = 44), erfuhren während der Studie im Mittel 2,96 Episoden. Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe (N = 14) erfuhren im Durchschnitt 9,84 Blutungsepisoden und somit weniger als Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten (N = 11), und durchschnittlich 44,18 Episoden erlitten.

Patienten, die zur Baseline eine Anzahl von Zielgelenken zeigten, die über dem Median lag und eine individualisierte Prophylaxe bekamen (N = 28), erfuhren, mit durchschnittlich 4,55 Episoden, mehr Blutungsepisoden als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten (N = 7) und im Mittel 3,48 Blutungsepisoden durchlebten, sowie weniger als Patienten mit episodischer Dosierung (N = 7), die im Durchschnitt 33,60 Episoden erfuhren (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Annualisierte Blutungsepisoden					
Therapieregime					
prophylak- tisch	n	86	0	0	86
	MW (SD)	3,47 (4,27)	-	-	3,47 (4,27)
episodisch	n	31	23	23	77
	MW (SD)	1,38 (2,14)	8,81 (13,69)	37,23 (20,21)	14,31 (20,26)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 89					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime

In der Studie 997HA301 (N = 164) durchlebten 86 Patienten nach vorangegangenen prophylaktischem Therapieregime im Mittel 3,47 Blutungsepisoden, wohingegen 77 Patienten nach vorangegangenem episodischem Therapieregime durchschnittlich 14,31 Blutungsepisoden erfuhren.

Patienten, die während der Studie eine individualisierte Prophylaxe und auch vor der Studie eine prophylaktisches Therapieregime erhielten (N = 86), erlitten im Durchschnitt 3,47 Blutungsepisoden.

Bei Patienten, die zuvor ein episodisches Therapieregime führten, erlitten unter einer individualisierten Prophylaxe (N = 31) in der Studie durchschnittlich 1,38 Blutungsepisoden. Gleichwohl erlitten Patienten, die zuvor ein episodisches Therapieregime führten, unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 23) im Mittel 8,81 Blutungsepisoden und Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten (N = 23), durchschnittlich 37,23 Blutungsepisoden (Tabelle 4-112).

Tabelle 4-113: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Compliance zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0	Gesamt N = 141
Annualisierte Blutungsepisoden					
<i>Compliance</i>					
< 80 % Dosis und Intervall	n	2	0	-	2
	MW (SD)	7,10 (10,04)	-	-	7,10 (10,04)
≥ 80 % Dosis oder Intervall	n	6	1	-	7
	MW (SD)	3,21 (2,63)	11,14 (-)	-	4,34 (3,84)
≥ 80 % Dosis und Intervall	n	109	22	-	131
	MW (SD)	2,82 (3,87)	8,71 (14,00)	-	3,81 (7,00)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 85					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Compliance zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall

In der Studie 997HA301 (N = 141) durchlebten 2 Patienten, die weniger als 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigten, im Mittel 7,10 Blutungsepisoden. Beide Patienten stammten aus dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe. Durchschnittlich 4,34 Blutungsepisoden traten bei Patienten (N = 7), die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis oder Intervall zeigten, auf. Patienten die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigten (N = 131), erlitten im Mittel nur 3,81 Blutungsepisoden während der Studie.

Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis oder Intervall zeigten und eine individualisierte Prophylaxe erhielten (N = 6), durchlebten im Durchschnitt 3,21 Blutungsepisoden während der Studie. Hingegen erfuhren Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe (N = 1) im Mittel 11,14 Episoden. Sofern die Patienten wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigten, erfuhren sie unter individualisierter Prophylaxe (N = 109) mit durchschnittlich 2,82 Blutungsepisoden weniger als unter wöchentlicher Prophylaxe (N = 22), wobei die mittlere Blutungsepisodenanzahl bei 8,71 lag (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-114: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0	Gesamt N = 141
Annualisierte Blutungsepisoden					
<i>Compliance</i>					
< 80 %	n	6	0	-	6
	MW (SD)	3,84 (5,49)	-	-	3,84 (5,49)
≥ 80 %	n	111	23	-	134
	MW (SD)	2,86 (3,85)	8,81 (13,69)	-	3,89 (6,95)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 86					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Compliance zur prophylaktischen Dosis

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten, die weniger als 80 % *Compliance* zu der prophylaktischen Dosis zeigten (N = 6), im Mittel 3,84 Blutungsepisoden während der Studie. Diese Patienten stammten aus dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe.

Insgesamt erlebten die 134 Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zur prophylaktischen Dosis zeigten, im Mittel 3,89 Blutungsepisoden. Davon stammten 111 Patienten aus dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe. Diese erfuhren im Durchschnitt 2,86 Blutungsepisoden und somit weniger als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe verabreicht bekamen (N = 23), und durchschnittlich 8,81 Blutungsepisoden erlitten (Tabelle 4-114).

Tabelle 4-115: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zum prophylaktischen Dosisintervall (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 0	Gesamt N = 141
Annualisierte Blutungsepisoden					
<i>Compliance</i>					
< 80 %	n	4	1	-	5
	MW (SD)	6,15 (6,04)	11,14 (-)	-	7,15 (5,69)
≥ 80 %	n	113	22	-	135
	MW (SD)	2,80 (3,82)	8,71 (14,00)	-	3,76 (6,91)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 87					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zum prophylaktischen Dosisintervall

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten, die weniger als 80 % *Compliance* zum prophylaktischen Dosisintervall zeigten (N = 5), im Mittel 7,15 Blutungsepisoden während der Studie. Diese Patienten stammten aus dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe (N = 4) und dem Interventionsarm der wöchentlichen Prophylaxe (N = 1). Im Durchschnitt erfuhren die Patienten mit individualisierter Prophylaxe 6,15 bzw. mit wöchentlicher Prophylaxe 11,14 Blutungsepisoden während der Studie.

Insgesamt erlebten 135 Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zum prophylaktischen Dosisintervall zeigten, im Mittel 3,76 Blutungsepisoden. Davon stammten 113 Patienten aus dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe. Diese erfuhren im Durchschnitt 2,80 Blutungsepisoden und somit weniger als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe verabreicht bekamen (N = 22) und durchschnittlich 8,71 Blutungsepisoden erlitten (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Alter (997HA301)

		Arm 1 individualisierte Prophylaxe N = 117	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe N = 24	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage) N = 23	Gesamt N = 164
Annualisierte Blutungsepisoden					
Alter					
12 – 17 Jahre	n	11	0	2	13
	MW (SD)	2,63 (2,78)	-	28,85 (23,43)	6,66 (12,21)
18 – 64 Jahre	n	105	23	21	149
	MW (SD)	2,88 (4,00)	8,81 (13,69)	38,03 (20,35)	8,75 (15,53)
≥ 65 Jahre	n	1	0	0	1
	MW (SD)	9,53 (-)	-	-	9,53 (-)
<i>Full analysis set</i>					
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 93					
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung					

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Alter

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (N = 13) durchschnittlich 6,66 Blutungsepisoden. In der Gruppe der 18 bis 64 Jährigen (N = 149) traten im Mittel 8,75 Episoden auf. Der Patient, der mindestens 65 Jahre alt war (N = 1), erlebte im Durchschnitt 9,53 Blutungsepisoden während der Studie.

Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (N = 11), die eine individualisierte Prophylaxe erfuhren, erlitten mit durchschnittlich 2,63 Blutungsepisoden weniger als Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten (N = 2) und im Mittel 28,85 Blutungsepisoden erlitten.

Patienten, die zwischen 18 und 64 Jahren alt waren und eine individualisierte Prophylaxe erhielten (N = 105), durchlebten im Mittel 2,88 Blutungsepisoden. Patienten gleichen Alters, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten (N = 23), erfuhren durchschnittlich 8,81 Episoden. Dieses sind weniger Episoden im Vergleich zu Patienten unter episodischer Dosierung (N = 21), die im Durchschnitt 38,03 Blutungsepisoden erlebten.

Der Patient, der mindestens 65 Jahre alt war und eine individualisierte Prophylaxe erhielt (N = 1) erfuhr jährlich 9,53 Blutungsepisoden (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Alter (997HA301)

	Alter		
	12 – 17 Jahre N = 13	18 – 64 Jahre N = 150	≥ 65 Jahre N = 1
Patienten mit ≥ 1 UE			
n	9	98	1
%	69,2	65,3	100,0
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n	0	2	0
%	-	1,3%	-
SOC Herzerkrankungen			
n	0	2	1
%	-	1,3	100,0
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
n	0	1	0
%	-	0,7	-
SOC Augenerkrankungen			
n	1	1	0
%	7,7	0,7	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n	2	19	1
%	15,4	12,7	100,0
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n	2	19	0
%	15,4	12,7	-
SOC Leber- und Gallenerkrankungen			
n	0	1	0
%	-	0,7	-
SOC Erkrankungen des Immunsystems			
n	0	1	0
%	-	0,7	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n	3	40	0
%	23,1	26,7	-

	Alter		
	12 – 17 Jahre N = 13	18 – 64 Jahre N = 150	≥ 65 Jahre N = 1
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n	2	15	1
%	15,4	10,0	100,0
SOC Untersuchungen			
n	0	9	0
%	-	6,0	-
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
n	1	30	0
%	7,7	20,0	-
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
n	2	20	0
%	15,4	13,3	-
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
n	0	5	0
%	-	3,3	-
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
n	0	1	0
%	-	0,7	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n	3	11	0
%	23,1	7,3	-
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n	1	9	0
%	7,7	6,0	-
SOC Gefäßerkrankungen			
n	0	5	0
%	-	3,3	-
<i>Safety analysis set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 145			
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SOC: <i>System Organ Class</i> , UE: unerwünschtes Ereignis			

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Alter

In der Studie 997HA301 gab es 9 Patienten (69,2 %) im Alter von 12 bis 17 Jahren, 98 Patienten (65,3 %) im Alter von 18 bis 64 Jahren und 1 Patienten, der mindestens 65 Jahre alt war, mit mindestens einem UE (Tabelle 4-117).

Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren

Insgesamt traten bei 3 Patienten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (23,1 %), und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums auf. Bei 2 Patienten (15,4 %) kam es zu Ereignissen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (15,4 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen des Nervensystems (Tabelle 4-117).

Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren

Am häufigsten traten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 40 Fällen (26,7 %) auf. Insgesamt erlitten 30 Patienten (20,0 %) Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen und 20 Patienten (13,3 %) eine Erkrankung des Nervensystems (Tabelle 4-117).

Patient im Alter von mindestens 65 Jahren

Der Patient erlitt ein Ereignis der SOC Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Herzerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in dieser Studie (Tabelle 4-117).

Tabelle 4-118: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach BMI (997HA301)

	BMI	
	BMI < 30 kg/m ² N = 144	BMI ≥ 30 kg/m ² N = 20
Patienten mit ≥ 1 UE		
n	94	14
%	65,3	70,0
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n	2	0
%	1,4	-
SOC Herzerkrankungen		
n	3	0
%	2,1	-
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
n	1	0
%	0,7	-
SOC Augenerkrankungen		
n	1	1
%	0,7	5,0

	BMI	
	BMI < 30 kg/m² N = 144	BMI ≥ 30 kg/m² N = 20
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n	21	1
%	14,6	5,0
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n	20	1
%	13,9	5,0
SOC Leber- und Gallenerkrankungen		
n	1	0
%	0,7	-
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
n	1	0
%	0,7	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n	33	10
%	22,9	50,0
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n	14	4
%	9,7	20,0
SOC Untersuchungen		
n	7	2
%	4,9	10,0
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
n	29	2
%	20,1	10,0
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
n	21	1
%	14,6	5,0
SOC Psychiatrische Erkrankungen		
n	5	0
%	3,5	-
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n	1	0
%	0,7	-

	BMI	
	BMI < 30 kg/m² N = 144	BMI ≥ 30 kg/m² N = 20
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n	10	4
%	6,9	20,0
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
n	9	1
%	6,3	5,0
SOC Gefäßerkrankungen		
n	5	0
%	3,5	-
<i>Safety analysis set</i>		
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 146		
BMI: <i>Body Mass Index</i> , N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SOC: <i>System Organ Class</i> , UE: unerwünschtes Ereignis		

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach BMI

Insgesamt trat bei 94 Patienten (65,3 %) mit einem BMI von < 30 kg/m² und bei 14 Patienten (70,0 %) mit BMI ≥ 30 kg/m² mindestens ein UE auf.

Patienten mit BMI < 30 kg/m²

Am häufigsten traten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, wobei 33 Patienten (22,9 %) betroffen waren. 29 Patienten (20,1 %) erlitten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenhauterkrankungen. Es gab je 21 Patienten (14,6 %) mit Erkrankungen des Nervensystems bzw. des Gastrointestinaltraktes. 20 Patienten (13,9 %) erlitten Ereignisse der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

Am häufigsten traten, mit 10 betroffenen Patienten (50,0 %), Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Je 4 Patienten (20,0 %) erlitten Ereignisse der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bzw. Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums. Bei je 2 Patienten (10,0 %) traten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenhauterkrankungen und Ereignisse der SOC Untersuchungen auf (Tabelle 4-118).

Tabelle 4-119: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Abstammung (997HA301)

	Abstammung			
	kaukasisch N = 107	afro- amerikanisch N = 10	asiatisch N = 42	andere N = 5
Patienten mit ≥ 1 UE				
n	72	6	26	4
%	67,3	60,0	61,9	80,0
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
n	1	0	1	0
%	0,9	-	2,4	-
SOC Herzerkrankungen				
n	1	1	1	0
%	0,9	10,0	2,4	-
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
n	1	0	0	0
%	0,9	-	-	-
SOC Augenerkrankungen				
n	1	0	1	0
%	0,9%	-	2,4	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
n	13	1	8	0
%	12,1	10,0	19,0	-
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
n	15	1	5	0
%	14,0	10,0	11,9	-
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
n	1	0	0	0
%	0,9	-	-	-
SOC Erkrankungen des Immunsystems				
n	1	0	0	0
%	0,9	-	-	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
n	29	3	8	3
%	27,1	30,0	19,0	60,0

	Abstammung			
	kaukasisch N = 107	afro- amerikanisch N = 10	asiatisch N = 42	andere N = 5
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
n	11	3	3	1
%	10,3	30,0	7,1	20,0
SOC Untersuchungen				
n	5	1	3	0
%	4,7	10,0	7,1	-
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
n	20	0	11	0
%	18,7	-	26,2	-
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
n	13	2	7	0
%	12,1	20,0	16,7	-
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
n	4	0	1	0
%	3,7	-	2,4	-
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
n	0	0	1	0
%	-	-	2,4	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
n	11	0	2	1
%	10,3	-	4,8	20,0
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
n	5	0	5	0
%	4,7	-	11,9	-
SOC Gefäßerkrankungen				
n	2	1	2	0
%	1,9	10,0	4,8	-
<i>Safety analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 147				
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SOC: <i>System Organ Class</i> , UE: unerwünschtes Ereignis				

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Abstammung

Insgesamt trat bei 72 kaukasischen (67,3 %), bei 6 afroamerikanischen (60,0 %), bei 26 asiatischen (61,9 %) und bei 4 Patienten mit anderer Abstammung (80,0 %) mindestens ein UE auf (Tabelle 4-119).

Kaukasische Patienten

Bei 29 Patienten kaukasischer Abstammung (27,1 %), und damit am häufigsten, traten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. 20 Patienten (18,7 %) erlitten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Es gab 15 Patienten (14,0 %) mit Ereignissen der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und je 13 Patienten (12,1 %) mit Ereignissen der SOC Erkrankungen des Nervensystems bzw. des Gastrointestinaltraktes (Tabelle 4-119).

Afroamerikanische Patienten

Insgesamt traten bei 3 Patienten (30,0 %) afroamerikanischer Abstammung die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bzw. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Es wurden 2 Patienten (20,0 %) mit Ereignissen der SOC Erkrankungen des Nervensystems und jeweils 1 Patient (10,0 %) mit Ereignissen der SOC Gefäßerkrankungen, Herzerkrankungen, allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Untersuchungen dokumentiert (Tabelle 4-119).

Asiatische Patienten

Am häufigsten traten, mit 11 Patienten asiatischer Abstammung (26,2 %), Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Je 8 Patienten (19,0 %) erlitten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bzw. Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Es wurden 7 Patienten (16,7 %) mit Ereignissen der SOC Erkrankungen des Nervensystems und jeweils 5 Patienten (11,9 %) mit Ereignissen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bzw. mit Ereignissen der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert (Tabelle 4-119).

Patienten anderer Abstammung

Bei 3 Patienten (60,0 %) traten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und bei 1 Patienten (20,0 %) Ereignisse der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bzw. Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums auf (Tabelle 4-119).

Tabelle 4-120: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach HIV/HCV Status (997HA301)

	HIV/HCV Status	
	HIV und/oder HCV N = 86	Weder HIV noch HCV N = 78
Patienten mit ≥ 1 UE		
n	61	47
%	70,9	60,3
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n	1	1
%	1,2	1,3
SOC Herzerkrankungen		
n	2	1
%	2,3	1,3
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
n	1	0
%	1,2	-
SOC Augenerkrankungen		
n	1	1
%	1,2	1,3
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n	14	8
%	16,3	10,3
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n	11	10
%	12,8	12,8
SOC Leber- und Gallenerkrankungen		
n	1	0
%	1,2	-
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
n	1	0
%	1,2	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n	21	22
%	24,4	28,2

	HIV/HCV Status	
	HIV und/oder HCV N = 86	Weder HIV noch HCV N = 78
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n	8	10
%	9,3	12,8
SOC Untersuchungen		
n	7	2
%	8,1	2,6
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
n	21	10
%	24,4	12,8
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
n	11	11
%	12,8	14,1
SOC Psychiatrische Erkrankungen		
n	3	2
%	3,5	2,6
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n	1	0
%	1,2	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n	8	6
%	9,3	7,7
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
n	6	4
%	7,0	5,1
SOC Gefäßerkrankungen		
n	4	1
%	4,7	1,3
<i>Safety analysis set</i>		
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 148		
HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SOC: <i>System Organ Class</i> , UE: unerwünschtes Ereignis		

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach HIV/HCV Status

Insgesamt gab es 61 Patienten (70,9 %) mit HIV und/oder HCV und 47 Patienten (60,3 %) ohne HIV und/oder HCV, die mindestens ein UE durchlebten (Tabelle 4-120).

Patienten mit HIV und/oder HCV

Bei 21 Patienten (24,4 %), und damit am häufigsten, traten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bzw. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Bei 14 Patienten wurden Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (16,3 %) und jeweils bei 11 Patienten (12,8 %) Ereignisse der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bzw. Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert. Jeweils 8 Patienten (9,3 %) erlitten Ereignisse der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bzw. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums (Tabelle 4-120).

Patienten ohne HIV und/oder HCV

Am häufigsten traten, mit 22 Patienten (28,2 %), Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. 11 Patienten (14,1 %) erlitten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems. Es gab je 10 Patienten (12,8 %), die Ereignisse der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen erlitten (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-121: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse nach Region (997HA301)

	Region		
	Europa N = 40	Nord-Amerika N = 56	Andere N = 68
Patienten mit ≥ 1 UE			
n	31	37	40
%	77,5	66,1	58,8
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n	0	1	1
%	-	1,8	1,5
SOC Herzerkrankungen			
n	1	1	1
%	2,5	1,8	1,5
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
n	0	1	0
%	-	1,8	-

	Region		
	Europa N = 40	Nord-Amerika N = 56	Andere N = 68
SOC Augenerkrankungen			
n	0	2	0
%	-	3,6	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n	7	6	9
%	17,5	10,7	13,2
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n	5	7	9
%	12,5	12,5	13,2
SOC Leber- und Gallenerkrankungen			
n	0	1	0
%	-	1,8	-
SOC Erkrankungen des Immunsystems			
n	0	1	0
%	-	1,8	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n	12	14	17
%	30,0	25,0	25,0
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n	4	6	8
%	10,0	10,7	11,8
SOC Untersuchungen			
n	3	5	1
%	7,5	8,9	1,5
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
n	14	7	10
%	35,0	12,5	14,7
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
n	8	6	8
%	20,0	10,7	11,8
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
n	3	1	1
%	7,5	1,8	1,5

	Region		
	Europa N = 40	Nord-Amerika N = 56	Andere N = 68
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
n	0	0	1
%	-	-	1,5
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n	3	9	2
%	7,5	16,1	2,9
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n	0	6	4
%	-	10,7	5,9
SOC Gefäßerkrankungen			
n	2	1	2
%	5,0	1,8	2,9
<i>Safety analysis set</i>			
Quelle: Studienbericht 997HA301 (19) Tabelle 149			
N: Gruppengröße, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SOC: <i>System Organ Class</i> , UE: unerwünschtes Ereignis			

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Region

Insgesamt wurden 31 Patienten (77,5 %) aus Europa, 37 Patienten (66,1 %) aus Nord-Amerika und 40 Patienten (58,8 %) aus anderen Regionen, die mindestens ein UE erlitten, dokumentiert (Tabelle 4-121).

Patienten aus Europa

Am häufigsten traten unter den Patienten aus Europa, mit 14 Patienten (35,0 %), Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen auf. 12 Patienten (30,0 %) erlitten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Es gab 8 Patienten, die Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems (20,0 %), 7 Patienten, die Ereignisse der SOC des Gastrointestinaltraktes (17,5 %) und 5 Patienten, die Ereignisse der SOC Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (12,5 %) durchlebten (Tabelle 4-121).

Patienten aus Nord-Amerika

Am häufigsten traten unter den Patienten aus Nord-Amerika, mit 14 Patienten (25,0 %), Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. 9 Patienten (16,1 %) erlitten Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums. Es gab jeweils 7 Patienten (12,5 %), die Ereignisse der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bzw. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen erlebten (Tabelle 4-121).

Patienten aus anderen Regionen

Am häufigsten wurden mit 17 Patienten (25,0 %) Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert. 10 Patienten (14,7 %) erlitten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Je 9 Patienten (13,2 %) hatten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bzw. der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es gab jeweils 8 Patienten (11,8 %) mit Ereignissen der SOC Erkrankungen des Nervensystems und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Tabelle 4-121).

Studie 8HA02PED

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen der Studie 8HA02PED

Merkmal	Subgruppen	Endpunkt	a priori festgelegt (ja/nein)
Studie 8HA02PED			
Krankheitsschwere bzw. -stadium	Blutungshistorie in den letzten 12 Monaten: 0, 1 – 5, 6 – 10, > 10	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Gelenkbeteiligung	Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline: Keine, ≤ Median, > Median	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Vorangegangenes Therapieregime	prophylaktisch, episodisch	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
<i>Compliance</i> zur prophylaktischen Dosis und Dosisintervall	< 80 %, ≥ 80 %	Annualisierte Blutungsepisoden	ja
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18)			

Tabelle 4-123: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium (8HA02PED)

		< 6 Jahre N = 35	6 bis 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
Annualisierte Blutungsepisoden				
Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten				
0	n	9	4	13
	MW (SD)	1,53 (2,40)	2,59 (2,56)	1,85 (2,40)
1 - 5	n	21	16	37
	MW (SD)	2,05 (2,93)	3,74 (6,70)	2,78 (4,92)
6 - 10	n	4	4	8
	MW (SD)	3,05 (2,39)	3,90 (2,76)	3,47 (2,43)
> 10	n	1	10	11
	MW (SD)	9,89 (-)	1,60 (3,08)	2,35 (3,84)
<i>Full analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 68				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. – stadium

In der Studie 8HA02PED (N = 69) durchlebten insgesamt 13 Patienten, die in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn keine Blutungsepisoden erfuhren, im Mittel 1,85 Blutungsepisoden pro Jahr während der Studie. Patienten, die vormals 1 bis 5 Blutungsepisoden verzeichneten (N = 37), erlebten durchschnittlich 2,78 Blutungsepisoden pro Jahr und damit weniger als Patienten, die in den letzten 12 Monaten 6 bis 10 Blutungsepisoden (N = 37) erfuhren und darauf im Durchschnitt 3,47 Blutungsepisoden pro Jahr in der Studie durchlebten. Hingegen erlebten Patienten mit mehr als 10 Blutungsepisoden (N = 8) in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn erfuhren, im Mittel nur 2,35 Annualisierte Blutungsepisoden pro Jahr während der Studie.

Patienten, die keine Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn verzeichneten und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 9), erlebten mit durchschnittlich 1,53 Blutungsepisoden pro Jahr weniger als die Gruppe der 6 bis 12 Jährigen (N = 4), die im Mittel 2,59 Annualisierte Blutungsepisoden erfuhren.

Patienten, die 1 bis 5 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten verzeichneten und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 21), erlebten mit durchschnittlich 2,05 Blutungsepisoden pro Jahr, ebenfalls weniger Blutungsepisoden als die Gruppe der 6 bis 12 Jährigen (N = 16), die im Mittel 3,74 Annualisierte Blutungsepisoden während der Studie erfuhren.

Wiederum erlebten Patienten, die 6 bis 10 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn verzeichneten und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 4), mit durchschnittlich 3,05 Blutungsepisoden pro Jahr ebenfalls weniger Blutungsepisoden als die Gruppe der 6 bis 12 Jährigen (N = 4), die im Mittel 3,90 Annualisierte Blutungsepisoden erfuhren.

Lediglich die Gruppen der Patienten, die mindestens 10 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten durchlebten, zeigen einen umgekehrten Effekt. Die Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (N = 10), erlebten mit 1,60 Blutungsepisoden pro Jahr weniger als der eine Patient, der jünger als 6 Jahre alt war und 9,89 Annualisierte Blutungsepisoden während der Studie verzeichnete (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-124: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung (8HA02PED)

		< 6 Jahre N = 35	6 bis 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
Annualisierte Blutungsepisoden				
Gelenkbeteiligung				
keine	n	29	27	56
	MW (SD)	1,98 (2,67)	2,47 (2,74)	2,21 (2,69)
≤ Median^a	n	6	5	11
	MW (SD)	3,60 (4,21)	7,01 (11,53)	5,15 (8,07)
> Median^a	n	0	2	2
	MW (SD)	-	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
<i>Full analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 69				
a: Median der Zielgelenke zur Baseline				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Subgruppenanalyse – Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung

In der Studie 8HA02PED (N = 69) durchlebten insgesamt 56 Patienten, die keine Zielgelenke zur Baseline aufwiesen, im Mittel 2,21 Blutungsepisoden pro Jahr. Patienten, die zur Baseline eine Anzahl Zielgelenke zeigten, die unter dem Median lag bzw. genauso groß war (N = 11), erlebten durchschnittlich 5,51 Blutungsepisoden pro Jahr. Patienten, deren Anzahl Zielgelenke zur Baseline über der medianen Anzahl lag (N = 2), erfuhren im Durchschnitt keine Blutungsepisoden.

Patienten, die keine Zielgelenke zur Baseline aufwiesen und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 29), erlebten mit durchschnittlich 1,98 Blutungsepisoden pro Jahr weniger Episoden als die Gruppe der 6 bis 12 Jährigen (N = 27), die im Mittel 2,47 Blutungsepisoden erfuhren. Patienten, die zur Baseline eine Anzahl Zielgelenke zeigten, die unter dem Median lag bzw. genauso groß war und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 6), erlebten durchschnittlich 3,60 Blutungsepisoden pro Jahr und damit weniger Blutungsepisoden als die Gruppe der 6 bis 12 Jährigen (N = 5), die im Mittel 7,01 Annualisierte Blutungsepisoden erfuhren. Patienten, deren Anzahl Zielgelenke zur Baseline über der medianen Anzahl lag und die zwischen 6 und 12 Jahren alt waren (N = 2), erlebten durchschnittlich keine Blutungsepisode im Jahr (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-125: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime (8HA02PED)

		< 6 Jahre N = 35	6 bis 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
Annualisierte Blutungsepisoden				
Therapieregime				
prophylaktisch	n	32	30	62
	MW (SD)	1,95 (2,77)	3,32 (5,26)	2,62 (4,18)
episodisch	N	3	4	7
	MW (SD)	5,48 (3,87)	0,51 (1,03)	2,64 (3,55)
<i>Full analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 66				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime

In der Studie 8HA02PED (N = 69) durchlebten 62 Patienten nach vorangegangenem prophylaktischem Therapieregime im Mittel 2,62 Blutungsepisoden, wohingegen 7 Patienten nach vorangegangenem episodischem Therapieregime durchschnittlich 2,64 Blutungsepisoden erfuhren.

Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren und ein vorangegangenes prophylaktisches Therapieregime erhielten (N = 32), erlitten im Durchschnitt 1,95 Blutungsepisoden pro Jahr. Ein vorangegangenes episodisches Therapieregime führte bei Patienten, die der gleichen Altersgruppe entstammten (N = 3), zu durchschnittlich 5,48 Annualisierte Blutungsepisoden. Gleichwohl erlitten Patienten mit vorangegangenem episodischem Therapieregime und einem Alter zwischen 6 und 12 Jahren (N = 4) im Mittel 0,51 Blutungsepisoden. Patienten dieser Altersgruppe, die im Vorfeld ein prophylaktisches Therapieregime erhielten (N = 30), durchlebten im Schnitt 3,32 Blutungsepisoden pro Jahr (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Detaildarstellung Subgruppenanalyse: Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall (8HA02PED)

		< 6 Jahre N = 35	6 bis 12 Jahre N = 34	Gesamt N = 69
Annualisierte Blutungsepisoden				
<i>Compliance</i>				
< 80 % Dosis und Intervall	n	1	0	1
	MW (SD)	5,65 (-)	-	5,65 (-)
≥ 80 % Dosis oder Intervall	n	16	4	20
	MW (SD)	2,93 (3,64)	7,82 (12,95)	3,90 (6,40)
≥ 80 % Dosis und Intervall	n	18	30	48
	MW (SD)	1,47 (2,07)	2,35 (2,78)	2,02 (2,55)
<i>Full analysis set</i>				
Quelle: Studienbericht 8HA02PED (18) Tabelle 64				
MW: Mittelwert, N: Gruppengröße, SD: Standardabweichung				

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall

In der Studie 8HA02PED (N = 69) durchlebte ein Patient, der weniger als 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigte, 5,65 Blutungsepisoden pro Jahr. Dieser Patient stammte aus der Gruppe der unter 6 Jahre alten Patienten.

Durchschnittlich 3,90 Annualisierte Blutungsepisoden durchlebten Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis oder Intervall zeigten (N = 20). Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigten (N = 48), erlitten Patienten im Mittel nur 2,02 Blutungsepisoden während der Studie.

Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis oder Intervall zeigten und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 16), durchlebten im Durchschnitt 2,93 Blutungsepisoden pro Jahr. Hingegen erfuhren Patienten zwischen 6 und 12 Jahren (N = 4) im Mittel 7,82 Annualisierte Episoden. Sofern die Patienten wenigstens 80 % *Compliance* zu Dosis und Intervall zeigten und jünger als 6 Jahre alt waren (N = 18), erfuhren sie mit durchschnittlich 1,47 Blutungsepisoden weniger als Patienten mit einem Alter von 6 bis 12 Jahren (N = 48), deren mittlere Blutungsepisodenanzahl pro Jahr bei 2,35 lag (Tabelle 4-126).

Subgruppenanalysen zu Ergebnissen der indirekten Vergleiche

Den Publikationen zu Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, konnten keine Angaben zu Subgruppenanalysen entnommen werden, daher wurde auf Subgruppenanalysen im Rahmen der indirekten Vergleiche verzichtet (2).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Ergebnisse der pivotalen Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT und die Ergebnisse zu Annualisierten Blutungsepisoden und dem Verbrauch des Faktor VIII Präparates für den durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleich wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt und den Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* zugeordnet.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Studien mit Efmoroctocog alfa

Morbidität

- Annualisierte Blutungsepisoden
- *Assessment of Response to Treatment*
- Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden
- Aktivitätsveränderungen des Patienten
- Faktor VIII Aktivität
- Pharmakokinetische Parameter
- Zusätzliche Analyse *Surgery Subgroup*
 - *Investigators’/Surgeons’ assessments of subjects’ response to surgery*
 - Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten
 - Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten
 - Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg) bei einem großen chirurgischen Eingriff am Tag des Eingriffs

Lebensqualität

- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)*
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL)*
- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)*
- *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*

Sicherheit

- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Hemmkörperentwicklung

Die Studienergebnisse für die einzelnen Endpunkte werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da sich die zur Bewertung herangezogenen Studien 997HA301 und 8HA02PED bezüglich der Studienpopulation zu stark unterschieden. Bei der Studie 8HA01EXT handelt es sich um eine Extensionsstudie, in die Studienteilnehmer aus den Studien 997HA301 und 8HA02PED eingegangen sind.

Morbidität

Annualisierte Blutungsepisoden

Annualisierte Blutungsepisoden

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, im Mittel weniger Annualisierte Blutungsepisoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED erlitten Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, weniger Annualisierte Blutungsepisoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

Patienten, der Studie 8HA01EXT, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen und die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, durchlebten weniger Annualisierte Blutungsepisoden im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe, personalisierter Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage). Die Studie 8HA01EXT zeigte weiterhin, dass weniger Annualisierte Blutungsepisoden bei Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen und durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, auftraten als bei Patienten unter personalisierter Prophylaxe (Tabelle 4-49).

Annualisierte Blutungsepisoden vor Studienbeginn und innerhalb der Studie nach Therapieregime vor Studienbeginn

In den Studien 997HA301 und 8HA02PED wurden sowohl die Annualisierten Blutungsepisoden vor Studienbeginn, also nicht unter Therapie mit Efmoroctocog alfa, als auch während der Studie, unter Therapie mit Efmoroctocog alfa analysiert. Im Zuge der Auswertung wurden die Patienten nach dem Therapieregime, welches sie vor Studienbeginn erfuhren, unterteilt.

In der Studie 997HA301 ging die jährliche Anzahl von Blutungsepisoden bei Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt wurden unter individualisierter Prophylaxe deutlich zurück. Ebenfalls konnte bei den Patienten, die zuvor episodisch (auf Nachfrage) behandelt wurden, eine Reduktion der Annualisierten Blutungsepisoden beobachtet werden. Dabei konnte vor allem für Studienteilnehmer unter individualisierter Prophylaxe, eine klare Reduktion erreicht werden, wohingegen für die episodisch behandelten Patienten eine größere Anzahl von Blutungsepisoden pro Jahr dokumentiert wurde.

In der Studie 8HA02PED konnte die jährliche Anzahl von Blutungsepisoden bei Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch oder episodisch behandelt wurden, reduziert werden. Dieses Ergebnis zeigte sich für beide betrachteten Alterskohorten, unabhängig vom Therapieregime während der Studie (Tabelle 4-60).

Annualisierte Blutungsepisoden nach der Art der Blutung

Annualisierte spontane Blutungsepisoden

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, weniger Annualisierte spontane Blutungsepisoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED konnten für Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, weniger Annualisierte spontane Blutungsepisoden als für Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, verzeichnet werden.

Annualisierte traumatische Blutungsepisoden

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, weniger Annualisierte traumatische Blutungsepisoden als Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED erfuhren Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, weniger Annualisierte traumatische Blutungsepisoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

Annualisierte Blutungsepisoden mit unbekannter Ursache

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, unter individualisierter Prophylaxe oder wöchentlicher Prophylaxe keine Blutungsepisoden unbekannter Ursache. Für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) konnten hingegen Blutungsepisoden unbekannter Ursache verzeichnet werden (Tabelle 4-61).

Annualisierte Blutungsepisoden nach dem Ort der Blutung*Annualisierte Gelenk-Blutungsepisoden*

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe durchschnittlich die geringste Anzahl an Gelenk-Blutungsepisoden pro Jahr, im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED wurden für Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, durchschnittlich weniger Gelenk-Blutungsepisoden dokumentiert als für Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

Annualisierte Muskel-Blutungsepisoden

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, durchschnittlich weniger Muskel-Blutungsepisoden im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED durchlebten Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, geringfügig weniger Muskel-Blutungsepisoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

Annualisierte innenliegende Blutungsepisoden

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe keine innenliegenden Blutungsepisoden und damit weniger als unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED durchlebten Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, mehr innenliegenden Blutungsepisoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

Annualisierte Blutungsepisoden in weichem Gewebe

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, durchschnittlich weniger Blutungsepisoden in weichem Gewebe, im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsepisoden (je Patient)

In der Studie 997HA301 erlitten Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, durchschnittlich weniger Haut/Mukosa-Blutungsepisoden, im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED durchlebten Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, durchschnittlich mehr Haut/Mukosa-Blutungsepisoden als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt (Tabelle 4-62).

Insgesamt zeigte sich in den Studien 997HA301, 8HA02PED und in der Extensionsstudie 8HA01EXT hinsichtlich des Endpunktes Annualisierte Blutungsepisoden, eine deutlich größere Wirksamkeit der individualisierten Prophylaxe gegenüber den weiteren, evaluierten Therapieregimen (Tabelle 4-49, Tabelle 4-60, Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Assessment of Response to Treatment

Subjects' Assessment of Response to Treatment

In der Studie 997HA301 wurden insgesamt mehr als 77 % der Injektionen und ersten Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet werden. Bei weniger als 1 % der Injektionen gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion oder erste Injektion hervorgerufen wurde.

In der Studie 8HA02PED wurden insgesamt 83 % der Injektionen und mehr als 87 % der ersten Injektionen zur Behandlung von Blutungsepisoden durch die Patienten mit dem Ergebnis exzellent oder gut bewertet. Nur bei weniger als 2 % der Injektionen und 2,3 % der ersten Injektionen gaben die Patienten an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde.

Patienten der Studie 8HA01EXT, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen, bewerteten, unabhängig vom Therapieregime, mehr als 74 % der Injektionen und 75 % der ersten Injektionen mit exzellent oder gut. Insbesondere die Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, zeigten eine hohe Zufriedenheit. Kein Patient unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage) gab an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion oder erste Injektion hervorgerufen wurde. Patienten, die eine individualisierte oder eine personalisierte Prophylaxe erfuhren, gaben bei nur wenigen Injektionen an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde.

Patienten der Studie 8HA01EXT, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen und eine individualisierte Prophylaxe erhielten, beurteilten mehr als 84 % der Injektionen und 90 % der ersten Injektionen mit exzellent oder gut. Patienten, die eine personalisierte Prophylaxe erhielten, bewerteten alle Injektionen und erste Injektionen als exzellent oder gut. Die Patienten gaben bei keiner Injektion an, dass kein Behandlungseffekt durch die Injektion hervorgerufen wurde (Tabelle 4-68).

Investigators'/Physicians' Global Assessment of Response to Treatment

In der Studie 997HA301 wurde das Behandlungsergebnis der Patienten, durch den Prüfarzt, zu Woche 28 bei 100 % der Patienten mit exzellent oder effektiv bewertet. Zu Woche 52 wurde das Ergebnis für insgesamt 75 % der Patienten mit exzellent und 25 % mit effektiv bewertet.

In der Studie 8HA02PED wurde das Behandlungsergebnis der Patienten, durch den Prüfarzt, zu Woche 26 bei 100 % der Patienten mit exzellent oder effektiv bewertet.

Insgesamt zeigte sich in den Studien 997HA301 und 8HA02PED hinsichtlich des Endpunktes *Assessment of Response to Treatment*, für alle verwendeten Therapieregime, aus Sicht des Patienten eine hohe Zufriedenheit mit den angewendeten Injektionen. Zudem ist eine hohe Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis, aus Sicht des Prüfarztes, zu verzeichnen (Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69).

Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beendenAnzahl der Injektionen des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden

In der Studie 997HA301 konnten 87,3 % der Blutungsepisoden durch eine einzelne Injektion und 97,8 % durch zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden.

In der Studie 8HA02PED konnten ebenfalls 81,4 % der Blutungsepisoden durch eine einzelne Injektion und 93,0 % der Blutungsepisoden durch zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden.

Diese Ergebnisse wurden in der Extensionsstudie 8HA01EXT bestätigt. So konnten, unabhängig vom Therapieregime, für Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, mehr als 85 % der Blutungen durch eine einzelne Injektion und mehr als 94 % der Blutungen durch zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Bei Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen, konnten mehr als 81 % der Blutungsepisoden durch eine einzelne Injektion und mehr als 95 % der Blutungsepisoden durch zwei oder weniger Injektionen beendet werden (Tabelle 4-72).

Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wird um Blutungsepisoden zu beenden*Mittlere Dosis [I.E./kg KG], die je Injektion und je Blutungsepisode benötigt wird*

In der Studie 997HA301 wurde eine höhere mittlere Dosis per Injektion und Blutungsepisode, zur Kontrolle einer Blutungsepisode, unter der individualisierten Prophylaxe im Vergleich zur wöchentlichen Prophylaxe und im Vergleich zur episodischen Dosierung (auf Nachfrage) verwendet.

In der Studie 8HA02PED wurde bei Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, eine höhere mittlere Dosis per Injektion und Blutungsepisode, im Vergleich zu Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, verabreicht.

In der Studie 8HA01EXT wurden für Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der individualisierten Prophylaxe ebenfalls höhere Dosis per Injektion und Blutungsepisode verabreicht als bei Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe, personalisierte Prophylaxe oder episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten. Für Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen, lag die Dosis per Injektion und Blutungsepisode unter der individualisierten Prophylaxe unter der Dosis, die durchschnittlich bei einer personalisierten Prophylaxe verabreicht wurde (Tabelle 4-73).

Gesamtdosis [I.E./kg KG], die je Blutungsepisode benötigt wird

In der Studie 997HA301 wurde unter der individualisierten Prophylaxe im Vergleich zur wöchentlichen Prophylaxe und im Vergleich zur episodischen Dosierung (auf Nachfrage) eine höhere Gesamtdosis je Blutungsepisode benötigt.

In der Studie 8HA02PED wurde eine doppelt so hohe Gesamtdosis je Blutungsepisode bei Patienten, die jünger als 6 Jahre waren angewendet, im Vergleich zu Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen sowie für Patienten, die vormals an der Studie 8HA02PED teilnahmen, ebenfalls unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine höhere Gesamtdosis je Blutungsepisode benötigt, im Vergleich zu Patienten unter personalisierter Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-73).

Mittlere Dosis [I.E./kg KG], die je Injektion und je Patient benötigt wird

In der Studie 997HA301 lag die mittlere Dosis per Injektion, die zur Kontrolle einer Blutungsepisode je Patient verwendet wurde, unter individualisierter Prophylaxe im Durchschnitt höher als bei Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED wurde eine höhere mittlere Dosis per Injektion bei Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, angewendet als bei Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren.

In der Studie 8HA01EXT wurde für Patienten, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt ebenfalls eine höhere mittlere Dosis verabreicht, im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe, personalisierter Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage). Bei Patienten, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen, war die mittlere Dosis unter der individualisierten Prophylaxe höher im Vergleich zu Patienten unter personalisierter Prophylaxe (Tabelle 4-73).

Gesamtdosis [I.E./kg KG], die je Patient benötigt wird

In der Studie 997HA301 wurde unter individualisierter Prophylaxe eine höhere Gesamtdosis, je Patient, benötigt als bei Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

In der Studie 8HA02PED wurde eine höhere Gesamtdosis für Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, als für Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, angewendet.

In der Studie 8HA01EXT erhielten Patienten, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen, unter der personalisierten Prophylaxe im Durchschnitt die höchste Gesamtdosis. Patienten, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen, erhielten ebenfalls unter der individualisierten Prophylaxe im Durchschnitt eine höhere Gesamtdosis, im Vergleich zu Patienten, die eine personalisierte Prophylaxe erhielten (Tabelle 4-73).

Insgesamt zeigte sich in den Studien 997HA301, 8HA02PED und der Extensionsstudie 8HA01EXT hinsichtlich des Endpunktes Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wurden um Blutungsepisoden zu beenden, dass durch wenige Injektionen Blutungsepisoden effektiv behandelt werden können. Hinsichtlich der Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt wurde um Blutungsepisoden zu beenden, zeigte sich, dass unter individualisierter Prophylaxe im Durchschnitt der größte Verbrauch an Efmoroctocog alfa vorliegt. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) wurden die geringsten Dosen verwendet (Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73).

Aktivitätsveränderungen des Patienten

Bei der Mehrheit der Patienten in der Studie 997HA301 zeigte sich keine Veränderung der körperlichen Aktivität. Für 29,9 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe ergab sich zu Woche 28 eine Steigerung der körperlichen Aktivität, mit einem vergleichbaren Ergebnis zu Woche 52. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) konnte eine Steigerung der körperlichen Aktivität für 33,3 % der Patienten zu Woche 28 gezeigt werden. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe oder episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte keine Erhebung zu Woche 52.

In der Studie 8HA02PED blieb bei der Mehrheit der Patienten die körperliche Aktivität zu Woche 26 unverändert. 29,6 % Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, und 42,4 % der Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, gaben eine Steigerung der körperlichen Aktivität zu Woche 26 an (Tabelle 4-76).

Faktor VIII Aktivität

Faktor VIII Aktivität: Vergleich mit der Advate Behandlungsphase

Bei der Gegenüberstellung der Faktor VIII Aktivität unter Therapie mit Advate und Efmoroctocog alfa zeigte sich in der Studie 997HA301 zunächst ein vergleichbarer Verlauf 10 min und 30 min nach der Injektion. Nach 6 h und für alle späteren Messpunkte (24 h bzw. 72 h) konnte unter Efmoroctocog alfa eine höhere Faktor VIII Aktivität, im Vergleich zur Therapie mit Advate, gezeigt werden (Tabelle 4-79).

Der Trend des Ergebnisses, welches durch den *One-Stage Clotting Assay* gezeigt werden konnte, bestätigte sich ebenfalls durch den *Two-Stage Chromogenic Assay* (Tabelle 4-80).

Pharmakokinetische Parameter

Für die *Sequential PK Subgroup* der Studie 997HA301 wurden die Ergebnisse der AUC/Dosis dargelegt. Es erfolgte ein Vergleich zwischen der Behandlung mit Efmoroctocog alfa und Advate.

Unter Verwendung eines *One-Stage Clotting Assays*, war die AUC/Dosis unter Therapie mit Efmoroctocog alfa im Mittel höher, als während der Behandlungsphase mit Advate. Der Trend dieses Ergebnisses wurde unter Verwendung eines *Two-Stage Chromogenic Assay* bestätigt (Tabelle 4-83).

Zusätzliche Analysen (*Surgery Subgroup*)

Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery

In der Studie 997HA301 bewerteten insgesamt 100,0 % der Prüfarzte bzw. Operateure der *Surgery Subgroup* das hämostatische Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa nach einer Operation als exzellent oder gut.

In der Extensionsstudie 8HA01EXT bewerteten ebenfalls 100,0 % der Prüfarzte bzw. Operateure das hämostatische Ansprechen auf die Behandlung mit Efmoroctocog alfa nach einer Operation bei Patienten, die vormals an der Studie 997HA301 teilnahmen, als exzellent oder gut (Tabelle 4-86).

Gesamtdosis, Dosis per Injektion und Anzahl an Injektionen, die benötigt werden, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 benötigten alle Patienten zwei Injektionen, um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten. Die Gesamtdosis und Dosis pro Injektion betragen im Mittel 56,6 I.E./kg KG (Tabelle 4-87).

Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 erhielten die Patienten am Tag des Eingriffs durchschnittlich 84,04 I.E./kg KG des Faktor VIII Präparats. Während den ersten drei Tagen nach dem Eingriff bekamen die Patienten im Mittel 150,94 I.E./kg KG und zwischen den Tagen 4 und 14 durchschnittlich 360,86 I.E./kg KG verabreicht (Gesamtverbrauch Tag 1-14: 511,80 I.E./kg KG). Innerhalb der gesamten post-operativen Periode erhielten die Patienten durchschnittlich 1197,54 I.E./kg KG (Tabelle 4-88).

Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftraten

In der *Surgery Subgroup* der Studie 997HA301 traten bei keinem der Patienten Blutungen nach einem großen chirurgischen Eingriff auf (Tabelle 4-89).

Insgesamt zeigte sich in der Studie 997HA301, wie auch in der Extensionsstudie 8HA01EXT, eine hohe Zufriedenheit hinsichtlich des Endpunktes *Investigators'/Surgeons' assessment of subjects' hemostatic response to rFVIIIFc post surgery*. Zudem ist hervorzuheben, dass bei keinem Patienten unter Therapie mit Efmoroctocog alfa Blutungen nach einem großen chirurgischen Eingriff aufgetreten sind (Tabelle 4-86, Tabelle 4-87, Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89).

Lebensqualität

Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents (Haemo-QoL)

Haem-A-QoL - Total Score

In der Studie 997HA301 konnte für Patienten unter individualisierter Prophylaxe eine deutliche Verbesserung im Haem-A-QoL - *Total Score* zu Woche 28 und Woche 52 erreicht werden. In gleicher Weise zeigte sich auch eine Verbesserung für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe zu Woche 28. Für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) konnte ebenfalls eine Verbesserung zu Woche 28, die jedoch um die Hälfte geringer ausfiel, erreicht werden. Zu Woche 52 gab es keine Erhebung des *Total Scores* für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) (Tabelle 4-92).

Haem-A-QoL - Subscores

Für die *Subscores* des Haem-A-QoL, mit Ausnahme des *Subscores* „Partnerschaft und Sexualität“, konnte für die Patienten, die durch eine individualisierte Prophylaxe behandelt wurden, zu Woche 28 eine Verbesserung erzielt werden. Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe wurde ebenfalls eine Verbesserung erzielt, die jedoch im Vergleich zur individualisierten Prophylaxe durchschnittlich geringer ausfiel. Für die *Subscores* „Sport und Freizeit“ und „Zukunft“ konnte eine deutliche Verbesserung erreicht werden.

Unter wöchentlicher Prophylaxe zeigte sich zu Woche 28 keine Veränderung in den *Subscores* „Selbsteinschätzung“ und „Familienplanung“, wobei für die *Subscores* „Bewältigung“ und „Behandlung“ sogar eine Verschlechterung verzeichnet wurde.

Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) traten gehäuft Verschlechterungen der *Subscores*, außer für „Behandlung“, „Arbeit und Schule“ und „Bewältigung“, zu Woche 28 auf. Für „Partnerschaft und Sexualität“ war keine Veränderung zu verzeichnen.

Zu Woche 52 konnte, außer für den *Subscore* „Bewältigung“, eine Verbesserung für die Patienten unter individualisierte Prophylaxe erfasst werden. Es erfolgte keine Berechnung der *Subscores* für die Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) zu Woche 52 (Tabelle 4-93).

Haemo-QoL - Total Score

In der Studie 997HA301 konnte für die Patienten unter individualisierter Prophylaxe eine deutliche Verbesserung im *Total Score* zu Woche 28 erreicht werden. Für Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgte zu Woche 28 keine Erhebungen des Haemo-QoL - *Total Score*. Zu Woche 52 wurden für keinen Behandlungsarm Berechnungen durchgeführt (Tabelle 4-92).

Haemo-QoL Subscores

Unter individualisierter Prophylaxe zeigte sich keine Veränderung der *Subscores* „körperliche Gesundheit“ und „Beziehung“ zu Woche 28. Eine Verschlechterung war für die *Subscores* „Familie“ „Freunde“ und „Unterstützung“ zu Woche 28 zu verzeichnen. Für die weiteren *Subscores* konnte eine Verbesserung erzielt werden.

Für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfolgten keine Erhebungen der *Subscores* zu Woche 28. Für keinen Studienarm erfolgte eine Berechnung zu Woche 52 (Tabelle 4-94).

Insgesamt zeigte sich in den Studien 997HA301 hinsichtlich des Endpunktes *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL) und *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL) eine Verbesserung der Lebensqualität während der Studie in allen Therapieregimen, gemessen am *Total Score* (Tabelle 4-92)

Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)

Hinsichtlich des Endpunktes *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* konnte in der Studie 8HA02PED auf der Basis des *Child Self-Reported Questionnaire* und auch auf Basis des *Parent/Proxy Questionnaire* im *Total Score* für beide Alterskohorten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu Woche 26 dokumentiert werden (Tabelle 4-97).

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

In der Studie 997HA301 konnte für Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, eine deutliche Verbesserung des aktuellen Gesundheitsstatus mit Hilfe des EQ-5D VAS dokumentiert werden. Ebenfalls konnte zu Woche 28 unter wöchentlicher Prophylaxe eine deutliche Verbesserung des aktuellen Gesundheitsstatus erreicht werden. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) wurde eine minimale Verschlechterung des aktuellen Gesundheitsstatus zu Woche 28 dokumentiert.

In der Studie 8HA02PED ergab sich eine deutliche Verbesserung des aktuellen Gesundheitsstatus für alle Patienten, die älter als 7 Jahre alt waren.

Insgesamt zeigte sich in der Studie 997HA301, mit Ausnahme der Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage), sowie in der Studie 8HA02PED hinsichtlich des Endpunktes *European Quality of Life-5 Dimensions*, eine deutliche Verbesserung des aktuellen Gesundheitsstatus (Tabelle 4-100).

Sicherheit

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie 997HA301 trat im Behandlungsarm der individualisierten Prophylaxe unter Advate Behandlung bei deutlich weniger Patienten mindestens ein UE auf, im Vergleich zu Patienten, die mit Efmoroctocog alfa therapiert wurden.

Im Vergleich zu Patienten unter individualisierter Prophylaxe, erlitt eine größere Anzahl an Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten, mindestens ein UE. Unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) und in der *Surgery Subgroup* wurden deutlich weniger Patienten, die mindestens ein UE erfuhren, dokumentiert.

Es war ein Todesfall unter Behandlung mit Efmoroctocog alfa zu verzeichnen und bei vier Patienten führten UEs zu Studienabbrüchen. Schwerwiegende UE wurden unter individualisierter und wöchentlicher Prophylaxe sowie in der *Surgery Subgroup* dokumentiert.

In der Studie 8HA02PED trat bei einer größeren Anzahl an Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, mindestens ein UE oder ein SUE auf, im Vergleich zu Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren. In dieser Studie wurde kein Studienabbruch verzeichnet.

Unter den Studienteilnehmern der Studie 8HA01EXT, die vorher an der Studie 997HA301 teilnahmen und keinen chirurgischen Eingriff hatten, erlitten mehr Patienten mindestens ein UE als Patienten, die zuvor Teilnehmer der Studie 8HA02PED waren. Unter den Patienten, die zuvor an der Studie 997HA301 teilgenommen hatten, wurde ein Studienabbruch verzeichnet. Schwerwiegende UE wurden mit gleicher Häufigkeit unter den Patienten, die zuvor an der Studie 997HA301 oder 8HA02PED teilnahmen, dokumentiert (Tabelle 4-103).

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

In den Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT wurden insgesamt Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen am häufigsten festgestellt. In der Studie 997HA301 waren davon insbesondere die Patienten unter individualisierter Prophylaxe und episodischer Dosierung (auf Nachfrage) betroffen. In der Studie 8HA02PED wurde bei einer größeren Anzahl Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, im Vergleich zu Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahren alt waren, ein Ereignis dokumentiert.

Des Weiteren erlebten in der Studie 8HA01EXT mehr Patienten, die vormalig an der Studie 997HA301 teilnahmen, im Vergleich zu Patienten, die vormalig an der Studie 8HA02PED teilnahmen, Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-104).

Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten

Insgesamt wurden hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse, die bei ≥ 3 % der Patienten eintraten, in der Studie 997HA301 am häufigsten Nasopharyngitis und Arthralgie und Kopfschmerz dokumentiert. In der Studie 8HA02PED traten vor allem Husten und Infektionen der Atemwege auf. In der Studie 8HA01EXT erkrankten die Patienten überwiegend an Nasopharyngitis und an Infektionen der oberen Atemwege (Tabelle 4-105).

Hemmkörperentwicklung (Nijmegen-Bethesda Assay)

Hemmkörperbildung ist eine der schwersten Komplikationen in der Substitutionstherapie von Faktor VIII Präparaten. Weder bei Patienten der Studie 997HA301, noch bei Patienten der Studie 8HA02PED konnten Hemmkörper festgestellt werden (Tabelle 4-108).

Subgruppenanalysen

Nachfolgend werden die a priori festgelegten Subgruppenanalysen zusammengefasst. Auf die Durchführung von Homogenitäts- und Interaktionstests wurde verzichtet, da in den vorliegenden Studien nur Efmoroctocog alfa Studienarme und keine Kontrollgruppen vorlagen. Für die Extensionsstudie 8HA01EXT wurden keine Subgruppen a priori definiert.

Die Darstellung von, im Studienprotokoll festgelegten, Subgruppenanalysen erfolgte (Abschnitt 4.3.2.3.3.13) für jede Studie einzeln, zunächst durch eine zusammenfassende Übersicht und schließlich detailliert.

Die dargestellten Subgruppenanalysen lassen den Effektmodifikator

- Geschlecht

unberücksichtigt, da nur männliche Studienteilnehmer an den Studien 997HA0301, 8HA02PED und 8HA01EXT teilnahmen.

Der Effektmodifikator

- Alter

wurde ebenfalls, bis auf das a priori definierte Merkmal der Studie 997HA301, nicht berücksichtigt. In die Studie 8HA02PED waren nur Studienteilnehmer ≤ 12 Jahre eingeschrieben, während in die Studie 997HA301 nur Teilnehmer > 12 Jahre aufnahm. Die Studie 8HA01EXT stellt als Extensionsstudie die Ergebnisse separat für die Teilnehmer der Vorgängerstudien dar.

Durch die geringen Gruppengrößen der Studien, würden bei der post hoc Analyse von

- Zentrums- und Ländereffekten

die Subgruppen nicht die notwendige Stichprobengröße erreichen, die für das Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. Diese Tatsache erschwert die Interpretation von Subgruppenanalysen wesentlich (15), sodass diese Analyse nicht durchgeführt wurde.

Studie 997HA301

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium

Im Zuge der Analyse erfolgte eine Einteilung nach Patienten, die vor Studienbeginn weniger als 12 Blutungsepisoden, 12 bis 20 Blutungsepisoden, 21 bis 50 und mehr als 50 Blutungsepisoden erfuhren. Es konnte gezeigt werden, dass in jeder Kategorie Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, eine deutliche Reduktion der Blutungsepisoden erfuhren. Eine Reduktion der Blutungsepisoden konnte ebenfalls für Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe erreicht werden. Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage) erfuhren sogar durchschnittlich eine Steigerung der Annualisierten Blutungsepisoden, wenn sie vor Studienbeginn 12 bis 20 Blutungsepisoden durchlebten (Tabelle 4-110).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten, die keine Blutungsepisoden mit Gelenkbeteiligung erfuhren, im Mittel weniger Blutungsepisoden als Patienten, die genauso viele oder weniger Zielgelenke zeigten als der Median, und Patienten, die zur Baseline eine Anzahl von Zielgelenken zeigten, die über dem Median lag.

Die Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten und zur Baseline keine Gelenkbeteiligung zeigten, erfuhren während der Studie im Durchschnitt deutlich weniger Blutungsepisoden, im Vergleich zu Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe und Patienten, die eine episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten.

Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten und die genauso viele bzw. weniger Zielgelenke zur Baseline zeigten als der Median, erfuhren ebenfalls wesentlich weniger Blutungsepisoden als Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe. Am häufigsten erlitten Patienten unter episodischer Dosierung (auf Nachfrage) Blutungsepisoden.

Patienten, die zur Baseline eine Anzahl von Zielgelenken zeigten, die über dem Median lag und eine individualisierte Prophylaxe bekamen, durchlebten mehr Blutungsepisoden als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe erhielten sowie weniger als Patienten mit episodischer Dosierung (auf Nachfrage).

Insgesamt konnte für die Studie 997HA301 für die Subgruppenanalyse Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung gezeigt werden, dass Patienten unter individualisierter Prophylaxe eine deutliche Reduktion der Annualisierte Blutungsepisoden erfuhren (Tabelle 4-111)

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten, die während der Studie eine individualisierte Prophylaxe und vor der Studie ein prophylaktisches oder episodisches Therapieregime erhielten, die geringste Anzahl an Annualisierten Blutungsepisoden. Im Vergleich zu Patienten, die eine individualisierte Prophylaxe erhielten, durchlebten Patienten, die zuvor ein episodisches Therapieregime führten und während der Studie eine wöchentliche Prophylaxe oder episodische Dosierung (auf Nachfrage) erhielten, mehr Annualisierte Blutungsepisoden (Tabelle 4-112).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis und zum Dosisintervall

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe, die mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis und zum Dosisintervall zeigten, weniger Annualisierte Blutungsepisoden. Verglichen wurden die Patienten mit Patienten, die weniger oder mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis und zum Intervall zeigten.

Im Vergleich zu Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe, durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe, die mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis oder Intervall zeigten, zudem weniger Blutungsepisoden. Dieses Ergebnis konnte ebenfalls für Patienten, die mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis und zum Intervall zeigten, erzielt werden (Tabelle 4-113).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe, die wenigstens 80 % *Compliance* zur prophylaktischen Dosis zeigten, weniger Annualisierte Blutungsepisoden als Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe verabreicht bekamen. Patienten, die weniger als 80 % *Compliance* zur prophylaktischen Dosis zeigten, entstammten alle dem Interventionsarm der individualisierten Prophylaxe. Diese durchlebten im Mittel eine etwas höhere Anzahl an Blutungsepisoden als Patienten, die wenigstens 80 % *Compliance* zur prophylaktischen Dosis zeigten (Tabelle 4-114).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Compliance zum prophylaktischen Dosisintervall

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten unter individualisierter Prophylaxe weniger Annualisierte Blutungsepisoden, im Vergleich zu Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Ergebnis unabhängig davon ist, ob weniger als 80 % *Compliance* oder mindestens 80 % *Compliance* zum prophylaktischen Dosisintervall gezeigt wurde (Tabelle 4-115).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Alter

In der Studie 997HA301 durchlebten Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren weniger Annualisierte Blutungsepisoden, im Vergleich zu den Patienten in der Gruppe der 18 bis 64 Jährigen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren.

Insgesamt konnten in den Altersgruppen 12 bis 17 Jahre und 18 bis 64 Jahre unter der individualisierter Prophylaxe weniger Blutungsepisoden, im Vergleich zur wöchentlichen Prophylaxe und episodischen Dosierung (auf Nachfrage), dokumentiert werden (Tabelle 4-116).

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Alter

In der Studie 997HA301 trat bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und von 18 bis 64 Jahren mit einer vergleichbaren Häufigkeit jeweils mindestens ein UE auf. Am häufigsten wurden im Alter von 12 bis 17 Jahren sowie auch im Alter von 18 bis 64 Jahren Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert (Tabelle 4-117).

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach BMI

Insgesamt traten bei weniger Patienten mit einem BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$, im Vergleich zu Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, mindestens ein UE auf. Bei beiden Gruppen wurden Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen am häufigsten dokumentiert, wobei Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ mehr als doppelt so häufig betroffen waren (Tabelle 4-118).

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Abstammung

Insgesamt trat bei Patienten mit anderer Abstammung am häufigsten mindestens ein UE auf. Für kaukasische, afroamerikanische und asiatische Patienten konnte nur ein geringer Unterschied in der Häufigkeit festgestellt werden.

Am häufigsten wurden Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter den Patienten anderer Abstammung dokumentiert. Kaukasier und afroamerikanische Patienten durchlebten dieses UE nur halb so oft. Unter den asiatischen Patienten wurden am häufigsten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen dokumentiert (Tabelle 4-119).

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach HIV/HCV Status

Insgesamt wurden bei einer größeren Anzahl an Patienten mit HIV und/oder HCV, im Vergleich zu Patienten ohne HIV und/oder HCV, mindestens ein UE dokumentiert. Bei einem Viertel der Patienten mit HIV und/oder HCV und knapp einem Drittel der Patienten ohne HIV und/oder HCV wurden Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, als häufigstes UE, bestimmt. Ebenso häufig wurden Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei Patienten mit HIV und/oder HCV dokumentiert (Tabelle 4-120).

Subgruppenanalyse - Unerwünschte Ereignisse nach Region

Insgesamt wurden bei Dreiviertel der Patienten aus Europa mindestens ein UE dokumentiert, damit häufiger als bei Patienten aus Nord-Amerika und Patienten aus anderen Regionen. Besonders häufig wurden bei europäischen Patienten Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen festgestellt. Bei Patienten aus Nord-Amerika und anderen Regionen traten ebenfalls am häufigsten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Tabelle 4-121).

Studie 8HA02PED

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Krankheitsschwere bzw. -stadium

Zusammenfassend wurden bei Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, im Schnitt weniger Annualisierte Blutungsepisoden während der Studie, im Vergleich zu Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren, dokumentiert. Dieses war unabhängig davon, wie viele Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten auftraten. Lediglich die Patienten, die mindestens 10 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten durchlebten, zeigten einen entgegengesetzten Trend (Tabelle 4-123).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung

In der Studie 8HA02PED durchlebten Patienten, die keine Zielgelenke zur Baseline aufwiesen, im Mittel weniger Episoden als Patienten, die zur Baseline eine Anzahl Zielgelenke zeigten, die unter dem Median lag bzw. genauso groß war. Diese durchlebten wiederum mehr im Vergleich zu Patienten, deren Anzahl Zielgelenke zur Baseline über der medianen Anzahl lag und während der Studie keine Blutungsepisoden durchlebten.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, weniger Annualisierte Blutungsepisoden nach Gelenkbeteiligung während der Studie durchlebten als Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren (Tabelle 4-124).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach vorangegangenem Therapieregime

In dieser Analyse wurden die Patienten der Studie 8HA02PED nach vorangegangenem prophylaktischem und episodischem Therapieregime unterteilt.

So durchlebten Patienten unter prophylaktischem Therapieregime im Mittel ebenso viele Annualisierte Blutungsepisoden wie Patienten unter episodischem Therapieregime. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren und ein prophylaktisches Therapieregime erhielten, im Durchschnitt weniger Blutungsepisoden erlitten als Patienten mit episodischem Therapieregime. Im Gegensatz dazu durchlitten Patienten mit episodischem Therapieregime weniger Blutungsepisoden als Patienten mit prophylaktischem Therapieregime in der Alterskohorte 6 bis 12 Jahre (Tabelle 4-125).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsepisoden nach *Compliance* zur prophylaktischen Dosis und Dosisintervall

Patienten der Studie 8HA02PED, die jünger als 6 Jahre alt waren und mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis oder zum Dosierungsintervall zeigten, durchlebten weniger Annualisierte Blutungsepisoden im Vergleich zu den Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahre alt waren. Sofern die Patienten mindestens 80 % *Compliance* zur Dosis sowie zum Dosisintervall zeigten und jünger als 6 Jahre alt waren, erfuhren sie ebenfalls weniger Blutungsepisoden als Patienten mit einem Alter von 6 bis 12 Jahren (Tabelle 4-126).

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches

Die, für den Vergleich herangezogene, Studie 997HA301 (1) zeigte eine signifikant geringere Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden gegenüber der meta-analytischen Zusammenfassung der Vergleichsstudien (2-9). Bei der Betrachtung der Einzelstudien zeigte sich Efmoroctocog alfa hinsichtlich der Annualisierten Blutungsepisoden vergleichbar mit drei der berücksichtigten Studien (Valentino et al. (2012) (5), Recht et al. (2009) (6), Tiede et al. (2013) (8)). Der Verbrauch von Efmoroctocog alfa lag dabei unterhalb dem von fünf der betrachteten Studien, wobei nur sechs Studien über, für einen Vergleich geeignete, Ergebnisse verfügten. In der Studie Lentz et al. (7) lag der wöchentliche Verbrauch des Faktor VIII Präparates zwar unterhalb dem, in der Publikation von Mahlagu et al. beschriebenen (1), dabei war jedoch die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden in dieser Studie statistisch signifikant höher (2) (Tabelle 4-63, Tabelle 4-64, Tabelle 4-65).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien (997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT) ist es nicht möglich das Ausmaß medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen. Es handelt sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. Aus Übersichts- und Transparenzgründen sollen die Ergebnisse der Studien dennoch aufgeführt werden.

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 von Efmoroctocog alfa zu vergleichen. Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa identifiziert werden. Verglichen wurden Annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates (2).

Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Der nicht adjustierte indirekte Vergleich basiert insgesamt auf nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien.

Die Ergebnisse dieses durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten. Aus den Ergebnissen dieses indirekten Vergleiches lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Zuge der Erstellung des Nutzendossiers wurden sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.4 und 4.3.1.1.2), sowie eine Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3, 4.2.3.4 und 4.3.1.1.3) durchgeführt. Für die Suche erfolgte keine Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien. Es wurden keine vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa identifiziert. Bei den Zulassungsstudien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT handelt es sich um drei nicht randomisierte, nicht kontrollierte Interventionsstudien, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt werden.

Die Darstellung erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit*.

In den genannten Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der *Mortalität* zugeordnet werden können.

Die *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte:

- Annualisierte Blutungsepisoden
- *Assessment of Response to Treatment*
- Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden
- Aktivitätsveränderungen des Patienten
- Faktor VIII Aktivität
- Pharmakokinetische Parameter
- Zusätzliche Analyse *Surgery Subgroup*
 - *Investigators' /Surgeons' assessments of subjects' response to surgery*
 - Anzahl an Injektionen und Dosis per Injektion, die benötigt werden um die Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs aufrecht zu erhalten
 - Anzahl der Blutungen, die nach einem großen chirurgischen Eingriff auftreten
 - Gesamtverbrauch des Faktor VIII Präparats (I.E./kg KG) bei einem großen chirurgischen Eingriff am Tag des Eingriffs

operationalisiert. Die *Lebensqualität* wurde anhand der Endpunkte:

- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL)
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL)
- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT)
- *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D)

und die Nutzendimension *Sicherheit* anhand der Endpunkte:

- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Hemmkörperentwicklung

operationalisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studien mit Efmoroctocog alfa

Tabelle 4-127: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität

Studien	Behandlungsgruppe	Ausmaß des Zusatznutzens
Annualisierte Blutungsepisoden		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Zusatznutzen
	6 bis < 12 Jahre	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
Assessment of Response to Treatment		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Zusatznutzen
	6 bis < 12 Jahre	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen

Studien	Behandlungsgruppe	Ausmaß des Zusatznutzens
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
Anzahl der Injektionen und Dosierung des Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Zusatznutzen
	6 bis < 12 Jahre	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
Aktivitätsveränderungen des Patienten		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen

Studien	Behandlungsgruppe	Ausmaß des Zusatznutzens
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Zusatznutzen
	6 bis < 12 Jahre	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
Faktor VIII Aktivität		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Zusatznutzen
	6 bis < 12 Jahre	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
Pharmakokinetische Parameter		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
Zusätzliche Analysen (<i>Surgery Subgroup</i>)		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	Kein Zusatznutzen
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Zusatznutzen
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Zusatznutzen
*: beinhaltet Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie und der 8HA02PED Studie teilnahmen		

Tabelle 4-128: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität

Studien	Behandlungsgruppe	Verbesserung zur Baseline ja/nein	Ausmaß des Zusatznutzens
Haem-A-QoL Total Score			
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	ja zu Woche 28 ja zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	ja zu Woche 28 keine Ergebnisse zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	ja zu Woche 28 keine Ergebnisse zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	ja zu Woche 28 ja zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
Haemo-QoL Total Score			
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	ja zu Woche 28 keine Ergebnisse zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	-*	-*
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	-*	-*
	Gesamt	ja zu Woche 28 keine Ergebnisse zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
CHO-KLAT Total Score			
8HA02PED	Patienten \geq 5 Jahre	ja zu Woche 26	Kein Zusatznutzen
EQ-5D VAS			
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	ja zu Woche 28 ja zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	ja zu Woche 28 keine Ergebnisse zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	nein zu Woche 28 ja zu Woche 52	Kein Zusatznutzen
	Gesamt	ja zu Woche 28 ja zu Woche 52	Kein Zusatznutzen

Studien	Behandlungsgruppe	Verbesserung zur Baseline ja/nein	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D-Y VAS			
8HA02PED	Patienten ≥ 7 Jahre	ja zu Woche 26	Kein Zusatznutzen
*: Für die Behandlungsgruppe liegen für den Endpunkt keine Ergebnisse vor			

Tabelle 4-129: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit

Studien	Behandlungsgruppe	Schaden
Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Gesamt	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	6 bis < 12 Jahre	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Gesamt	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden

Studien	Behandlungsgruppe	Schaden
Hemmkörperentwicklung		
997HA301	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 3 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Gesamt	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA02PED	< 6 Jahre	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	6 bis < 12 Jahre	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Gesamt	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
8HA01EXT*	Arm 1 individualisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 2 wöchentliche Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 3 personalisierte Prophylaxe	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
	Arm 4 episodische Dosierung (auf Nachfrage)	Kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden
*: beinhaltet Studienteilnehmer, die vormals an der 997HA301 Studie und der 8HA02PED Studie teilnahmen		

Die Ergebnissicherheit nicht randomisierter, nicht kontrollierter Studien wird durch das IQWiG methodisch als gering eingestuft, sodass ein Zusatznutzen auf der Basis unkontrollierter Studien, das Vorliegen eines dramatischen Effekts erfordern würde (107). Folglich kann auf Basis der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Lebensqualität* (Tabelle 4-127, Tabelle 4-128) kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Allerdings kann aus den Ergebnissen zur Sicherheit (Tabelle 4-129) kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden erkannt werden.

Schlussfolgerung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studien mit Efmoroctocog alfa

Morbidität

In Bezug auf die Nutzendimension *Morbidität* nehmen Blutungsepisoden und die körperliche Aktivität der Patienten eine zentrale Stellung ein. Die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden korreliert dabei in hohem Maße mit dem Auftreten der hämophilen Arthropathie. So konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der Gelenk-Arthropathie direkt mit der Anzahl der, durch die Patienten, erlebten Gelenk-Blutungen zusammenhängt und auf diese Weise die Wirksamkeit der angewandten Therapie widerspiegelt (13). In den Studien 997HA301, 8HA02PED sowie der Extensionsstudie 8HA01EXT zeigte sich insgesamt eine geringe Anzahl Blutungsepisoden. Aufgrund der Abwesenheit einer Kontrollgruppe ist das Ausmaß des Effektes jedoch nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse der Studien 8HA02PED und 997HA301 lassen allerdings eine Abschätzung des Effektes zu. Durch die Auswertung der Anzahl der Blutungsepisoden in den, dem Studienbeginn vorangegangenen zwölf Monaten, im Vergleich zur Anzahl der Ereignisse während der Studien, konnte eine deutliche Reduktion der Blutungsepisoden beobachtet werden. Dabei zeigte sich die verminderte Blutungshäufigkeit, unter Efmoroctocog alfa, unabhängig vom vorangegangenen prophylaktischen Therapieregime, für jede Behandlungs- bzw. Altersgruppe. Lediglich Patienten, die vor Studienbeginn und während der Studie episodisch (auf Nachfrage) behandelt wurden, zeigten nicht den gewünschten Effekt. Dieses spiegelt die Ergebnisse von Manco-Johnson et al. wider, die feststellten, dass eine prophylaktische Therapie, auch bei erwachsenen Patienten, zu einer Verringerung der Anzahl der Blutungsepisoden führte (30).

Lebensqualität

Die indikationsspezifische Erfassung der *Lebensqualität*, anhand der Fragebögen:

- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents* (Haemo-QoL)
- *Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults* (Haem-A-QoL)
- *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT)

zeigte eine nachhaltige Verbesserung der Wahrnehmung des Gesundheitszustandes durch die Patienten selbst. Dies wurde quantitativ, durch eine Verbesserung des Haemo-QoL *Total Score*, Haem-A-QoL *Total Score* und CHO-KLAT *Total Score*, im Vergleich zur Baseline, erfasst. Als generischer Fragebogen fand der EQ-5D Anwendung. Die Auswertung der EQ-5D VAS bestätigte das Ergebnis der, im Anwendungsgebiet, validierten Fragebögen weitestgehend, zeigte allerdings für Patienten unter episodischer Dosierung eine geringfügige Verschlechterung der Lebensqualität.

Sicherheit

In Bezug auf die Sicherheit von Efmoroctocog alfa konnten während der Studien keine Ereignisse wahrgenommen werden, die auf einen höheren Schaden dieser Intervention gegenüber anderen, bisher verfügbaren, schließen lassen.

Insgesamt ist der Zusatznutzen für Efmoroctocog alfa durch die dargestellten Daten der pivotalen Studien nicht belegt, allerdings führte die Behandlung bei einer geringen Anzahl notwendiger Injektionen, zu einer deutlichen Reduktion auftretender Blutungen. Außerdem ging die Behandlung mit einer gesteigerten Lebensqualität der Patienten einher.

In den berücksichtigten Studien wurden ausnahmslos bereits vorbehandelte Patienten untersucht, sodass Unterschiede zu vormals unbehandelten Patienten nicht ausgeschlossen sind. Für pädiatrische und erwachsene, vorbehandelte Patienten zeigte sich Efmoroctocog alfa aber gleichermaßen wirksam.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich

Weiterhin ist nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Suche durchgeführt worden. Ziel dieser Suche war es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können. Dabei sollten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten identifiziert werden und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa verglichen werden.

Die Ergebnisse des durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten. Aus den Ergebnissen dieses indirekten Vergleiches lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen - Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich

Durch den systematisch durchgeführten indirekten Vergleich publizierter Ergebnisse rekombinanter Faktor VIII Präparate mit den Ergebnissen der Studie 997HA301 (1) zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden in der Studie von Efmoroctocog alfa gegenüber der meta-analytischen Zusammenfassung der Vergleichsstudien (2-9). Bei der Betrachtung der Einzelstudien zeigte sich Efmoroctocog alfa hinsichtlich der Annualisierten Blutungsepisoden vergleichbar mit drei weiteren Studien (Valentino et al., Recht et al. und Tiede et al. (5, 6, 8). Der Verbrauch von Efmoroctocog alfa lag dabei unterhalb dem von fünf Studien, wobei nur sechs Studien über, für einen Vergleich geeignete, Ergebnisse verfügten. In der Studie Lentz et al. (7) lag der wöchentliche Verbrauch des Faktor VIII Präparates zwar unterhalb dem, in der Publikation von Mahlangu et al. beschriebenen, dabei war jedoch die Anzahl der Annualisierten Blutungsepisoden in dieser Studie statistisch signifikant höher. Die Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa, einem Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, ermöglicht folglich das Erreichen und den langfristigen Erhalt höherer Faktor VIII Spiegel bei niedrigerem Verbrauch und geminderter Injektionshäufigkeit des Präparates aber gleichbleibender oder sogar geringerer Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden (2).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.2 verwiesen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

In dem vorliegenden Dossier soll die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa bei der Behandlung von Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) aller Altersstufen, erfolgen.

Zur Identifikation relevanter Studien mit Efmoroctocog alfa für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) aller Altersstufen wurde, in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht (Abschnitt 4.2.3.3). Zudem wurde zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen eine systematische bibliografische Literaturrecherche einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.10.2015) (Abschnitt 4.2.3.2). Weder durch die bibliografische Literaturrecherche, noch durch die Studienregistersuche, konnten vergleichende Studien mit Efmoroctocog alfa identifiziert werden.

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien (997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT) ist es daher aus methodischen Gründen nicht möglich das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen. Aus Übersichts- und Transparenzgründen werden die Ergebnisse der Studien dennoch aufgeführt.

Mit dem Ziel, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können, wurde neben den pivotalen Studien von Efmoroctocog alfa ein indirekter Vergleich herangezogen. Dabei sollten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten identifiziert werden und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa verglichen werden. Da es sich bei der pivotalen Studie 997HA301 um eine einarmige Studie handelt, sind adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 identifiziert werden.

Da der nicht adjustierte indirekte Vergleich insgesamt auf nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien basiert, werden die Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 *Weitere Untersuchungen* dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT konnte das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa nicht bestimmt werden (Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dieser Studien werden dennoch dargestellt. Bei der Betrachtung der Nutzendimension *Morbidität* werden dabei die Surrogatendpunkte Faktor VIII Aktivität und AUC/Dosis (Pharmakokinetische Parameter) genutzt.

Gemäß der *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* sind pharmakokinetische Parameter, wie die Faktor VIII Aktivität und die AUC, Surrogatendpunkte der Wirksamkeit eines Faktor VIII Präparates (14).

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Faktor VIII Aktivität

In den vergangenen Jahren wurde in einer beträchtlichen Anzahl von Studien eine Korrelation des Aktivitätslevels von defizitären Faktoren, wie dem Faktor VIII, mit dem Auftreten von Blutungen dargelegt (35-37). Unter anderem können niedrige Faktor VIII Spiegel direkt mit einem häufigeren Auftreten von Blutungsepisoden und Gelenkblutungen in Zusammenhang gebracht werden. Dieses gilt insbesondere für Faktor VIII Spiegel unter 1 I.E./dL (35-38).

In einer Studie aus dem Jahr 2011 von den Uijl et. al (36) konnte eine Reduktion um 18 % in der Frequenz auftretender Gelenkblutungen mit 1 % des Anstieges in der residualen Aktivität des Faktor VIII korreliert werden.

Patientenpopulation

Die Autoren untersuchten in dieser Studie 433 niederländische Patienten mit milder bis moderater Hämophilie A (314 Patienten mit milder und 119 Patienten mit moderater Ausprägung der Erkrankung). Nur Patienten mit einem Faktor VIII Spiegel zwischen 0,01 bis 0,40 I.E./ml zur Baseline wurden eingeschlossen.

Intervention

Die Patienten erfuhren eine Behandlung auf Nachfrage mit dem individuell verordneten Faktor VIII Präparat.

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die Frequenz der Gelenk-Blutungsepisoden wurden von den Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr selbstständig aufgezeichnet (Erhebungsjahr: 2000). Die Erhebung wurde im Jahr 2001 im Rahmen einer staatsweiten Befragung von 1587 niederländischen Hämophilie Patienten durchgeführt.

Zudem wurde die Faktor VIII Aktivität zur Baseline durch den Patienten angegeben. Die Werte wurden durch die jeweiligen, den Patienten betreuenden, Zentren bestätigt.

verwendete Methodik

Über ein Jahr wurden Daten über die Häufigkeit von Gelenk-Blutungsepisoden und Faktor VIII Aktivität zur Baseline gesammelt. Die Daten wurden mittels Poisson-Verteilungen analysiert (negativ binomial, *zero-inflated*, *zero-inflated* negativ binomial).

entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

Es konnte eine Reduktion um 18 % in der Frequenz auftretender Gelenkblutungen (*Rate Ratio* [RR 95 %-KI 0,82 (0,77 - 0,86)]) mit 1 % des Anstieges in der residualen Aktivität des Faktor VIII korreliert werden.

Untersuchungen zur Robustheit

Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust bewertet werden.

Ergänzend zeigte eine weitere Studie aus Utrecht von den Uijl et. al aus dem Jahr 2014 ein häufigeres Auftreten von Blutungsepisoden bei Patienten mit einer niedrigen residualen Aktivität des Faktor VIII ((35)den Uijl 2014).

Patientenpopulation

In dieser Studie wurden 75 Patienten mit moderater Hämophilie (67 Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie B) über einen Zeitraum von 14,8 Jahren beobachtet. Die Patienten zeigten einen Faktor VIII oder IX Spiegel von 1 - 5 % zur Baseline und durften bis zum Einschluss in diese Studie keine Hemmkörperbildung zeigen.

Intervention

Die Patienten erhielten eine individuelle Substitutionstherapie mit Faktor VIII Präparaten (nicht im Einzelnen aufgeschlüsselt).

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Datenerhebung erfolgte in der Creveldklinik in Utrecht in den Niederlanden.

verwendete Methodik

Daten zum Auftreten von Blutungen und zum Faktor VIII Verbrauch waren im Zeitraum von 1970 - 2007 aus den medizinischen Krankenakten verfügbar.

Das Auftreten von Blutungen, die Blutungsfrequenz, der Faktor VIII Verbrauch, die Verwendung eines prophylaktischen Dosierungsregimes, orthopädische *Outcomes* (*Haemophilic Joint Health Score*, HJHS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36; EQ-5D; *Hemophilia Activities List*, HAL) wurden in Bezug zu den residualen Faktor VIII Spiegeln gesetzt.

Die Faktor VIII Aktivität wurde mittels *One-Stage Clotting Assay* von einem zertifizierten Labor bestimmt.

entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

Die durchschnittliche Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden wurden mit zwei Ereignissen bestimmt. Aufgrund der Blutungshäufigkeit benötigten 29 % der Patienten ein prophylaktisches Dosierungsregime. Das mittlere Alter für ein Auftreten von Gelenk-Blutungsepisoden lag bei 4,8 Jahren.

Es konnte ein frühes Auftreten mit der späteren Verwendung eines prophylaktischen Dosierungsregimes assoziiert werden. 52 % der Patienten, die eine Gelenk-Blutungsepisode vor dem 5 Lebensjahr durchlebten, benötigten in ihrem späteren Leben ein prophylaktisches Dosierungsregime.

Patienten mit einer niedrigen residualen Aktivität des Faktor VIII zeigten eine häufigere Blutungsfrequenz als Patienten mit hohen Baseline Spiegel. So durchlitten Patienten mit einem residualen Faktor VIII Spiegel von 1 - 2 I.E./dL im Durchschnitt 2,9 Blutungsepisoden und 0,5 Gelenk-Blutungsepisoden pro Jahr. Patienten mit einem residualen Faktor VIII Spiegel von 3 - 5 I.E./dL durchlebten im Durchschnitt 1,4 Blutungsepisoden pro Jahr und erfuhren keine Gelenk-Blutungsepisoden.

Untersuchungen zur Robustheit

Die Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Fisher-Test untersucht. Durch diese Verwendung anerkannter statistischer Methoden zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Faktor VIII Aktivität einen wesentlichen Parameter für die Verhinderung von Blutungen darstellt (14). Zudem lässt sich über die Faktor VIII Aktivität, die zu applizierende Dosis ermitteln (26). Eine ausreichende Dosierung von Faktor VIII Präparaten ist wiederum maßgeblich für eine ausreichende Faktor VIII Aktivität und die Verhinderung von Blutungen. Die Faktor VIII Aktivität kann daher der Nutzendimension *Morbidität* und dem Endpunkt Blutungsepisoden zugeordnet werden und zeigt sich damit mittelbar patientenrelevant.

AUC/Dosis

Die Menge des jeweiligen Blutgerinnungspräparates, die einzelne Patienten zum Erreichen des gewünschten Aktivitätsspiegels benötigen, ist in hohem Maß heterogen. Eine individuelle Anpassung ist daher notwendig. Die AUC/Dosis ist ein signifikanter Parameter, der die Bioverfügbarkeit des Faktor VIII Präparates beschreibt. Zudem errechnet sich die Halbwertszeit des Faktor VIII Präparates aus der AUC/Dosis.

Die Bestimmung der Halbwertszeit und damit Wirksamkeit des Faktor VIII Präparates ist essentiell, da ein verringerter Faktor VIII Spiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist (37, 38).

In der Studie von Collins et al. (2009) (37) zeigten die Autoren, dass Faktor VIII Spiegel unter 1 I.E./dL mit einer erhöhten Blutungsrate und dem Auftreten der hämophilen Arthropathie assoziiert ist.

Patientenpopulation

Untersucht wurden 143 Patienten (99 Patienten mit einem Alter von 10 - 65 Jahren und 44 Patienten mit einem Alter von 1 – 6 Jahren) mit einem Faktor VIII Spiegel unter 1 I.E./dL, welche ein prophylaktisches Therapieregime erhielten.

Intervention

Die Patienten erfuhren eine Substitutionstherapie mit einem rekombinanten Faktor VIII Präparat (Advate).

Kontrolle

Es wurde keine Kontrollgruppe definiert.

Datenherkunft

Die Autoren fassten Daten von Patienten aus drei klinischen Studien zusammen, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Advate untersuchten sowie pharmakokinetische Parameter evaluierten.

verwendete Methodik

Die in den klinischen Studien aufgezeichneten Daten zur Pharmakokinetik und Faktor VIII Gabe wurden verwendet, um die Zeit zu berechnen, die Patienten unter einem Faktor VIII Spiegel von 1 I.E./dL, 2 I.E./dL und 5 I.E./dL verbrachten.

entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

Mit steigender Zeit unter 1 I.E./dL war auch ein Anstieg in der Gesamtzahl an Blutungsepisoden und dem Auftreten der hämophilen Arthropathie zu verzeichnen.

Untersuchungen zur Robustheit

Durch die Verwendung anerkannter statistischer Methoden (z. B. Wilcoxon-Test) zur Datenanalyse können die Ergebnisse als robust bewertet werden.

Zusammenfassend ist die Bestimmung der AUC/Dosis als mittelbar patientenrelevant einzustufen und kann der Nutzendimension *Morbidität* und dem patientenrelevanten Endpunkt Blutungsepisoden zugeordnet werden.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Obwohl weder durch die durchgeführte bibliografische Suche (Abschnitt 4.3.2.3.1.2), noch durch die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.3.2.3.1.3) vergleichende Studien mit Efmoroctocog alfa identifiziert wurden, werden die Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT berücksichtigt und daher in diesem Abschnitt aufgeführt. Allein auf Basis dieser Studien ist kein Zusatznutzen zu belegen, weshalb diese Studien nicht in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 aufgeführt werden.

Liste der eingeschlossenen Studien mit Efmoroctocog alfa

Studie	Quellen
997HA301 (NCT01181128, 2010-020558-33)	Studienprotokoll (93) Studienbericht (19) Registerbericht: clinicaltrials.eu 2010-020558-33 (64) clinicaltrials.gov NCT01181128 (65) <u>ICTRP</u> NCT01181128 (66) 2010-020558-33-GB (67) <u>PharmNetBund</u> 2010-020558-33 (68) Publikationen: Mahlangu et al. (2014) (1), Shapiro et al. (2014) (10)
8HA02PED (NCT01458106, 2011-003073-28)	Studienprotokoll (95) Studienbericht (18) Registerberichte: clinicaltrials.eu 2011-003073-28 (102) clinicaltrials.gov 2011-003073-28 (100) <u>ICTRP</u> NCT01458106 (105) Publikation: Young et al. (2015) (12)

8HA01EXT (NCT01454739, 2011-003072-37)	Studienprotokoll (94) Studienbericht (17) Registerberichte: clinicaltrials.eu 2011-003072-37 (101) clinicaltrials.gov 2011-003072-37 (99) <u>ICTRP</u> CTRI/2012/07/002772 (103) NCT01454739 (104) <u>PharmNetBund</u> 2011-003072-37 (106) Publikation: Nolan et al. (2015) (11)
ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>	

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten im Anwendungsgebiet Hämophilie A diene und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 von Efmoroctocog alfa zu vergleichen.

Ziel des durchgeführten indirekten Vergleiches ist es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können (2).

Liste der eingeschlossenen Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Studie	Quellen
997HA301 (NCT01181128, 2010-020558-33)	Studienprotokoll (93) Studienbericht (19) Registerbericht: clinicaltrials.eu 2010-020558-33 (64) clinicaltrials.gov NCT01181128 (65) <u>ICTRP</u> NCT01181128 (66) 2010-020558-33-GB (67) <u>PharmNetBund</u> 2010-020558-33 (68) Publikationen: Mahlangu et al. (2014) (1)
Tarantino et al. (2004) (Baxter trial # 069901)	Registerbericht: nicht vorhanden Publikationen: Tarantino et al. (2004) (3)
Shapiro et al. (2007) (NCT00157053)	Registerbericht: clinicaltrials.gov

Studie	Quellen
	(69) <u>ICTRP</u> (70) Publikationen: Shapiro et al. (2007) (4)
Valentino et al. (2012) (NCT00243386, 060201)	Registerbericht: <u>clinicaltrials.eu</u> 2005-000347-29 (71) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00243386 (72) <u>ICTRP</u> NCT00243386 (73) Publikationen: Valentino et al. (2012) (5)
Recht et al. (2009) (NCT00141843)	Registerbericht: <u>clinicaltrials.eu</u> (74) <u>clinicaltrials.gov</u> (75) <u>ICTRP</u> (76) <u>PharmNetBund</u> (77) Publikationen: Recht et al. (2009) (6)
Lentz et al. (2013) (NCT00840086, NN7008-3543, 2008- 003960-20, 101151)	Registerbericht: <u>clinicaltrials.eu</u> 2008-003960-20 (78) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00840086 (79) <u>ICTRP</u> NCT00840086 (80) <u>PharmNetBund</u> 2008-003960-20 (81) Publikationen: Lentz et al. (2013) (7)
Tiede et al. (2013) (GENA-01: NCT00989196, 2008- 001563-11 (84)) (GENA-08: NCT01125813 , 2009- 011055-43)	Registerbericht: GENA-01: <u>clinicaltrials.eu</u> 2008-001563-11 (82) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00989196 (83) <u>ICTRP</u> 2008-001563-11 (84) <u>PharmNetBund</u> 2008-001563-11 (85) GENA-08: <u>clinicaltrials.eu</u> 2009-011055-43 (86) <u>clinicaltrials.gov</u> NCT01125813 (87) <u>ICTRP</u> 2009-011055-43 (88)

Studie	Quellen
	<u>PharmNetBund</u> 2009-011055-43 (89) Publikationen: Tiede et al. (2013) (8)
Pollmann et al. (2007) (NCT00195442, 3082A-100690)	Registerbericht: <u>clinicaltrials.gov</u> NCT00195442 (90) <u>ICTRP</u> NCT00195442 (91) Publikationen: Pollmann et al. (2007) (9)
ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
2. Iorio AK, S.; Myrén, K-J.; Lethagen, S.; McCormick, N.; Yermakov, S.; Karner, P.; Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products. 2015.
3. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10(5):428-37.
4. Shapiro AD. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A. *Vascular health and risk management*. 2007;3(5):555-65.
5. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(3):359-67.
6. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;15(4):869-80.
7. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(5):691-7.
8. Tiede AK SO, Johannes. Bichler, Johann. Consumption Of FVIII Concentrate During On-Demand and Prophylactic Treatment With Human-cl rhFVIII In Prospective Clinical Studies In Adult Patients With Severe Hemophilia A. 55th ASH Annual Meeting and Exposition 2013.

9. Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(2):131-43.
10. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(11):1788-800.
11. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015.
12. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(6):967-77.
13. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.
14. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency; 2011.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015.
16. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8:18.
17. biogen idec. Studienbericht 8HA01EXT. 2014.
18. biogen idec. Studienbericht 8HA02PED. 2013.
19. biogen idec. Studienbericht 997HA301. 2012.
20. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014:483-90.
21. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 ed2014.

22. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Turoctocog alfa. 2014.
23. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
24. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(3):319-25.
25. Delgado J. Acquired Hemophilia: Review and Meta-Analysis on Therapy and Prognostic Factors. 2003.
26. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*. 2008;28:335-47.
27. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(3):596-603.
28. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:191-6.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-012 - Efmoroctocog alfa zur Behandlung der Hämophilie. 2015.
30. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):535-44.
31. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S. [Quality of life of young patients with haemophilia in Europe]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51(6):637-45.
32. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(5):699-707.
33. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer I. Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002;99(44).

34. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(1):79-84.
35. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 1:s330-6.
36. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;17(1):41-4.
37. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(3):413-20.
38. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus*. 2013;11(3):327-9.
39. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, editors. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*: Springer. p. 343-59.
40. von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-Qo LG. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10 Suppl 1:17-25.
41. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2002;8 Suppl 2:47-54.
42. Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:139.
43. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar A, Diaz JL, Moreno M, et al. Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10(4):376-82.
44. von Mackensen S, Gringeri A, Ravera S, Tagliaferri A, Tagariello G, Ciavarella N, et al. Validation of the haemophilia-specific quality of life questionnaire for adult patients with haemophilia (Haem-A-QoL). *Haematologica*. 2005;90((Suppl 2)):115-6.

45. Mackensen SV, Gringeri A. Quality of Life in Hemophilia. In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures: Springer New York; 2010. p. 1895-920.
46. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, Wakefield CD, Barnard D, Wu JK, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes--Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2004;10 Suppl 1:34-43.
47. Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ. How well does the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) measure the quality of life of boys with haemophilia? Pediatr Blood Cancer. 2006;47(3):305-11.
48. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.
49. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:199-208.
50. Wille N, Badia X, Bonzel G, Burstrom K, Cavarini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Qual Life Res. 2010;19(6):875-86.
51. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 1998;4(4):558-63.
52. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. British journal of haematology. 2001;112:264-74.
53. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2004;2(7):1047-54.
54. Rivard G, Carcao M, Infante-Rivard C, Stain A, Paradis E, Teitel J. A canadian survey on the incidence and risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2012;18.
55. Duncan E, Collett M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. Methods in molecular biology. 2013;992:321-33.
56. European Medicines Agency. Report of expert meeting on factor VIII products and inhibitor development. 2006.

57. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and haemostasis. 1998;79(4):872-5.
58. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011;9(10):2003-8.
59. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thrombosis and haemostasis. 1995;73(2):247-51.
60. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7.
61. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
62. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147.
63. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. Journal of clinical epidemiology. 2009;62(8):857-64.
64. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 997HA301. 2015.
65. clinicaltrials.gov. Registerbericht 997HA301. 2015.
66. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 997HA301(2). 2015.
67. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 997HA301(1). 2015.
68. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht 997HA301. 2015.
69. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00157053. 2015.
70. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00157053. 2015.
71. EU Clinical Trials Register. Registerbericht EudraCT 2005-000347-29. 2015.

72. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00243386. 2015.
73. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00243386 2015.
74. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT00141843. 2015.
75. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00141843. 2015.
76. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00141843. 2015.
77. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht NCT00141843. 2015.
78. EU Clinical Trials Register. Registerbericht EudraCT 2008-003960-20. 2015.
79. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00840086. 2015.
80. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00840086 2015.
81. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht EudraCT 2008-003960-20. 2015.
82. EU Clinical Trials Register. Registerbericht EudraCT 2008-001563-11 2015.
83. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00989196. 2015.
84. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EudraCT 2008-001563-11-DE. 2015.
85. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht EudraCT 2008-001563-11 2015.
86. EU Clinical Trials Register. Registerbericht EudraCT 2009-011055-43. 2015.
87. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT01125813. 2015.
88. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EudraCT 2009-011055-43-DE. 2015.
89. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht EudraCT 2009-011055-43. 2015.
90. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT00195442. 2015.
91. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT00195442 2015.

92. Schramm W, Rieger A, Teilnehmende B. [Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany--update 2010/2011]. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S5-11.
93. biogen idec. Studienprotokoll 997HA301. 2012.
94. biogen idec. Studienprotokoll 8HA01EXT. 2013.
95. biogen idec. Studienprotokoll 8HA02PED. 2013.
96. biogen idec. Statistischer Analyseplan 997HA301. 2012.
97. biogen idec. Statistischer Analyseplan 8HA02PED. 2013.
98. biogen idec. Statistischer Analyseplan 8HA01EXT. 2014.
99. clinicaltrials.gov. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.
100. clinicaltrials.gov. Registerbericht 8HA02PED. 2015.
101. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.
102. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 8HA02PED. 2015.
103. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA01EXT(1). 2015.
104. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA01EXT(2). 2015.
105. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA02PED. 2015.
106. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa**

Datenbankname		Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		DIMDI
Datum der Suche		01.10.2015
Zeitsegment		1948 bis 01.10.2015
Suchfilter		-
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	871.170
3	FT=EFRALOCTOCOG AL##A	0
4	FT=EFMOROCTOCOG AL##A	0
5	FT=ELOCTA	0
6	FT=ELOCTATE	0
7	FT=RFVIII FC OR RFVIII-FC OR RECOMBINANT FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	3
8	FT=BIIB031	0
9	FT=RECOMBINANT COAGULATION FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	1
10	FT=FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	3
11	FT=(LONG-LASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN# OR LONGLASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN#)	0
12	FT=(FACTOR VIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#.)	3
13	FT=(RECOMBINANT ?, FACTOR VIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC.)	3
14	FT=(LONG-LASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#. OR LONGLASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#.)	0
15	CT D FACTOR VIII	214
16	CT D IMMUNOGLOBULIN FC FRAGMENTS	32
17	CT D RECOMBINANT FUSION PROTEINS	385
18	15 AND 16 AND 17	0
19	3 TO 14 OR 18	3
20	CT=HEMOPHILIA A	256
21	FT=H#EMOPHILIA A	340
22	FT=SEVERE, H#EMOPHILIA	131
23	FT=H#EMOPHILIA, CONGENITAL	15
24	CT=FACTOR VIII DEFICIENCY	256
25	FT=(FVIII, DEFICIENCY OR FACTOR VIII, DEFICIENCY)	8
26	20 TO 25	381

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.10.2015	
Zeitsegment	1948 bis 01.10.2015	
Suchfilter	-	
27	19 AND 26	3
28	27 AND PPS=HUMAN	3
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 52.919.971 Hits)		
AB: Abstract; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.10.2015	
Zeitsegment	1960 bis 01.10.2015	
Suchfilter	-	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
29	ME60	25.342.439
30	TE=FACTOR VIII-FC FUSION PROTEIN	5
31	FT=EFRALOCTOCOG AL##A	1
32	FT=EFMOROCTOCOG AL##A	1
33	FT=ELOCTA	1
34	FT=ELOCTATE	3
35	FT=RFVIII FC OR RFVIII-FC OR RECOMBINANT FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	15
36	FT=BIIB031	0
37	FT=RECOMBINANT COAGULATION FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	0
38	FT=FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	14
39	FT=(LONG-LASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN# OR LONGLASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN#)	0
40	FT=(FACTOR VIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#.)	16
41	FT=(RECOMBINANT ?, FACTOR VIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC.)	15
42	FT=(LONG-LASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#. OR LONGLASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#.)	1
43	CT D FACTOR VIII	14.732
44	CT D IMMUNOGLOBULIN FC FRAGMENTS	4.909
45	CT D RECOMBINANT FUSION PROTEINS	82.864

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.10.2015	
Zeitsegment	1960 bis 01.10.2015	
Suchfilter	-	
46	43 AND 44 AND 45	7
47	TE=FACTOR VIII	14.526
48	TE=IMMUNOGLOBULIN FC FRAGMENTS	4.841
49	TE=RECOMBINANT FUSION PROTEINS	82.802
50	47 AND 48 AND 49	7
51	30 TO 42 OR 46 OR 50	23
52	CT=HEMOPHILIA A	17.912
53	FT=H#EMOPHILIA A	19.027
54	FT=SEVERE, H#EMOPHILIA	2.0001
55	FT=H#EMOPHILIA, CONGENITAL	163
56	CT=FACTOR VIII DEFICIENCY	17.912
57	FT=(FVIII, DEFICIENCY OR FACTOR VIII, DEFICIENCY)	448
58	52 TO 57	19.330
59	51 AND 58	21
60	59 AND PPS=HUMAN	18
61	60 AND LA=(ENGL; GERM)	18
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 52.919.971 Hits)		
AB: Abstract; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.10.2015	
Zeitsegment	1974 bis 01.10.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
62	EM74	26.706.362
63	FT=EFRALOCTOCOG AL##A	2
64	FT=EFMOROCTOCOG AL##A	1
65	FT=ELOCTA	1
66	FT=ELOCTATE	15
67	FT=RFVIII FC OR RFVIII-FC OR RECOMBINANT FACTOR VIII FC FUSION	92

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		DIMDI
Datum der Suche		01.10.2015
Zeitsegment		1974 bis 01.10.2015
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006
	PROTEIN#	
68	FT=BIIB031	1
69	FT=RECOMBINANT COAGULATION FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	2
70	FT=FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN#	51
71	FT=(LONG-LASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN# OR LONGLASTING FACTOR VIII FUSION PROTEIN#)	0
72	FT=(FACTOR VIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#. OR FVIII FC ?, FUSION PROTEIN#.)	66
73	FT=(RECOMBINANT ?, FACTOR VIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC. OR RECOMBINANT ?, FVIII FC.)	72
74	FT=(LONG-LASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#. OR LONGLASTING # FACTOR VIII ?, FUSION PROTEIN#.)	7
75	CT D FACTOR VIII	20.075
76	CT D IMMUNOGLOBULIN FC FRAGMENTS	4.377
77	CT D RECOMBINANT FUSION PROTEINS	51.249
78	75 AND 76 AND 77	5
79	63 TO 74 OR 78	115
80	CT=HEMOPHILIA A	15.334
81	FT=H#EMOPHILIA A	16.681
82	FT=SEVERE, H#EMOPHILIA	3.927
83	FT=H#EMOPHILIA, CONGENITAL	906
84	CT=FACTOR VIII DEFICIENCY	15.334
85	FT=(FVIII, DEFICIENCY OR FACTOR VIII, DEFICIENCY)	665
86	80 TO 85	18.276
87	79 AND 86	98
88	87 AND PPS=HUMAN	92
89	CT D CLINICAL TRIAL	1054304
90	CT D CLINICAL TRIALS	163042
91	CT D CLINICAL STUDY	7181108
92	FT=(TRIAL? OR STUD?)/TI	1795855
93	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD####.)	3871678
94	89 TO 93	8533757
95	88 AND 94	64

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.10.2015	
Zeitsegment	1974 bis 01.10.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
96	RANDOM?/(TI; AB)	1013683
97	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	356359
98	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	161342
99	96 TO 98	1234485
100	88 AND 99	5
101	95 OR 100	65
102	101 NOT SU=MEDLINE	64
103	102 AND LA=(ENGL; GERM)	64
104	CCTR93; ME60; EM74	52919971
105	28 OR 61 OR 103	85
106	check duplicates: unique in s=105	71
107	103 AND 106	52
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 52.919.971 Hits)		
AB: Abstract; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Datenbankname	a, b	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	12.10.2015	
Zeitsegment	keine Einschränkung^c	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(haemophilia A or hemophilia A or factor VIII or FVIII or F8).ti. or (haemophilia A or hemophilia A or factor VIII or FVIII or F8).ab.	48.359
2	(moderate or severe or <1% or <2%).ti. or (moderate or severe or <1% or <2%).ab.	14.935.633
3	recombinant.ti. or recombinant.ab.	530.862
4	prophylaxis.ti. or prophylaxis.ab.	196.650
5	(on demand or on-demand).ti. or (on demand or on-demand).ab.	15.366
6	(ABR.ti. or ABR.ab.) OR (bleed or bleeding).ti. OR (bleed or bleeding).ab.	400.047
7	(rate or rates or event or events).ti. OR (rate or rates or event or events).ab.	5.967.295

Datenbankname		a, b
Suchoberfläche		OvidSP
Datum der Suche		12.10.2015
Zeitsegment		keine Einschränkung ^c
Suchfilter		-
#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	(trial or study).ti. OR (trial or study).ab.	13.299.213
	(1 AND 2) AND (3 AND 4) AND (4 OR 5) AND (6 AND 7) AND 8	202
Gesamtzahl Treffer der Suchoberfläche OvidSP		203 ^d
<p>a: Neben den Datenbanken <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i> und der Cochrane-Datenbank <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> wurde in den Datenbanken <i>MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations</i>, <i>MEDLINE daily</i>, <i>EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>EBM Reviews- Cochrane Methodology Register</i>, and <i>EBM Reviews- Health Technology Assessment</i> nach relevanten Treffern gesucht.</p> <p>b: Zusätzlich wurde nach Konferenz-Abstracts von einer der folgenden Organisationen gesucht: World Federation of Hemophilia (WFH), International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (SSC of ISTH), American Society of Hematology (ASH), European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), National Hemophilia Foundation (NHF), International Society of Hematology (ISH), and the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS). Diese zusätzliche Suche erfolgte allerdings unsystematisch und wird deshalb nicht durch die dargelegte Suchstrategie beschrieben. Diese zusätzliche Suche entspricht nicht den Anforderungen der VerFO und liegt mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.</p> <p>c: Das Zeitsegment der Suche in den unter a genannten Datenbanken wurde nicht eingeschränkt.</p> <p>d: Eine Studie wurde nur durch die Suche im Volltext, nicht aber über die Titel/Abstract Suche identifiziert.</p>		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche (2) in Anhang 4-A1 aufgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.10.2015
Suchstrategie	BIIB031 OR rFVIIIFc OR Efraloctocog OR Efmoroctocog OR ELOCTA OR ELOCTATE [ALL-STUDIES] AND "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV" [PHASE]
Treffer	6

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.10.2015
Suchstrategie	BIIB031 OR rFVIIIFc OR Efraloctocog OR Efmoroctocog OR ELOCTA OR ELOCTATE [Suchschlitz] AND "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV"
Treffer	5

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.10.2015
Suchstrategie	BIIB031 [Textfelder] OR rFVIII Fc [Textfelder] OR Efralocog [Textfelder] OR Efmorocog [Textfelder] OR ELOCTA [Textfelder] OR ELOCTATE [Textfelder] OR BIIB031 [Product name/code] OR rFVIII Fc [Product name/code] OR Efralocog [Product name/code] OR Efmorocog [Product name/code] OR ELOCTA [Product name/code] OR ELOCTATE [Product name/code] OR BIIB031 [Active Substance] OR rFVIII Fc [Active Substance] OR Efralocog [Active Substance] OR Efmorocog [Active Substance] OR ELOCTA [Active Substance] OR ELOCTATE [Active Substance] OR BIIB031 [Title] OR rFVIII Fc [Title] OR Efralocog [Title] OR Efmorocog [Title] OR ELOCTA [Title] OR ELOCTATE [Title] AND Phase II, III, IV [Trial Phase]
Treffer	3

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.10.2015
Suchstrategie	BIIB031 OR rFVIII Fc OR Efralocog OR Efmorocog OR ELOCTA OR ELOCTATE [Suchschlitz]
Treffer	11

Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Kulkarni R, Ragni MV, Baker RI, Pasi J, Manco-Johnson MJ, Potts J, et al., editors. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor VIII Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A. HAEMOPHILIA; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein patientenrelevanter Endpunkt
MEDLINE		
2	Lusher JM. A longer acting rFVIII, safe and effective. Blood. 2014;123(3):304-5.	Kein patientenrelevanter Endpunkt
3	Thompson CA. New hemophilia A treatment allows less-frequent prophylactic doses. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2014;71(14):1153.	Kein patientenrelevanter Endpunkt
4	Mahlangu, J., Powell, J.S., Ragni, M.V., Chowdary, P., Josephson, N.C., Pabinger, I., Hanabusa, H., Gupta, N., Kulkarni, R., Fogarty, P., Perry, D., Shapiro, A., Pasi, K.J., Apte, S., Nestorov, I., Jiang, H., Li, S., Neelakantan, S., Cristiano, L.M., Goyal, J., Sommer, J.M., Dumont, J.A., Dodd, N., Nugent, K., Vigliani, G., Luk, A., Brennan, A., Pierce, G.F., Mahlangu, J., Powell, J.S., Ragni, M.V., Chowdary, P., Josephson, N.C., Pabinger, I., Hanabusa, H., Gupta, N., Kulkarni, R., Fogarty, P., Perry, D., Shapiro, A., Pasi, K.J., Apte, S., Nestorov, I., Jiang, H., Li, S., Neelakantan, S., Cristiano, L.M., Goyal, J., Sommer, J.M., Dumont, J.A., Dodd, N., Nugent, K., Vigliani, G., Luk, A., Brennan, A., Pierce, G.F., & Investigators, L.O.N.G. 2014. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. <i>Blood</i> , 123, (3) 317-325*	Keine Vergleichstherapie
5	Nolan, B., Mahlangu, J., Perry, D., Young, G., Liesner, R., Konkle, B., Rangarajan, S., Brown, S., Hanabusa, H., Pasi, K.J., Pabinger, I., Jackson, S., Cristiano, L.M., Li, X., Pierce, G.F., Allen, G., Nolan, B., Mahlangu, J., Perry, D., Young, G., Liesner, R., Konkle, B., Rangarajan, S., Brown, S., Hanabusa, H., Pasi, K.J., Pabinger, I., Jackson, S., Cristiano, L.M., Li, X., Pierce, G.F., & Allen, G. 2015. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i>	Keine Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
6	Young, G., Mahlangu, J., Kulkarni, R., Nolan, B., Liesner, R., Pasi, J., Barnes, C., Neelakantan, S., Gambino, G., Cristiano, L.M., Pierce, G.F., Allen, G., Young, G., Mahlangu, J., Kulkarni, R., Nolan, B., Liesner, R., Pasi, J., Barnes, C., Neelakantan, S., Gambino, G., Cristiano, L.M., Pierce, G.F., & Allen, G. 2015. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : <i>JTH</i> , 13, (6) 967-977	Keine Vergleichstherapie
7	Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant Factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : <i>JTH</i> . 2014;12(11):1788-800.	Keine Vergleichstherapie
EMBASE		
8	Fogarty P, Powell J, Kruse-Jarres R, Lin J, Mahlangu J, Perry D, et al., editors. ANALYSIS OF BASELINE CHARACTERISTICS AND 5-DAY DOSING INTERVAL WITH RFVIII FC IN THE PHASE 3 A-LONG STUDY. <i>AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY</i> ; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein patientenrelevanter Endpunkt
9	Iorio A, Krishnan S, Huynh L, Karner P, Duh M, Yermakov S. Indirect Comparison Of The Efficacy Of Recombinant Factor Ix Fc Fusion Protein And Other Factor Ix Products For Prophylaxis: Simulating The Effect Of Compliance On Real-World Effectiveness. <i>Value in Health</i> . 2014;17(3):A230.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
10	Iorio A, Krishnan S, Huynh L, Karner P, Duh MS, Yermakov S, editors. An indirect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFVIII Fc and other rFVIII products and model of the effect of compliance. <i>HAEMOPHILIA</i> ; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
11	Klamroth R, Ozelo M, Mahlangu J, Apte S, Powell J, Robinson B, et al., editors. Maintenance of haemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 ALONG and B-LONG studies of recombinant Factor VIII and factor IX FC fusion proteins. HAEMOPHILIA; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein patientenrelevanter Endpunkt
12	Krishnan S, Miners A, editors. Comparing projected prophylactic consumption and effects of recombinant Factor VIII Fc Fusion (rFVIII Fc) and shorter half-life FVIII products in haemophilia. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Keine Therapie mit Efmoroctocog alfa (Synonyme: BIIB031 und rFVIII Fc oder Efraloctocog alfa; Handelsnamen: ELOCTA oder ELOCTATE)
13	Mahlangu J, Powell J, Josephson N, Klamroth R, Parra Lopez R, Morfini M, et al., editors. Long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion (rFVIII Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
14	Mahlangu J, Powell J, Ragni M, Chowdary P, Josephson N, Pabinger I, et al., editors. A-LONG: results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc). JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
15	Neelakantan S, Li S, Powell J, Josephson N, Pasi J, Perry D, et al., editors. Population pharmacokinetic analysis of long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in patients with severe haemophilia A. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein patientenrelevanter Endpunkt

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
16	Oldenburg J, Shapiro A, Ragni M, Kulkarni R, Kulke S, Potts J, et al., editors. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant Factor VIII Fc fusion protein in patients with severe haemophilia A: experience from the A-LONG clinical study. Haemophilia; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
17	Powell J, Josephson N, Quon D, Ragni M, Cheng G, McKinney B, et al., editors. Pharmacokinetics and safety of recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in a phase 1/2A trial in previously treated patients (PTPS) with severe hemophilia A. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2011: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Phase I Studien, Review Artikel, Case-Reports
18	Powell JS, Klamroth R, Ozelo M, Hermans C, Morfini M, Mahlangu J, et al., editors. MAINTENANCE OF HEMOSTASIS IN SUBJECTS UNDERGOING MAJOR SURGERY IN THE PHASE 3 A-LONG AND B-LONG STUDIES OF RECOMBINANT FACTOR VIII AND FACTOR IX FC FUSION PROTEINS. AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
19	Ragni M, Josephson N, Mahlangu J, Pasi J, Perry D, Powell J, et al., editors. Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A with long-lasting recombinant Factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the Phase 3 A-LONG study. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
20	Shapiro A, Ragni MV, Kulkarni R, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, et al. Dosing Long-Lasting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein: Experience In The A-LONG Study. Blood. 2013;122(21):3598.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
21	Shapiro, A., Chowdary, P., Quon, D., Lin, J., Neelakantan, S., Jiang, H., Dodd, N., Brennan, A., Allen, G., Pierce, G.F., Allen, G., Brennan, A., Dodd, N., Pierce, G.F., Shapiro, A., Chowdary, P., Quon, D., Lin, J., Neelakantan, S., & Jiang, H. 2014. Recombinant factor VIII Fc fusion protein as episodic treatment for bleeding: Analysis from the A-LONG Study., 20, 16	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
22	Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Maltzahn R, Yu R, Bozkaya D, et al., editors. Health-related quality of life data changes from baseline using HAEM-A-QOL scores in the A-LONG clinical study of recombinant Factor VIII Fc fusion protein. HAEMOPHILIA; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
23	Young G, Mahlangu J, Nolan B, Brown S, Valentino LA, Liesner R, et al. Pharmacokinetics Of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Pediatric Subjects With Hemophilia A: An Interim Analysis Of The Kids A-LONG Study. Blood. 2013;122(21):3609.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements,

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
		TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
24	Young G, Mahlangu JN, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al., editors. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously-Treated Children with Severe Hemophilia a (Kids-ALONG). Blood: AMER SOC HEMATOLOGY 2021 L ST NW, SUITE 900, WASHINGTON, DC 20036 USA.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
25	Chalmers, E., Young, G., Mahlangu, J., Recht, M., Geddis, A.E., Alamelu, J., Gambino, G., Pierce, G.F., Allen, G., Allen, G., Chalmers, E., Young, G., Mahlangu, J., Recht, M., Geddis, A.E., Alamelu, J., Gambino, G., & Pierce, G.F. 2015. Treatment of bleeding with recombinant factor VIII FC fusion protein in previously-treated pediatric subjects with hemophilia A in the phase 3 kids a-long study., 13, 348	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
26	Iorio, A., Krishnan, S., Myr+@n, K.J., Lethagen, S., McCormick, N., Karner, P., Iorio, A., Krishnan, S., Myr+@n, K.J., Lethagen, S., McCormick, N., & Karner, P. 2015. Indirect comparisons of factor consumption, bleeding rates, and infusion frequencies during routine prophylaxis with recombinant factor VIII FC fusion protein and other recombinant factor VIII products., 13, 324	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
27	Jackson, S., Perry, D., Quon, D., Chowdary, P., Shapiro, A., Pabinger, I., Santagostino, E., Li, X., Glazebrook, D.V., Allen, G.A., Allen, G.A., Glazebrook, D.V., Li, X., Jackson, S., Perry, D., Quon, D., Chowdary, P., Shapiro, A., Pabinger, I., & Santagostino, E. 2015. Safety and efficacy of recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIIIIFC) for the prevention and treatment of bleeding in previously-treated adult and adolescent subjects with hemophilia A: Interim analysis of the aspire study., 13, 346-347	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
28	Jani, D., Pennucci, J., Goyal, J., Dumont, J.A., Allen, G., Pierce, G.F., Sommer, J.M., Sommer, J.M., Pierce, G.F., Jani, D., Pennucci, J., Goyal, J., Dumont, J.A., & Allen, G. 2015. Immunogenicity assessment of the first extended half-life factor VIII product, recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIIFc), in humans., 13, 583	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
29	Mahlangu, J., Powell, J., Ragni, M., Chowdary, P., Josephson, N., Pabingerfasching, I., Hanabusa, H., Gupta, N., Kulkarni, R., Fogarty, P., Perry, D., Shapiro, A., Pasi, J., Krassova, S., Jiang, H., Li, S., Neelakantan, S., Greblikas, F., Goyal, J., Sommer, J., Dumont, J., Innes, A., Nugent, K., Brennan, A., Vigliani, G., Luk, A., Pierce, G., Mahlangu, J., Powell, J., Ragni, M., Chowdary, P., Josephson, N., Pabingerfasching, I., Hanabusa, H., Gupta, N., Kulkarni, R., Fogarty, P., Perry, D., Shapiro, A., Pasi, J., Krassova, S., Jiang, H., Li, S., Neelakantan, S., Greblikas, F., Goyal, J., Sommer, J., Dumont, J., Innes, A., Nugent, K., Brennan, A., Vigliani, G., Luk, A., & Pierce, G. 2013. Phase 3 clinical study of recombinant FC fusion factor FVIII (RFVIIIIFC) demonstrated safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (A-LONG)., 19, 70-71	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante
*: Die Studie Mahlangu et al. 2014 wurde bei der Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa ausgeschlossen. Letztendlich aber in der Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche identifiziert und dort eingeschlossen.		

Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
OvidSP		
30	Giangrande, P., Chowdary, P., Enhrenforth, S., Hanabusa, H., Leebeek, F. W., Lentz, S. R., Nemes, L., Poulsen, L. H., Santagostino, E., You, C. W., Clausen, W. H. O., & Oldenburg, J. Clinical evaluation of novel recombinant glycopegylated FVIII (turoctocog alfa pegol, N8-GP): Efficacy and safety in previously treated patients with severe hemophilia a-results of pathfinderTM2 international trial. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 13, 176. 2015. Blackwell Publishing Ltd.	Intervention nicht zugelassen
31	Gouider, E., Rauchensteiner, S., Andreeva, T., Al Zoebie, A., Mehadzic, S., Nefyodova, L., Brunn, M., Tueckmantel, C., & Meddeb, B. 2015. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in Haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i> , 21, (3) e167-e175	Patientenpopulation nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
32	Lentz, S., Kempton, C. L., Janic, D., Savic, A., Cerqueira, M. H., Ozelo, M. C., Recht, M., Oldenburg, J., Tiede, A., Suzuki, T., Matytsina, I., Zeuthen, N., & Santagostino, E. Interim results from a large multinational extension trial (Guardian TM2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 13, 842. 2015. Blackwell Publishing Ltd.	Patientenrelevanter Endpunkt nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
33	Lopez, R. P., Nemes, L., Jimenezyste, V., Rusen, L., Cid, A. R., Charnigo, R. J., Baumann, J. A., Smith, L., Korth-Bradley, J. M., & Rendo, P. L. Post authorization safety surveillance study (PASS) of hemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i> 20, 45. 2014. Blackwell Publishing Ltd.	Patientenrelevanter Endpunkt nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
34	Tagliaferri, A., Feola, G., Molinari, A.C., Santoro, C., Rivolta, G.F., Cultrera, D.B., Gagliano, F., Zanon, E., Mancuso, M.E., Valdre, L., Mameli, L., Amoresano, S., Mathew, P., Coppola, A., & POTTER Study Group 2015. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. <i>Thrombosis and haemostasis</i> , 114, (1) 35-45	Patientenpopulation nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
35	Taki, M., Fukutake, K., Hanabusa, H., Takamatsu, J., Shima, M., & Shirahata, A. Post-authorization safety surveillance (PASS) program of antihemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method (RAHF-PFM) for Japanese hemophilia A patients. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 7[S2], 1125. 2009. Blackwell Publishing Ltd.	Patientenrelevanter Endpunkt nicht berichtet

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
36	Shapiro A, Ragni MV, Kulkarni R, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, et al. Dosing Long-Lasting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein: Experience In The A-LONG Study. Blood. 2013;122(21):3598.	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
37	Parra Lopez R, Nemes L, Jimenez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ, et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. 2015;114:676-84.	Intervention nicht passend
Conference Abstracts		
38	Collins, P., Faradji, A., Morfini, M., Maas Enriquez, M. and Schwartz, L. Efficacy of secondary prophylactic versus on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia a with and without target joints. International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009; 7 (Suppl.2): 1-1204	Patientenrelevanter Endpunkt nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
Secondary Sources		
39	White GC, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. 1997;77:660-7.	Patientenrelevanter Endpunkt nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
40	Smith MP, Giangrande P, Pollman H, Littlewood R, Kollmer C, Feingold J, et al. A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A. 2005;11:444-51	Patientenrelevanter Endpunkt nicht berichtet
41	Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci P, et al. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. 2004;126:398-404.	Interventionsregime nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.
42	Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. 2001;38:52-9.	Patientenpopulation nicht vergleichbar zur Publikation Mahlangu et al.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa und Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche (2) in Anhang 4-C1 aufgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit Efmoroctocog alfa

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien*	Ausschlussgrund
	<i>Clinical Trials.GOV</i>	
1	Biogen Idec Biogen Idec Australia Pty Ltd Swedish Orphan Biovitrum. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIII Fc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. 29-1-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323	Laufend; geschätztes Studienende: September 2019
2	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. 16-2-2015. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207	Vor Rekrutierungsstart; Datum des Rekrutierungsstarts: Juli 2015
3	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of rFVIII Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. 17-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149	Laufend; geschätztes Studienende: Dezember 2016
4	Biogen. ClinicalTrials.gov: Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A. 18-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739	Keine Vergleichstherapie
5	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A. 15-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106	Keine Vergleichstherapie
6	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. 4-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128	Keine Vergleichstherapie
	<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	
7	Biogen, I. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of BIIB031 at 2 Vial Strengths. 3-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083965	Laufend; Phase I Studie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien*	Ausschlussgrund
8	Biogen, I. WHO ICTRP: Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. 12-4-2009. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027377	Phase I Studie
9	Biogen. WHOICTRP: Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. 10-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392156	Laufend; geschätztes Studienende: Januar 2020
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
10	Biogen Idec Research Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in. 29-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36	Patienten, die nicht an Hämophilie A erkrankt sind
<i>PharmNet.Bund</i>		
Es konnten keine weiteren Studien in dieser Datenbank identifiziert werden, die nicht schon aufgelistet wurden.		
<p>*: Registereinträge der identifizierten Studien werden nur einmalig aufgeführt. Auf die Auflistung verschiedener Einträge derselben Studie wird verzichtet. Von insgesamt 25 Treffern in den Datenbanken verblieben 10 Treffer nach Ausschluss der Duplikate. In den Dateien unter Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 und -4-B4 sind auch die Duplikate enthalten.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Suche nach Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien vorgenommen wurde, sind die ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Zur Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt (2).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-131 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-131 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 997HA301

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluierung der Sicherheit von rFVIII Fc, das als Prophylaxe (wöchentlich oder individualisiert), auf Nachfrage und bei chirurgischer Behandlung verabreicht wurde Evaluierung der Wirksamkeit von rFVIII Fc als individualisierte Prophylaxe Evaluierung der Wirksamkeit von auf Nachfrage und bei chirurgischer Behandlung verabreichten rFVIII Fc <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Charakterisierung des PK Profils von rFVIII Fc und Vergleich des PK Profils von rFVIII Fc mit dem Profil des sich auf dem Markt befindlichen Produktes Advate Charakterisierung des Dosisbereiches und der Dosisfrequenz, welche zur angemessenen Blutungsprophylaxe (wöchentlich oder individualisiert) zur Blutstillung bei chirurgischen Behandlungen oder zur Behandlung von Blutungs-episoden auf Nachfrage, bei wöchentlicher Behandlung, oder zur Prophylaxe von Blutungs-episoden, benötigt werden.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: teilweise randomisiert (Studienteilnehmer unter prophylaktischer Behandlung vor Studienbeginn wurden dem Studienarm 1 zugewiesen, Studienteilnehmer unter einer Behandlung auf Nachfrage konnten sich für den Arm 1 entscheiden oder wurden in Arm 2 bzw. Arm 3 randomisiert.)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: open-label</p> <p>Studienhorizont: wenigstens 28 Wo. (± 2) bei 50 Expositionstagen oder 52 Wo. (± 2)</p> <p>Design: parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: IIa/III</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fallzahl aus Arm 1 wurde von 66 auf 104 Patienten ausgeweitet, um eine adäquate Anzahl an Patienten mit 50 Expositionstage zu erhalten • Anzahl der Forschungszentren wurde von 65 auf nahezu 75 ausgeweitet • Anzahl der Patienten, welche ersetzt werden konnten, wurde von 30 auf 36 erhöht • Beschreibung und Skala für die Bestimmung des Ansprechens wurde überarbeitet • Gilbert Score wurde ersetzt durch ein modifiziertes HJHS • Die <i>Wash-out</i>-Phase von jedem FVIII Produkt wurde vor der Blutprobenentnahme für die PK-Messung von 96 h auf 72 h für erwachsene Patienten reduziert • Einschlusskriterium zur Definition des <i>Cut-off</i> Wertes in international normiertem Verhältnis (INR) wurde gelöscht • Das Ausschlusskriterium 1 wurde ergänzt • Das Studienende wurde erreicht wenn 9 anstelle von 10 großen chirurgischen Eingriffen in der <i>Surgery Subgroup</i> stattgefunden hatten • Die rFVIIIIFc-Antigen-Konzentration wurde nicht bestimmt. <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paarweise Vergleiche der Annualisierten Blutungsraten wurden mit einem Modell durchgeführt, dass 2 Kontraste benutzt um die Arme 1 und 3 sowie 2 und 3 zu vergleichen • Explorative TEG-Assays wurden nicht durchgeführt • Gesundheitsökonomische Variablen wurden nicht ausgewertet • Mit der ersten PK rFVIIIIFc Dosis wurde die Zählung der Studienmonate begonnen, anstatt mit Beginn der Wirksamkeitsperiode • EQ-5D Kategorien wurden kategorisch zusammengefasst
4	Probanden / Patienten	<p>Voraussetzung für die Studienpopulation:</p> <p>Patienten mit schwerer Hämophilie A, die ≤ 12 Jahre sind und wenigstens 150 ED mit einem anderen FVIII Präparat aufweisen.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schriftliche Einverständniserklärung, bei Patienten < 18 Jahre musste eine Einverständniserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vorliegen • männliche Patienten, ≥ 12 Jahre und mind. 40 kg Gewicht • schwere Hämophilie A, definiert als < 1 I.E./dL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>endogenes FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherig behandelter Patient, mit mindestens 150 belegten Behandlungstagen mit jeglichem rekombinatem und/oder aus Plasma gewonnenem FVIII und/oder Kryopräzipitat-Produkten an Tag 0 • keine messbare Inhibitor-Aktivität unter Benutzung des Nijmegen-modifizierten Bethesda-Assays ($\geq 0,6$ BU/ml ist positiv) in 2 konsekutiven Proben sowie Mangel an klinischen Zeichen oder Symptomen eines verminderten Ansprechens auf FVIII Gabe. Mindestens 96 h <i>Wash-out</i> von FVIII muss vor der Blutabnahme erfolgt sein. • keine Historie einer FVIII Inhibitor Antikörper-Entwicklung ($\geq 0,6$ BU/ml unter Verwendung des Nijmegen-modifizierten Bethesda-Assays; Patienten mit einem maximalen historischen Titer von 1,0 BU an nicht mehr als einem Ereignis gemäß des klassischen Bethesda-Assays, jedoch mindestens zwei sukzessiv negativen ($< 0,6$ BU) Ergebnissen waren ebenfalls zulässig) • Vorgeschichte von Blutungen und/oder Behandlung mit FVIII während den vorigen drei Monate • Einverständnis und Möglichkeit der Patienten oder eines Stellvertreters, die Studie zu absolvieren • Für Patienten des Arm 1: Prophylaxebehandlung vor Studienbeginn an mindestens 2 Tagen pro Woche mit einem FVIII-Produkt oder bei Behandlung auf Nachfrage bei ≥ 12 Blutungsepisoden in den 12 Monaten vor Tag 0 (Advate oder rFVIIIIFc) • Für Patienten des Arm 2 oder 3: Behandlung auf Nachfrage vor Studienbeginn und ≥ 12 Blutungsepisoden in den 12 Monaten vor Tag 0 (rFVIIIIFc) • Thrombozytenanzahl ≥ 100000 Zellen/μL • INR $\leq 1,3$ • CD4 Lymphozyten ≥ 200 mm³ • Viruslast < 400000 Kopien/ml, wenn HIV positiv <p><u>Surgery Subgroup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 großen operativen Eingriff • ≥ 12 ED • Negativer Inhibitor test nach ≥ 12 ED und innerhalb von 4 Wochen vor dem Eingriff • Verfügbare pharmakokinetische Parameter bis 96 h nach einer Applikation von 50 oder 65 I.E./kg KG <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen eines Inhibitor Titers • zusätzlich andere Gerinnungsstörungen • Vorgeschichte einer Hypersensitivität oder Anaphylaxe in Verbindung mit einer FVIII- oder IV Immunglobulin Administration • Für <i>PK Subgroup</i>: bekannte Hypersensitivität gegen Maus- oder Hamsterproteine • Einnahme von ASA oder Ibuprofen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige systemische Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten drei Monate vor Tag 0 (Advate oder rFVIII Fc) (Ausnahmen: Ribavirin, Behandlung von HCV und HIV und/oder systemische Steroide) • große chirurgische Eingriffe in den 8 Wochen vor Studienbeginn • Unfähigkeit korrekte und zeitnahe Informationen bezüglich der Injektionen und Blutungsepisoden in eine EPD einzutragen • Unfähigkeit oder Nicht-Wollen der Zurückhaltung einer zusätzlichen Einnahme der prophylaktischen Dosis vor Sportaktivitäten • Teilnahme an einer Studie bezüglich eines anderen Medikaments innerhalb der letzten 30 Tage • jeder andere Grund, der nach Meinung der Investigatoren den Patienten für die Studie unpassend macht • Abnormale Nierenfunktion (Kreatinin > 2,0 mg/dL) • ALT oder AST > 5-fach höher als Normalgrenzwert (ULN) • Bilirubin > 3-fach ULN
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 60 Untersuchungszentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm 1 (individualisierte Prophylaxe): <u>28 (± 2) Wo. bzw. 52 Wo. (± 2)</u> Initial 2-mal wöchentlich: 25 I.E./kg KG an Tag 1 und 50 I.E./kg KG an Tag 4; dann individualisierte Dosis- und Intervallmodifikation im Bereich von 25 – 65 I.E./kg KG im Abstand von 3 – 5 Tagen, um ein basales Faktor VIII-Level von 1 – 3 % zu erhalten. <i>PK Subgroup:</i> Zunächst eine ED von 50 I.E./kg KG Advate, dann innerhalb von 8 Wochen eine ED rFVIII Fc von 50 I.E./kg KG. Einhaltung einer <i>Wash-out</i> Phase von wenigstens 96 h zwischen der Gabe von rFVIII Fc und dem vorangegangenen Präparat. Zu Woche 14 weitere ED von 50 I.E./kg KG rFVIII Fc.</p> <p>Arm 2 (wöchentliche Prophylaxe): <u>28 (± 2) Wo. bzw. 52 Wo. (± 2)</u> 1-mal wöchentlich 65 I.E./kg KG</p> <p>Arm 3 (episodische Dosierung [auf Nachfrage]): <u>28 (± 2) Wo. bzw. 52 Wo. (± 2)</u> Initial 50 I.E./kg KG, dann 10 – 50 I.E./kg KG je nach Notwendigkeit, um die Blutungsepisode zu behandeln..</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<p>Primäres Ziel: <u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klinisch signifikante Veränderungen der physischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Untersuchung und Vitalzeichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, einschließlich klinisch signifikant abnormaler Laborwerte • Inzidenz der Inhibitorentwicklung unter Verwendung des Nijmegen-modifiziertem Bethesda-Assays <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden (Arm 1 vs. Arm 3) <p><i>Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis-normierter Bereich unter der Kurve (AUC/Dosis) • Halbwertszeit • MRT • C_L • inkrementelle <i>Recovery</i> basierend auf dem <i>One-stage Clotting</i> Assay <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden (Arm 2 vs. Arm 3) • jährlicher rFVIII-Fc Verbrauch pro Patient • <i>Subjects' individual assessments of response to treatment</i> • <i>Investigators' assessment of subjects' response to treatment</i> • Annualisierte spontanen Blutungsepisoden pro Patient • Annualisierte Gelenk-Blutungen pro Patient • Zeit der letzten Injektion von rFVIII-Fc bis zur Blutungsepisode • Anzahl der benötigten Injektionen und benötigter Dosierung pro Injektion, um die Blutung zu stoppen • AUC/Dosis • Halbwertszeit • MRT • C_L • inkrementelle <i>Recovery</i> basierend auf einem <i>Two-Stage Chromogenic</i> Assay • Distributionsvolumen • Zeit zur maximalen Aktivität • prozentuale <i>Recovery</i> der FVIII-Aktivität basierend auf einem <i>One-Stage Clotting</i> Assay und einem <i>Two-Stage Chromogenic</i> Assay • HRQoL • Haemo-QoL • Haem-A-QoL <p>Weitere Sekundäre Ziele:</p> <p><u><i>Surgery Subgroup:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigators'/Surgeons' assessments of subjects' response to surgery</i> • Anzahl der Injektionen und Dosierung pro Injektion, die benötigt wurden, um die Blutung während einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Operation zu stillen</p> <ul style="list-style-type: none"> • geschätzter Blutverlust während einer Operation • Anzahl und Typ der Bluttransfusion während einer Operation <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigators' global assessment of subjects' response to treatment</i> • EQ-5D <p><i>Gesundheitsökonomische Variablen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Krankenhausaufenthalte • Anzahl der Krankenhausaufenthaltstage • Anzahl der Notfallaufnahmebesuche • Anzahl der Arztbesuche, ausschließlich Studienbesuche • Anzahl der Fehltage in Schule oder auf Arbeit • Explorative Globale Hämostase-Assays
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf der Annahme, dass zwei oder weniger Patienten Faktor VIII Inhibitoren entwickeln, würde die obere Grenze des exakten 2-seitigen 95 %-igen Konfidenzintervalls 6,8 % ausschließen.</p> <p>Der hypothetische Test zur Auswertung der Annualisierten Blutungsepisoden zwischen den Armen 1 und 3 hat mehr als 90 % Power eine 60 %-ige Reduktion der Blutungsepisoden zu detektieren. Dabei müssen die folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-seitiges 0,05 Signifikanzlevel • Ein Minimum von 1.320 Patientenwochen in Arm 1 und 400 Patientenwochen in Arm 3 • Die Anzahl von Annualisierten Blutungsepisoden der Patienten des Arm 3 ist ≥ 10 • um klinische Relevanz zu erreichen muss eine Reduktion der Blutungsepisoden von wenigstens 50 % gegeben sein. <p>Unter der Annahme, dass die Standardabweichung (rFVIIIFc-Advate) für die primären PK-Endpunkte nicht größer als 0,45 ist, hat ein Vergleich log-transformierter Endpunkte durch ein ANOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung und Patient wenigstens 90 % Power, eine 1,5 fache Erhöhung (rFVIIIFc über Advate) bei einem 2-seitigen 95 %-igen Konfidenzintervall zu detektieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Vorzeitiger Studienabbruch:</p> <p><u>Abbruchregelungen für Patienten:</u></p> <p>Die Gründe des Studienabbruchs mussten in der eCRF des Patienten vermerkt werden. Patienten, die die Studienbehandlung verlassen haben, durften nicht wieder an der Studie teilnehmen.</p> <p><u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient widerruft Einverständnis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist unfähig oder will nicht zu Studienbesuchen und Sicherheitsmessungen gehen • Patient nimmt FVIII Dosis vor Sportaktivitäten <u>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patient widerruft Einverständnis • Patient erfährt einen medizinischen Notfall, welcher eine permanente Absetzung der Studienmedikation erfordert • Patient erfährt hoch-titrige Inhibitorentwicklung durch Behandlung mit rFVIIIFc • nach Ermessen des Investigators wegen medizinischer Gründe • nach Ermessen des Investigators oder <i>Biogen Idec Hemophilia Medical Monitor for noncompliance</i>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung über ein <i>Interactive Voice/Web Response System</i> (IXRS) vor oder am ersten Tag der Behandlung. Studienteilnehmer unter prophylaktischer Behandlung vor Studienbeginn wurden dem Studienarm 1 zugewiesen, Studienteilnehmer unter einer Behandlung auf Nachfrage konnten sich für den Arm 1 entscheiden oder wurden in Arm 2 bzw. Arm 3 randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata (für Arm 2 und 3): <ul style="list-style-type: none"> • 12 bis 20 Annualisierte Blutungsepisoden • 21 bis 50 Annualisierte Blutungsepisoden • > 50 Annualisierte Blutungsepisoden
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Übermittlung der Zuteilung Durch IXRS Allocation Concealment Methodenimmanent durch IXRS
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IXRS Aufnahme in die Studie Durch Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: deskriptive Analyse sekundäre Ziele: deskriptive Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienpopulation</p> <p>All-Enrolled Analysis Set Alle Patienten, die durch IXRS registriert und in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Full Analysis Set (FAS) Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer die eine ED Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Safety Analysis Set Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer die eine ED Advate, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden berücksichtigt.</p> <p>Pharmacokinetic Analysis Set Alle Patienten, für die PK-Profile erhoben werden konnten um eine akzeptable Bestimmung der Halbwertszeit vorzunehmen.</p> <p>Sequential PK Subgroup Alle Patienten, für die PK-Profile sowohl zum ersten, als auch zum zweiten Zeitpunkt der PK-Messung erhoben werden konnten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse – Annualisierte Blutungsepisoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieregime vor Studienbeginn • Art der Blutung • Ort der Blutung • Art und Ort der Blutung • Compliance zur prophylaktischen Dosis • Compliance zum prophylaktischen Dosisintervall • Compliance zur prophylaktischen Dosis und zum prophylaktischen Dosisintervall • Krankheitsschwere zur Baseline • Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline <p>Subgruppenanalyse – unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • BMI • Abstammung • HIV/HCV Status • Region <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surgery Subgroup • Sequential PK Subgroup • Non-Sequential PK Subgroup • Studienteilnehmer ohne Protokollverstöße, die den primären Wirksamkeitsendpunkt beeinflussen • Die letzten 3 Monate der Studie bei Teilnehmern, die wenigstens 6 Monate an der Studie teilgenommen haben • Die letzten 6 Monate der Studie bei Teilnehmern, die wenigstens 9 Monate an der Studie teilgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		haben Adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsepisoden adjustiert nach Blutungen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 165 (randomisiert) Individualisierte Prophylaxe: n = 118 Wöchentliche Prophylaxe: n = 24 Episodisch (auf Nachfrage): n = 23 b) n = 153 (abgeschlossen) Individualisierte Prophylaxe: n = 112 Wöchentliche Prophylaxe: n = 19 Episodisch (auf Nachfrage): n = 22 c) n = 164 (FAS) Individualisierte Prophylaxe: n = 117 Wöchentliche Prophylaxe: n = 24 Episodisch (auf Nachfrage): n = 23
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf gesamte Studiendauer: Individualisierte Prophylaxe: n = 6 <ul style="list-style-type: none"> Widerruf der Einverständnis: n = 2 Tod: n = 1 Arztentscheidung: n = 2 Andere: n = 1 Wöchentliche Prophylaxe: n = 5 <ul style="list-style-type: none"> Widerruf der Einverständnis: n = 2 unerwünschtes Ereignis: n = 2 Andere: n = 1 Episodisch (auf Nachfrage): n = 1 <ul style="list-style-type: none"> Andere: n = 1 Unter die drei Patienten, die unter der Angabe anderer Gründe ausgeschlossen wurden, fällt ein Patient, der inhaftiert wurde, ein weiterer Patient, der nicht die geforderte Temperatur für den Umgang mit der Studienmedikation gewährleisten konnte und ein letzter Patient, welcher nicht gewillt war Gründe für seinen Wunsch nach einem <i>early termination visit</i> zu liefern.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> erster randomisierter Patient: 29.11.2010 letzter Patient: 06.08.2012 Den Studienteilnehmern stand die Option zur Verfügung nach Abschluss der Studie in die Studie 8HA01EXT zu wechseln.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase, ANOVA: <i>analysis of variance</i> , ASA: Aminosalicylsäure, AST: Aspartat-Aminotransferase, BMI: <i>Body Mass Index</i> , BU: <i>Bethesda units</i> , Cl: Clearance, dL: Deziliter, AUC/Dosis: <i>dose normalized</i>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p><i>area under curve</i>, eCRF: <i>Electronic Case Report Form</i>, ED: Einzeldosis, EPD: <i>Electronic Patient Diary</i>, EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, FVIII: Faktor VIII, h: (<i>hour</i>) Stunde(n), Haem-A-QoL: <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults</i>, Haemo-QoL: <i>Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents</i>, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>, HRQoL: <i>Health-related Quality of Life</i>, INR: international normiertes Verhältnis, I.E.: Internationale Einheit, IXRS: <i>Interactive Voice/Web Response System</i>, kg: Kilogramm, µL: Mikroliter, ml: Milliliter, mm³: Kubikmillimeter, MRT: <i>mean residence time</i>, n: Anzahl, PK: Pharmakokinetik, rFVIII-Fc: Efmoroctocog alfa (Fusionsprotein aus dem rekombinanten Faktor VIII und dem Fc-Teil des IgG1), SAP: <i>Study Analysis Plan</i>, TEG: <i>thromboelastography</i>, ULN: <i>upper limit of normal</i>, vs.: versus; Wo.: Woche(n), z. B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

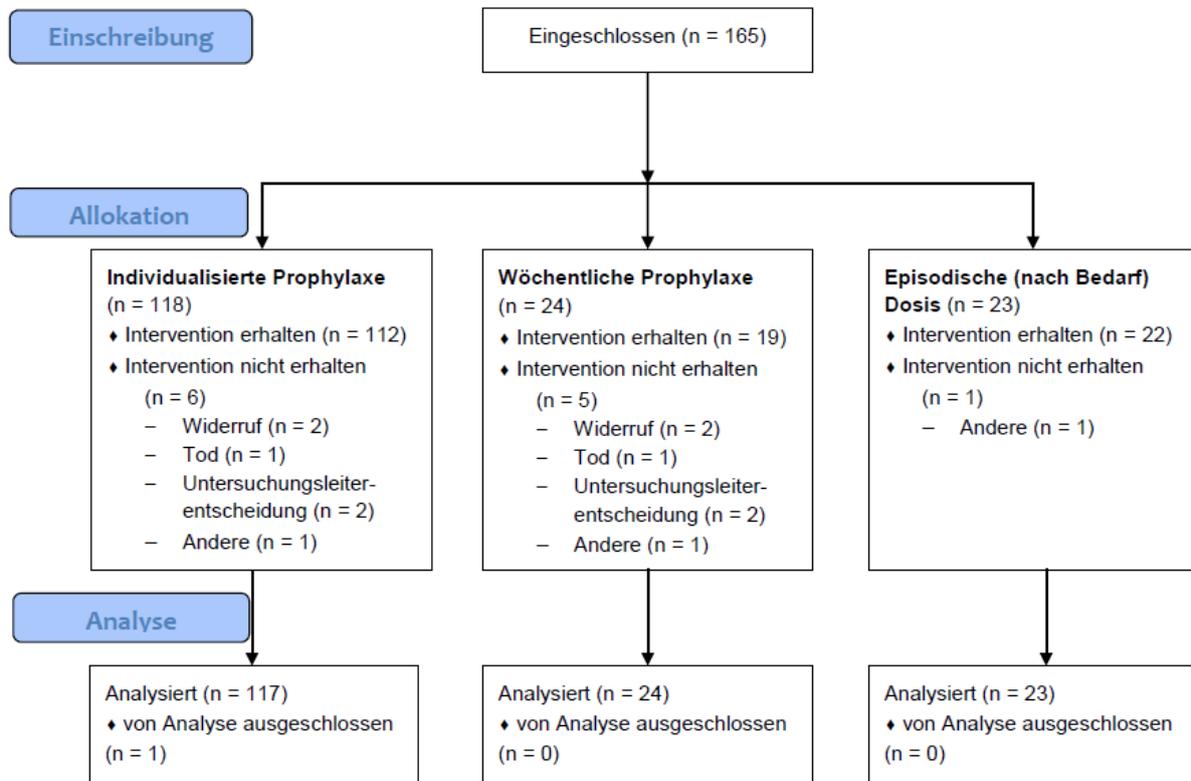


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie 997HA301

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 8HA02PED

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Evaluierung der Sicherheit von rFVIII Fc bei bereits behandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Wirksamkeit von rFVIII Fc zur Prävention und Behandlung von Blutungsepisoden • Evaluierung und Messung der PK von rFVIII Fc • Evaluierung des rFVIII Fc Verbrauchs zur Prävention und Behandlung von Blutungsepisoden <p>Weitere Sekundäre Ziele: Evaluierung des Effekts von rFVIII Fc basierend of <i>Patient-Reported Outcomes</i> und Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: nicht randomisiert</p> <p>Verblindung: <i>open-label</i></p> <p>Studienhorizont: 26 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p><u>Amendment 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der PK von 96 h wurde durch eine Analyse nach 48 h ersetzt <p><u>Amendment 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischenanalyse PK hinzugefügt • Fallzahl von 60 Patienten auf 68 erhöht, um sicherzustellen, dass 25 Patienten pro Kohorte die PK Messungen abschließen und um valide Inhibitor Testergebnisse für mind. 50 Expositionstage rFVIII Fc zu erhalten • Sensitivitätsanalysen zu Annualisierten Blutungsepisoden und jährlichem Verbrauch für die prophylaktische Periode entfernt • zwei Analysen hinzugefügt: Gesamtdosis und <i>Investigator's assessment of subject's overall response</i> • Neu-Kategorisierung der Endpunkte für <i>Patient-Reported</i> und <i>Health Outcomes</i> als Explorative Variablen und Bemerkung, dass jene in einem separaten Bericht analysiert werden <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhaltene Trainings-Dosierungen während der Wirksamkeitsperiode wurden zur Berechnung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jährlichen Verbrauchs benutzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichenmessungen wurden zunächst als die Anzahl und der Anteil an Patienten mit abnormalen Werten (dichotom) zusammengefasst, dann jedoch zu Veränderung seit Baseline geändert (kontinuierlich) • Neue Definition des <i>All-Enrolled Analysis Set</i>
4	Probanden / Patienten	<p>Voraussetzung für die Studienpopulation: Patienten < 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit der Eltern oder Bevormundeten die Absichten und Risiken der Studie zu verstehen und eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. • Männlich < 12 Jahre • Gewicht ≥ 13 kg • schwere Hämophilie A (< 1 I.E./dL endogenes FVIII oder bestätigter Genotyp, der schwere Hämophilie A verursacht) • bereits behandelter Patient, der mindestens 50 ED an jeglichen rekombinanten oder aus Plasma gewonnenen FVIII Produkten, einschließlich Kryopräzipitat, verabreicht bekam • wenn HIV positiv, waren folgende Werte der letzten 6 Monate relevant: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenanzahl ≥ 100000 Thromb./μL ○ CD4 Anzahl ≥ 200 Zellen/μL ○ Viruslast < 400 Kopien/ml • Keine Vorgeschichte von Inhibitoren, sodass: <ul style="list-style-type: none"> ○ mindestens 2 negative Inhibitoren-Assays UND/ODER ○ normale <i>Recovery</i> Assays innerhalb der ersten 50 Expositionstage unter FVIII Produkten UND ○ Fehlen von klinischen Zeichen eines verminderten Ansprechens auf FVIII Gaben • keine messbare Inhibitoraktivität unter Verwendung des Nijmegen-modifizierten Bethesda Assays ($\geq 0,6$ BU/ml ist positiv) beim <i>Screening</i> • Wille und Möglichkeit der Eltern oder Erziehungsberechtigten des Patienten ein Training für das EPD zu absolvieren sowie das EPD während der Studie zu verwenden <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • andere Gerinnungsstörungen zusätzlich zu Hämophilie A • Vorgeschichte einer Anaphylaxe in Verbindung mit einer FVIII oder IV Immunglobulin Administration • aktive Nierenkrankheit • aktive Leberkrankheit • jede klinisch signifikante Krankheit, die nach Meinung des Untersuchungsleiters den Patienten für die Studie untauglich macht • aktuelle systemische Behandlung mit durch Chemotherapie und/oder Immunsuppressiva mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgenden Ausnahmen: Steroide zur Behandlung von Asthma oder akuten allergischen Episoden sowie Routineimmunisierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage • Operation in den 30 Tage vor dem <i>Screening</i>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 23 Untersuchungszentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>PK Subgroup: Zum <i>Baseline Visit</i> (28 ± 7 Tage vor Tag 0) erhalten die Patienten eine Einzeldosis von 50 I.E./kg KG der Vorstudienmedikation (FVIII). Die Vorstudienmedikation kann bis zum Tag 0 weiter angewandt werden. Eine <i>Wash-out</i>-Phase ist erforderlich. An Tag 1 erhalten die Patienten eine ED von 50 I.E./kg KG rFVIII Fc. Nach der Aufnahme der PK-Daten kann eine weitere Dosis rFVIII Fc verabreicht werden um Wochentag nach Präferenz anzupassen. Die Dosis beträgt 25 I.E./kg KG an Tag 1 und 50 I.E./kg KG an Tag 4. Weiterhin erfolgt die Behandlung 2-mal wöchentlich.</p> <p>Non PK Subgroup: Die Dosis beträgt 25 I.E./kg KG an Tag 1 und 50 I.E./kg KG an Tag 4. Weiterhin erfolgt die Behandlung 2-mal wöchentlich.</p> <p>Alle Gruppen: Anpassungen der Dosierungen können vorgenommen werden sofern das basale FVIII-Level der Patienten < 1 % liegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anpassung sollte in Schritten von wenigsten 5 I.E./kg KG erfolgen • Falls eine Dosis > 100 I.E./kg KG erforderlich sein sollte, muss der Sponsor kontaktiert werden. • Eine Dosis von 100 I.E./kg KG kann während Operationen verabreicht werden • Auch eine Dosisintervallanpassung ist möglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten ^b	<p>Primäres Ziel: Aufkommen einer Inhibitorentwicklung</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden pro Patient • Annualisierte spontanen Gelenksblutungen pro Patient • Ansprechen auf die Behandlung mit rFVIII Fc für Blutungsepisoden unter Verwendung einer 4-Punkte Skala • gesamter jährlicher rFVIII Fc Verbrauch pro Patient zur Prävention und Behandlung von Blutungsepisoden • Zeit seit letzter rFVIII Fc Injektion bis zur Blutungsepisode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an rFVIIIFc Injektionen und Dosierung pro Injektion, die benötigt werden, um die Blutungsepisode zu stoppen <p><i>Pharmakokinetische Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • maximale Plasmaaktivität • Halbwertszeit • C_L • Distributionsvolumen • AUC/Dosis • MRT • Inkrementelle <i>Recovery</i> (IR, K-Wert) • Zeit bis zum Eintreten der maximalen Plasmaaktivität • lambda z • unteres lambda • oberes lambda • V_z • AUC_{last} • AUC_{inf} • %AUC_{ext} <p>Weitere Sekundäre Ziele:</p> <p><u>Patient-Reported Outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHO-KLAT • Hemo-Sat • EQ-5D-Y <p><u>Gesundheitsökonomische Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Tagen der Abwesenheit von Schule oder Tagespflege • Anzahl an Tagen der elterlichen Abwesenheit von Arbeit • Anzahl an Hämophilie-bezogenen Arztbesuchen, exklusive Studienbesuchen • Anzahl an Hämophilie-bezogenen Besuchen der Notaufnahme • Anzahl an Hämophilie-bezogenen Krankenhausaufenthalten, exklusive vorgeplanten Aufenthalt beim <i>Screening</i> • Anzahl an Hämophilie-bezogenen Tagen im Krankenhaus
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 68 Studienteilnehmer (~34 in jeder Alters-Kohorte) sollen eine rFVIIIFc-Dosierung erhalten um wenigstens 25 Teilnehmer mit wenigstens 50 Expositionstagen in jeder Alters-Kohorte zu erzielen. Dies erlaubt ein <i>Drop-Out</i> von 25 %.</p> <p><u>PK Subgroup:</u> Für wenigstens 12 Studienteilnehmer jeder Alters-Kohorte müssen valide PK-Daten zur Verfügung stehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch ^c	<p>Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u> Die Gründe müssen in der eCRF des Patienten vermerkt werden.</p> <p><u>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung mit Studienmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktion auf rFVIII-Fc mit Grad ≥ 2 • Entwicklung eines hohen Inhibitor-Titers ($\geq 5,00$ BU/ml) • Nutzung anderer FVIII Produkte (Ausnahme 1-malige Notfallmedikation) • Entwicklung irgendeines Zustandes, der den Patienten von Einhaltung der Studienbehandlung abhält • medizinischer Notfall, der Absetzung der Behandlung erfordert • nach Meinung des Untersuchungsleiter ist es nicht im besten Interesse für den Patienten, wenn er die Studie weiterführt • Widerruf der Einverständniserklärung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Durchführung der Zuteilung nicht randomisiert, daher nicht zutreffend</p> <p>Aufnahme in die Studie durch Prüfartz</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Ziel: deskriptive Analyse</p> <p>sekundäre Ziele: deskriptive Analyse</p> <p>Studienpopulation <i>All-Enrolled Analysis Set</i> Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation erhalten haben, dabei ist es irrelevant ob es sich um eine Medikation vor Studienbeginn (FVIII) oder rFVIIIFc handelt.</p> <p>Full Analysis Set (FAS) Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Safety Analysis Set Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Vor-Studienmedikation erhalten haben um ein PK-Profil zu erhalten oder wenigstens eine Dosis rFVIIIFc.</p> <p>Pharmacokinetic Analysis Set Alle Patienten, für die PK-Profile erhoben mit wenigstens einem von zwei Assays erhoben werden konnten um eine akzeptable Bestimmung aller PK-Parameter vorzunehmen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen ^c	<p>Subgruppenanalyse – Annualisierte Blutungsepisoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshistorie • Therapieregime vor Studienbeginn • Anzahl der betroffenen Gelenke zur Baseline <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Surgery Subgroup</i> • <i>PK-Subgroup</i> • <i>Non PK Subgroup</i> <p>Adjustierte Analysen Annualisierte Blutungsepisoden adjustiert nach Blutungen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) nicht zutreffend, ursprünglich wurden n = 71 eingeschrieben b) n = 67 < 6 Jahre: n = 33 6 bis 12 Jahre: n = 34 c) n = 69 < 6 Jahre: n = 35 6 bis 12 Jahre: n = 34</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Angaben bezogen auf gesamte Studiendauer: < 6 Jahre: n = 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständnis: n = 2 • unerwünschtes Ereignis: n = 1 <p>6 bis < 12 Jahre: n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere: n = 1 <p>Der Patient, welcher wegen anderer Gründe von der Studie ausgeschlossen wurde, wurde wegen 2 fehlgeschlagener <i>Wash-outs</i> ausgeschlossen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • erster Patient: 09.10.2012 • letzter Patient: 05.12.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Die Studie endete regulär.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase, ASA: Aminosalicylsäure, AST: Aspartat-Aminotransferase, AUC/Dosis: <i>dose normalized area under curve</i>, AUC_{inf}: <i>area under the concentration-time curve to infinity</i>, AUC_{last}: <i>area under the concentration-time curve to the last measurable timepoint</i>, %AUC_{ext}: <i>percentage of AUC_{inf} extrapolated from the last data point to infinity</i>, BMI: <i>Body Mass Index</i>, BU: <i>Bethesda units</i>, CHO-KLAT: <i>Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i>, Cl: <i>Clearance</i>, dL: <i>Deziliter</i>, eCRF: <i>Electronic Case Report Form</i>, ED: <i>Einzelosis</i>, EPD: <i>Electronic Patient Diary</i>, EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>, EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Youth</i>, FVIII: <i>Faktor VIII</i>, HCV: <i>Hepatitis-C-Virus</i>, HIV: <i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>, HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i>, I.E.: <i>Internationale Einheit</i>, INR: <i>international normiertes Verhältnis</i>, IR: <i>incremental recovery</i>, kg: <i>Kilogramm</i>, µL: <i>Mikroliter</i>, ml: <i>Milliliter</i>, mm³: <i>Kubikmillimeter</i>, MRT: <i>mean residence time</i>, n: <i>Anzahl</i>, PK: <i>Pharmakokinetik</i>, rFVIII_{Fc}: <i>Efmoroctocog alfa (Fusionsprotein aus dem rekombinaten Faktor VIII und dem Fc-Teil des IgG1)</i>, SAP: <i>Study Analysis Plan</i>, ULN: <i>upper limit of normal</i>, V_{ss}: <i>volume of distribution at steady-state</i>, Vz: <i>volume of distribution estimated from the terminal phase</i>, z.B.: <i>zum Beispiel</i></p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

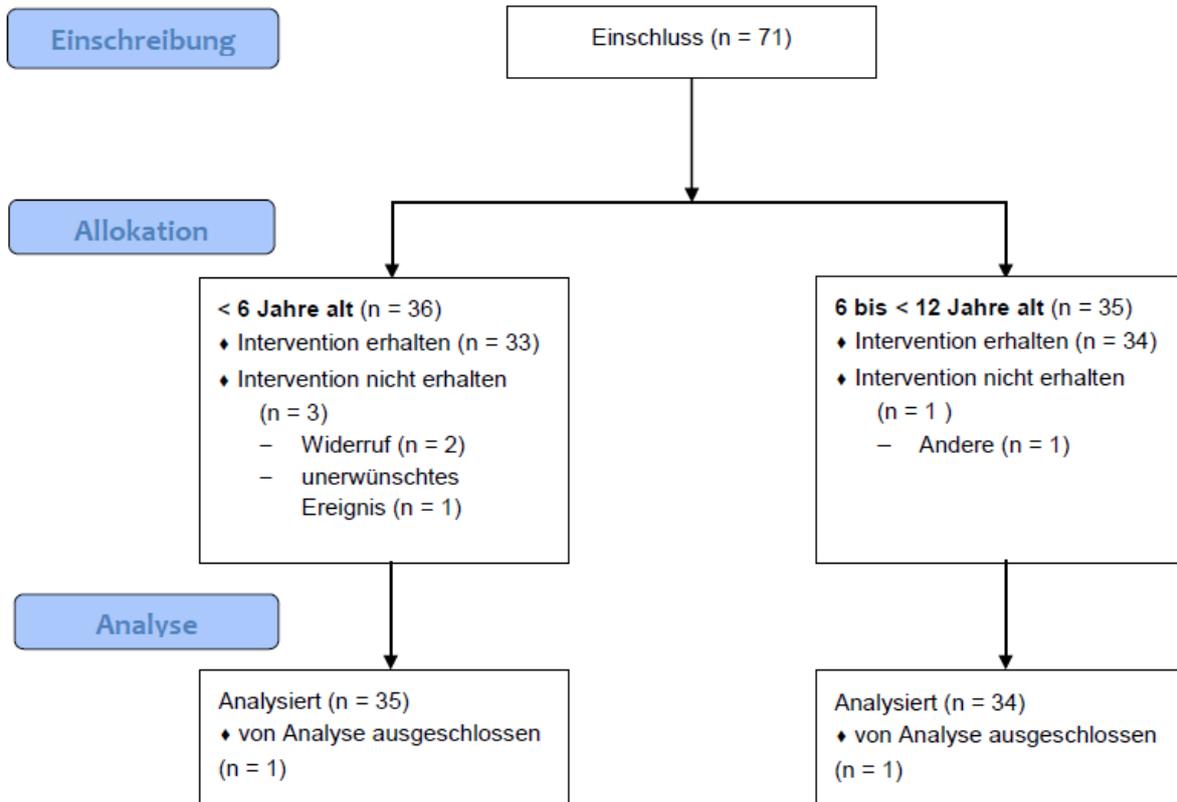


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 8HA02PED

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 8HA01EXT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Evaluierung der langfristigen Sicherheit von rFVIIIFc bei Patienten mit Hämophilie A</p> <p>Sekundäre Ziele: Evaluierung der Wirksamkeit von rFVIIIFc bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: nicht randomisiert</p> <p>Verblindung: <i>open-label</i></p> <p>Studienhorizont: 4 Jahre</p> <p>Design: parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p><u>Amendment 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Änderungen <p><u>Amendment 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zulassung einer Interimsanalyse Personalisierte Prophylaxe für pädiatrische Patienten < 12 Jahre Update der Maximaldosis und des Minimalintervalls der prophylaktischen Dosis bei pädiatrischen Patienten Patienten < 12 Jahre müssen nach erster Dosis wenigstens 100 Expositionstagen überwacht werden Update der statistischen Sektion <ul style="list-style-type: none"> Entfernung der Annualisierten Blutungsepisoden adjustiert nach der Zeit und Entfernung der adjustierten Inhibitordrate Addition der ADA Beurteilung Addition der Vitalzeichenmessung bei Visit 1, danach jährlich <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsperiode wurde neu definiert als > 0 Tage In der <i>Summary of exposure</i> wird die Sicherheitsperiode anstatt der Wirksamkeitsperiode genutzt. Vorherige Medikamente wurden in der Liste der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorherigen und begleitenden Medikamente ergänzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der <i>Safety</i> Periode wurde als Tag 1 der Studie definiert. • TAEAs wurden definiert als alle AEs, die ab Tag 1 der Studie auftraten.
4	Probanden / Patienten ^c	Voraussetzung für die Studienpopulation: Übereinstimmung mit Einschlusskriterien.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit die Absicht und die Risiken der Studie zu verstehen. Eine Einverständniserklärung musste unterzeichnet werden. Falls die Probanden < 18 Jahre alt, so mussten die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten unterzeichnen. • Patienten, die die Studien 997HA301, 8HA02PED oder eine andere Phase III Studie mit rFVIII Fc abgeschlossen haben. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter hoch-titriger Inhibitor Test ($\geq 5,00$ BU/ml) • Teilnahme an einer anderen Studie • Unmöglichkeit mit den Anforderungen der Studie übereinzustimmen • Andere nicht spezifizierete Gründe, die nach Meinung des Untersuchenden oder Biogen Idec den Teilnehmer unpassend machen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 72 Untersuchungszentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten ≥ 12 Jahre bekamen individualisierte, wöchentliche, oder personalisierte Prophylaxe oder eine episodische Behandlung entsprechend ihres klinischen und pharmakokinetischen Profils und des Therapieregimes aus der vorangegangenen Studie. Wechsel zwischen prophylaktischer und episodischer Behandlung während der Studie sind möglich gewesen. Patienten < 12 Jahre erhielten individualisierte oder personalisierte prophylaktische Behandlung, aber besaßen nicht die Option zwischen episodischer und prophylaktischer Behandlung zu wechseln.</p> <p>Die Anfangsdosis basierte auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studie und konnte bis zu einer prophylaktischen Dosis von 80 I.E./kg KG alle 2 Tage erhöht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer Inhibitor Entwicklung <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsepisoden pro Patient • Annualisierte spontane Gelenk-Blutungsepisoden pro Patient • Anzahl an Behandlungstagen pro Patient • Gesamtzahl an Behandlungstagen pro Jahr mit einem Faktor VIII Präparat pro Patient • <i>Physicians' global assessment of the subjects'</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>response</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Subjects' assessment of response</i> <p>Weitere Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigator/Surgeon assessment of hemostatic response</i> • Anzahl der Injektionen und Dosierung der Injektionen, um Blutstillung während Operation zu bewältigen • Geschätzter Blutverlust in ml während Operation und postoperativ • Anzahl an Bluttransfusionen während Operation <p><u>Patient-Reported Outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haem-A-QoL • Haemo-QoL • Hemo-Sat • CHO-KLAT • EQ-5D-Y • EQ-5D-3L <p><u>Gesundheitsökonomische Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Krankenhausaufenthalten • Anzahl der Besuche in der Notaufnahme • Anzahl Arztbesuchen • Anzahl an Tagen im Krankenhaus • Anzahl an Tagen der Abwesenheit von Arbeit, Schule, Tagespflege oder Vorschule • Anzahl an Tagen der elterlichen Abwesenheit von Arbeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? ^c	<p>Die Fallzahlen richteten sich nach vorhergegangenen Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 997HA301 (n = 144) • 8HA02PED (n = 50)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalyse: Interimsanalyse mit <i>Data Cut-Off</i> 06.01.2014</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktion \geq Grad 2 • hoher Inhibitor-Titer \geq 5,00 BU/ml • Benutzung von FVIII Produkten anstatt von rFVIIIFc, sofern kein Notfall vorliegt und der Sponsor zustimmt • jeder Umstand, der den Patienten daran hindert den Studienprozeduren zu folgen • der Patient erfährt einen medizinischen Notfall und muss die weitere Durchführung der Behandlung absagen • Investigator hält es nicht für sinnvoll den Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>noch weiter zu behandeln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erziehungsberechtigte widerrufen Einverständnis • <i>Non-Compliance</i> nach Meinung des Investigatoren
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) ^b Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung ^b Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Durchführung der Zuteilung nicht randomisiert, daher nicht zutreffend</p> <p>Aufnahme in die Studie Durch Prüfarzt</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? ^b	nicht randomisiert, daher nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Ziel: deskriptive Analyse</p> <p>sekundäre Ziele: deskriptive Analyse</p> <p>Studienpopulation <i>All-Enrolled Analysis Set</i> Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i> Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p><i>Safety Analysis Set</i> Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p><i>Pharmacokinetic Analysis Set</i> Alle Patienten mit wenigstens einer auswertbaren <i>Incremental Recovery</i>-Wert nach einer rFVIII-Fc-Gabe.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Surgery Subgroup</i>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	^b Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend, ursprünglich wurden n = 211 eingeschrieben b) n = 201 8HA02PED: n = 61 997HA301: n = 140 c) n = 211 8HA02PED: n = 61 997HA301: n = 150
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf gesamte Studiendauer: 8HA02PED: n = 0 997HA301: n = 10 <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschtes Ereignis: n = 1 • Arztentscheidung: n = 2 • Protokollverletzung: n = 2 • Patientenentscheidung: n = 3 • andere: n = 2 Unter die zwei Patienten, die unter der Angabe anderer Gründe ausgeschlossen wurden, fällt ein Patient, der inhaftiert wurde und ein weiterer Patient, der nicht fähig/gewillt war den Anforderungen der Studie weiter nachzukommen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • erster Patient: 15.12.2011 • Interimsanalyse: 06.01.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet voraussichtlich 05.2016
a: nach CONSORT 2010. ADA: anti-rFVIII ^c antibody, AE: adverse event, BU: Bethesda units, CHO-KLAT: Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool, dL: Deziliter, ED: Einzeldosis, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D-Y: European Quality of Life-5 Dimensions Youth, FVIII: Faktor VIII, Haem-A-QoL: Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults, Haemo-QoL: Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents, HJHS: Hemophilia Joint Health Score, I.E.: Internationale Einheit, kg: Kilogramm, µL: Mikroliter, ml: Milliliter, mm ³ : Kubikmillimeter, n: Anzahl, PK: Pharmakokinetik, rFVIII ^c : Efmoroctocog alfa (Fusionsprotein aus dem rekombinaten Faktor VIII und dem Fc-Teil des IgG1, SAP: Study Analysis Plan, TEAE: treatment-emergent adverse event, z.B.: zum Beispiel		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

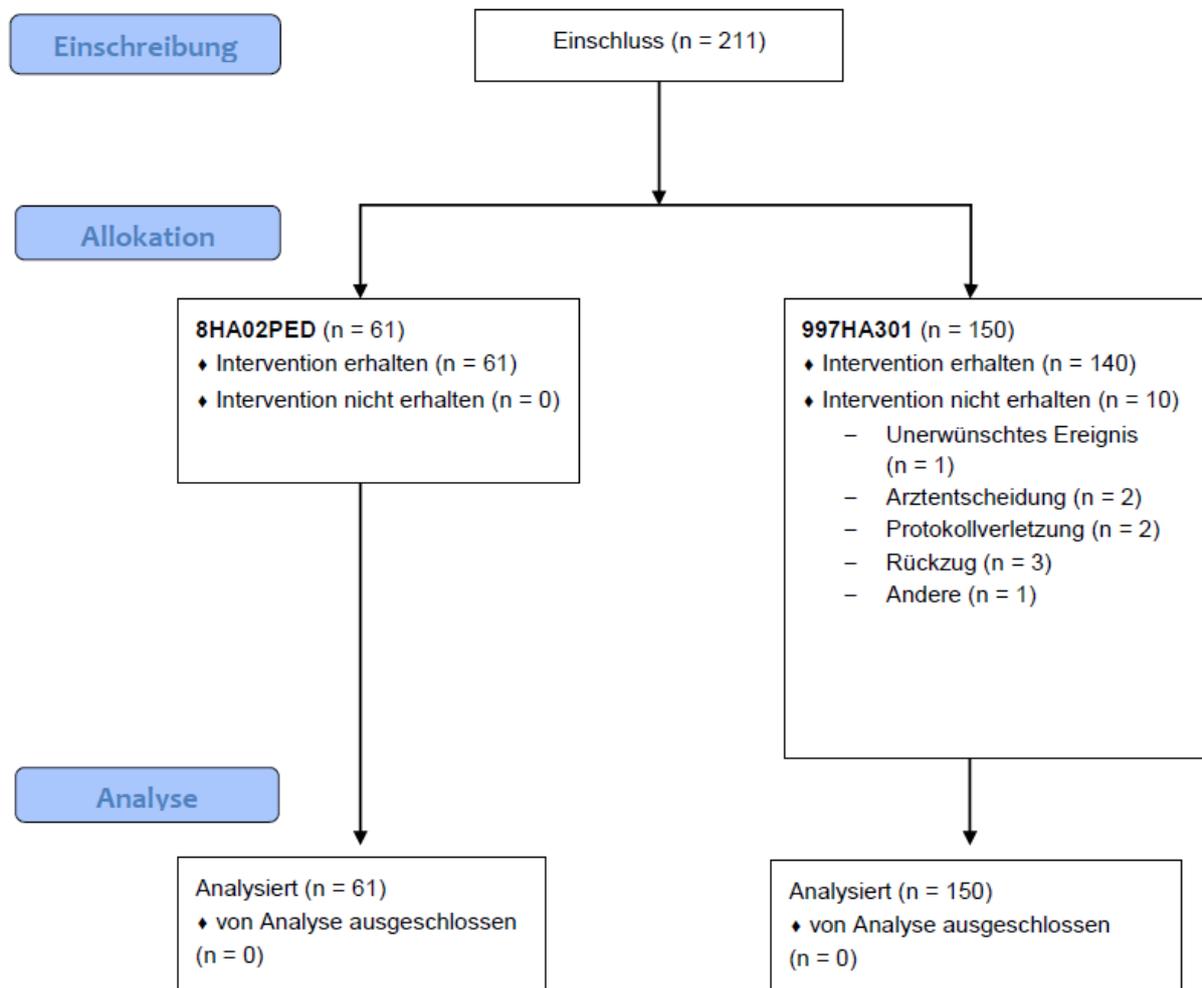


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie 8HA01EXT

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diente. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 von Efmoroctocog alfa zu vergleichen.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden.

Die Informationen, die methodische Qualität, sowie die Charakteristika der Studienpopulationen der berücksichtigten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche wurden für jede Studie getrennt beschrieben und kann dem Report *Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products* entnommen werden (2-9).

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tarantino 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Nachweis der Bioäquivalenz von Antihämophilie Faktor, produziert durch eine Plasma/Albumin-freie Methode, (rAHF-PFM) und RECOMBIMATE (R-FVIII), sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von rAHF-PFM
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Design: 3-teilige Studie: <ul style="list-style-type: none"> Teil 1: doppelt verblindete, randomisierte Crossover-Studie und rAHF-PFM und R-FVIII pharmakokinetisch zu vergleichen Teil 2: open-label, unkontrollierte Studie um die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von rAHF-PFM zu prüfen (wenigstens 75 Behandlungstage) Teil 3: doppelt verblindete, randomisierte Crossover-Studie und rAHF-PFM und R-FVIII pharmakokinetisch zu vergleichen Studienorganisation: 2 Studienzentren (Europa) Phase: Keine Angaben
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Hämophilie A mit einem FVIII Spiegel $\leq 2\%$ ≥ 10 Jahre > 35 kg Mindestens 150 belegte Behandlungstage Bei HIV-positiven Patienten CD4⁺-T-Lymphozyten-Zahl $\geq 400/\text{mm}^3$ Schriftliche Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegenüber RECOMBIMATE Behandlung oder geplante Behandlung mit einem Immunmodulator Chronische Lebererkrankung Ein Inhibitor Titer > 1.0 BU

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Studienzentren (Europa)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Teil 1 und Teil 3 der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Erste Infusion i.v. 50 ± 5 I.E./kg KG • Zweite Infusion mit identischer Dosis • ≥ 72 h, aber ≤ 4 Wochen <i>Wash-out</i> Phase zwischen den Infusionen Teil 2 der Studie <ul style="list-style-type: none"> • Jeden zweiten Tag oder 3-mal wöchentlich 25 – 40 I.E./kg KG für wenigstens 75 Behandlungstage
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • AUC • Halbwertszeit • <i>Recovery</i> • C_{max} • AUMC • C_L • MRT • V_{ss}
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vorzeitiger Studienabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • > 1 Patient mit einem hohen Inhibitor-Titer • $>$ Patienten mit einem niedrigen Inhibitor-Titer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Keine Angaben
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teil 1 und Teil 3 Angabe: doppelt verblindet Teil 2 <i>Open-label</i>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben

12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Halbwertszeiten durch <i>Fisher's F-statistic</i> Für die Feststellung der Bioäquivalenz mussten die oberen und unteren Grenzen des 90 %-Konfidenzintervalls des mittleren Logarithmus der Raten für AUC und <i>Recovery</i> in die festgelegten Grenzen 80 % und 125 % fallen. (Gebrauch eines ANOVA-Modells um den Fehler der Varianz zu berechnen) Primäre Analyse der Bioäquivalenz unter Nutzung eines Per-Protocol Data Set (weitere Analyse durch Intention-To-Treat Data Set) Deskriptive Statistik für Wirksamkeit- und Sicherheits-Variablen Poisson-Verteilung für Inhibitor Entwicklung Post-hoc-Analyse der Annualisierten Blutungsepisoden (Teil 2 der Studie)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Berechnungen <ul style="list-style-type: none"> Adjustierung nach dem Preinfusions-FVIII-Spiegel
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 111 (randomisiert) Teil 1 und Teil 2: n = 56 Teil 2 und Teil 3 n = 55 b) n = 107 d) Anzahl der Teilnehmer im Per Protocol Data Set unklar
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010. AUC: <i>area under curve</i> BU: <i>Bethesda Unit</i> , AUMC: <i>area under the moment curve</i> , CL: Clearance, C _{max} : Maximale Plasmakonzentration, h: <i>hour(s)</i> , I.E.: Internationale Einheit(en), i.v.: intravenös, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, mm ³ : Kubikmillimeter, MRT: <i>mean residence time</i> , rAHF-PFM: Antihämophilie Faktor, produziert durch eine Plasma/Albumin-freie Methode, R-FVIII: RECOMBINATE, V _{ss} : <i>Volume of distribution</i>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

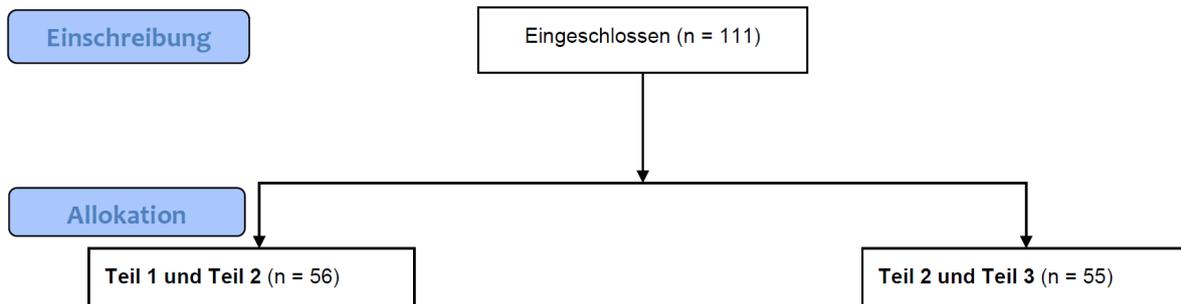


Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie Tarantino 2004

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shapiro 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Langzeitergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von ADVATE in PTPs mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Verblindung: <i>open-label</i> Studienhorizont: ≥ 75 Behandlungstage Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Faktor VIII Spiegel ≤ 2 % • keine Historie einer FVIII Inhibitor-Entwicklung • kein Nachweis von Inhibitoren • Vervollständigung der pivotalen Phase III Studie (Tarantino 2004)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Einzeldosis ADVATE 50 ± 5 I.E./kg vor und nach den ≥ 75 Behandlungstagen Standard Prophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> • 25 – 40 I.E./kg, 3 – 4-mal wöchentlich Modifizierte Prophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> • festgelegt durch den Prüfarzt On-Demand Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • keine weiteren Angaben
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische Parameter und Sicherheitsendpunkte nach der Einzeldosis ADVATE • Sicherheit, Immunogenität und hämostatische Wirksamkeit der drei untersuchten Therapieregime <ul style="list-style-type: none"> • ABR • UE • SUE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<i>open-label</i>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Angaben b) Standard Prophylaxe: n = 54 Modifizierte Prophylaxe: n = 53 On-Demand Therapie: n = 9 c) Per-Protocol Set: n = 22 Intention-To-Treat-Population: n = 34
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben

a: nach CONSORT 2010.
ABR: Annualisierte Blutungsepisoden, I.E.: Internationale Einheiten), kg: Kilogramm, PTP: *previously treated patient*,
SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Valentino 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Wirksamkeit der zwei prophylaktischen Behandlungen <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der <i>on-demand</i> mit den prophylaktischen Behandlungen Evaluation der Immunogenität und der Gesamtsicherheit von ADVATE
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Verblindung: <i>open-label</i></p> <p>Studiendesign: multizentrisch</p> <p>Vergleich 1: Studiendesign: randomisiert, zweiarmig, parallel</p> <p>Vergleich 2: Studiendesign: nicht-randomisiert, longitudinal</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 - 65 Jahre Mittelschwere bis schwere Hämophilie A (Baseline FVIII Level $\leq 2\%$) <i>On-demand</i> Behandlung seit 12 Monaten mit mindestens 150 Expositionstagen Mindestens 8 blutende Gelenke vor dem Beginn der Studie Negativer HIV-Status, oder falls positiv mit einem stabilen CD4 Wert ≥ 4 Zellen mm^{-3} <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> FVIII Inhibitoren in der Vergangenheit (Titer $\geq 0,6$ BU) Nachweisbare FVIII Inhibitoren zum Zeitpunkt des Screening (Titer $\geq 0,4$ BU) Chronisches Leberleiden Immunschwäche Andere hämatologische Beschwerden Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Studienzentren (9 Zentren in den USA und 21 in Europa)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nach einer 72 Stunden langen <i>Washout</i>-Periode erhielten die Patienten eine intravenöse bolus Infusion mit 50 ± 5 I.E. kg^{-1} rAHF-PFM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anschließend 6 Monate <i>on-demand</i> Behandlung (abhängig von Art und Schweregrad der Blutungen) • Nach Abschluss der <i>on-demand</i> Behandlung erfolgte die Randomisierung <p><u>Standard-Prophylaxe (12 Monate):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • i.v. 20 – 40 I.E. kg⁻¹ alle 48 ± 6 Stunden • Dosierung wird durch Arzt festgelegt • Anpassungen der Dosierung innerhalb der genannten Grenzen möglich <p><u>PK-tailored Prophylaxe (12 Monate):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • i.v. 20 - 80 I.E. kg⁻¹ alle 72 ± 6 Stunden • Dosierung wird durch PK Evaluation festgelegt • Anpassungen der Dosierung möglich, falls ≥ 2 Blutungsepisoden innerhalb der letzten 3 Monate der Studie, ausgenommen FVIII Level < 1 % und FVIII-Inhibitor frei
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der jährlichen Blutungsrate (ABR) zwischen den prophylaktischen Behandlungen <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der <i>on-demand</i> Behandlungen mit den prophylaktischen Behandlungen • Unterschiede der ABRs zwischen den Patienten, die zunächst unter <i>on-demand</i> Behandlung waren und danach prophylaktisch • Unterschiede im jährlichen an das Gewicht angepassten Konsum von rAHF-PFM • Wirksamkeit des rAHF-PFM hinsichtlich der Kontrolle der Blutungen • Fortführung der Messungen der Immunogenität, Sicherheit und Toxizität von rAHF-PFM • HRQoL • Blutungsepisoden • rFVIII Gebrauch <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	30 Patienten pro Prophylaxe-Arm (insgesamt 60) bei einem möglichen Verlust von 10 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Automatisiertes Zuteilungssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Stratifizierung anhand der betroffenen Gelenke (0, 1-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	oder ≥ 3)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierungssequenz wurde unter Verwendung der SAS Version 8.2 erstellt Arzt erhält über automatisiertes System zu welcher Gruppe der Patient zugeteilt wird, sobald er die <i>on-demand</i> Behandlung abgeschlossen hat
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung durch ein automatisiertes Zuteilungssystem
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsanalysen wurde für ITT und PP durchgeführt Primärer Endpunkt: <i>parametric, paired t-test</i> Unterschiede bei den ABR (Mittelwert und prozentuale Reduktionen) wurden durch den <i>non-parametric Wilcoxon's signed-rank test</i> ($\alpha = 0,05$) Statistische Signifikanz: p-Wert $\leq 0,01$ Zur Messung der Unterschiede bei den ABRs zwischen der <i>on-demand</i> Behandlung und den prophylaktischen Behandlungen: negatives <i>binomial mixed model</i> Evaluation der Anzahl der Blutungsepisoden als abhängige Variable und der Zeit als logarithmierte <i>offset</i> Variable und das Arzneiregimen als unabhängige Variable HRQoL <i>health domain scores, physical componen scores</i> (PCS) und <i>mental component scores</i> (MCS) wurden zwischen den beiden prophylaktischen Behandlungen und der <i>on-demand</i> Behandlung verglichen 10 zweiseitige Wilcoxon's signed-rank tests ($\alpha = 0,05$), angepasst für multiple Vergleiche <i>Minimal important difference</i> (MID) für das SF-36 Instrument wurde an 3 Punkten gemessen Jährlicher FVIII Konsum und die Raten der AEs durch die Behandlung für die prophylaktischen Perioden wurden anhand eine Mann-Whitney U-Tests verglichen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Messung des Einflusses der Fortsetzung des prophylaktischen Arzneiregimen wurde als post hoc Analyse ergänzt
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 82 Patienten in die Studie aufgenommen. 73 Patienten erhielten mindestens eine Dosis von rAHF-PFM. 66 Patienten beendeten die <i>on-demand</i> Behandlung b) n = 66 c) ITT: n = 66 PP: n = 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Evaluation und On-demand Behandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien (n = 9) • Teilnahme abgelehnt (n = 1) • Fortsetzung der Studie abgelehnt (n = 2) • <i>Non-compliance</i> (n = 2) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 2) <u>Standard Prophylaxe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht die geforderte Anzahl an Infusionen erhalten (n = 2) <u>PK-tailored Prophylaxe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Non-compliance</i> (n = 3) • PK-Ergebnisse (n = 8)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der Patienten zwischen Januar 2006 und Juni 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ABR: <i>annualized bleeding rates</i>, AE: <i>Adverse Events</i>, BU: <i>Bethesda Unit</i>, HIV: <i>Humane Immundefizienz-Virus</i>, HRQoL: <i>Health Related Quality of Life</i>, ITT: <i>Intention-to-Treat</i>, IU: <i>International Unit</i>, kg: <i>Kilogramm</i>, MC: <i>mental component score</i>, MID: <i>minimal important difference</i>, min: <i>Minute</i>, mm: <i>Millimeter</i>, PK: <i>Pharmakokinetik</i>, PP: <i>Per-Protocol</i>, rAHF-PFM: <i>Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method</i>, SAE: <i>Severe Adverse Event</i></p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

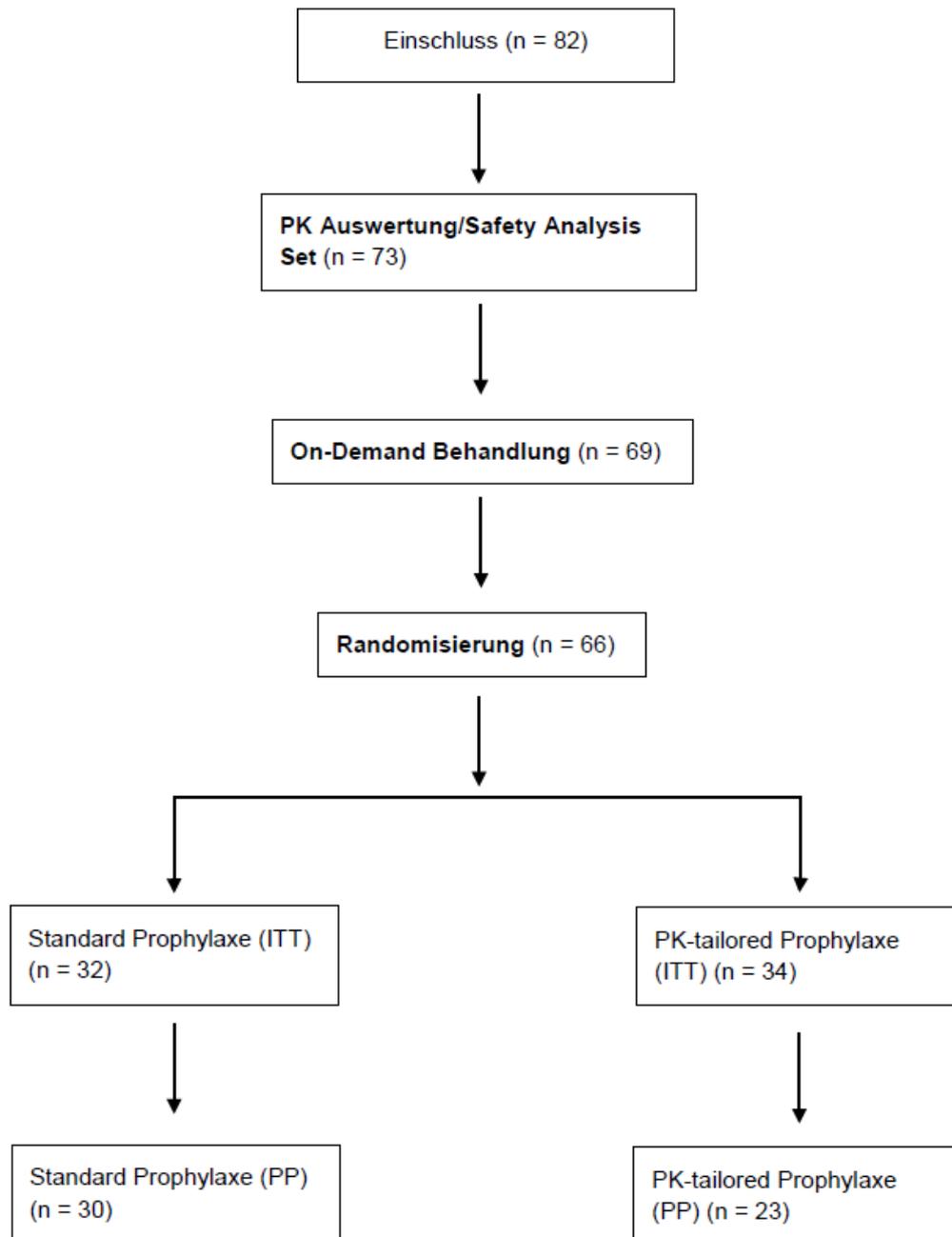


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie Valentino 2012

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Recht 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Klinische Evaluation von Moroctocog alfa (AF-CC) für die Behandlung von Hämophilie A. Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit des rekombinanten Faktor VIII (BDDrFVIII).
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Design: 2 Studien <ul style="list-style-type: none"> randomisierte Crossover-Studie zur Beurteilung der PK-Äquivalenz von BDDrFVIII und FLrFVIII Anfangsperiode: doppelt verblindet Sicherheits- und Wirksamkeits-Periode: <i>Open-label</i>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Studie 1: <ul style="list-style-type: none"> Hämophilie A Mittelschwere bis schwere Hämophilie A (Baseline FVIII Level $\leq 2\%$ als normal) ≥ 12 Jahre Mindestens 150 belegte Behandlungstage für irgendein FVIII Medikament Negativer Test für einen FVIII Inhibitor Normale Leber- und Nierenfunktion Thrombozyten $\geq 100.000 \mu\text{L}^{-1}$ $\text{CD4} > 400 \mu\text{L}^{-1}$ Normale Prothrombin Zeit oder $\text{INR} \leq 1,5$ HIV-positiven Patienten oder Patienten mit Hepatitis müssen einen stabilen Zustand aufweisen Schriftliche Einverständniserklärung Studie 2: Siehe Studie 1, außer <ul style="list-style-type: none"> Mindestens 250 belegte Behandlungstage für irgendein FVIII Medikament ≥ 6 Jahre Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Historie einer Inhibitorentwicklung Zusätzliche Blutungsstörungen Einnahme eines Studienmedikaments ≤ 30 Tage vor Studienbeginn Einnahme eines Antifibrinolytikums Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten Überempfindlichkeit gegen Hamster Proteine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Geplante Operation während der Studienzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> Gabe von 50 I.E. kg⁻¹ Infusionen von BDDrFVIII und anschließend FLrFVIII oder andersherum (randomisiert) Innerhalb von 28 Tagen, vorangegangene Auswaschungszeit ≥ 72 Stunden Anschließende 6 monatige Sicherheits- und Wirksamkeits-Periode (Studie 1: 30 \pm 5 I.E. kg⁻¹, 3-mal wöchentlich)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC_t AUC_{∞} K-value C_{max} Halbwertszeit C_L Recovery <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Blutungen ABR LETE Wirksamkeit einer BDDrFVIII Infusion: Anzahl der benötigten Verabreichungen für die Behandlung Patientenbeurteilung/ Beurteilung der Pflegeperson (4 Punkte Skala) <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitor Entwicklung UE Klinische/labortechnische Evaluation Testung auf antiBDDrFVIII, antiCHO, antiTH8.2 Antikörper
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Keine Angaben
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Anfangsperiode: doppelt verblindet Sicherheits- und Wirksamkeits-Periode: <i>Open-label</i>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Überwiegend deskriptive Statistik • <i>Bayesian Model</i> für Inhibitor-Entwicklung • ANOVA-Model für pkarmakokinetische Parameter
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es fand keine Randomisierung statt. Insgesamt: n = 204 (Studie abgeschlossen: 96 %) Studie 1: n = 94 (Studie abgeschlossen: 94 %) Studie 2: n = 110
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studie 1: Studienbeginn: Juni 2005 Ende: November 2006 Studie 2: Studienbeginn: April 2002 Ende: August 2004
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
<p>a: nach CONSORT 2010. AUC: <i>area under the plasma concentration–time curve from time zero to the last measurable activity</i>, AUC_∞: <i>area under the plasma concentration–time curve from time zero to infinity</i>, CL: <i>Clearance</i>, C_{max}: <i>peak concentration</i>, I.E.: <i>International Einheit(en)</i>, k-value: <i>incremental recovery</i>, LTE: <i>less than expected therapeutic effect</i>, µL: <i>Mikroliter</i>, PK: <i>Pharmakokinetik</i>, UE: <i>unerwünschte Ereignisse</i>,</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lentz 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Verblindung: open-label Studienorganisation: multizentrisch, einarmig, nicht-kontrolliert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Teilnehmer • 12 – 65 Jahre • Schwere Hämophilie A (FVIII Aktivität $\leq 1\%$) • Ohne FVIII Inhibitoren ($< 0,6$ BU) • 150 Expositionstage mit einem FVIII-Produkt Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Historie von Inhibitoren • Erhöhtes Risiko einer Thromboembolie • Patienten mit einem schwachen Immunsystem und einem CD4+ Lymphozyten Wert unter $200 \mu\text{L}^{-1}$
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch, 15 Länder (Brasilien, Kroatien, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Russland, Serbien, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten erhielten eine prophylaktische Turoctocog alfa Ersatztherapie mit entweder $20 - 40 \text{ I.E. kg}^{-1}$ oder $20 - 50 \text{ I.E. kg}^{-1}$ dreimal wöchentlich • Alle Patienten starteten mit einer Dosis von 20 I.E. kg^{-1} • Über eine notwendige Erhöhung der Dosierung entschied der Arzt • Erste Behandlung nach V 2 • V 9: nach 75 - 85 Expositionstagen • Insgesamt 9 Besuche mit Untersuchungen • Blutuntersuchungen bei allen V (außer V 3) • Patienten, die erst zu V 2 in die Studie einstiegen, durchliefen bei V 6 eine zweite PK Untersuchung (3-6 Monate nach ihrer ersten PK Untersuchung der vorherigen Studie) • Pharmakokinetik: $50 \pm 5 \text{ I.E. kg}^{-1}$
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<u>Primäres Ziel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Sicherheit von Turoctocog alfa • Primärer Endpunkt: Inzidenzrate von FVIII

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Inhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung durch Blutproben (alle V, außer V 3) <p><u>Weitere Ziele:</u></p> <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> Recovery Halbwertszeit AUC Cl <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> UE Physische Untersuchungen Klinische Labortests <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> Ziel: blutungsstillender Effekt während der Behandlung Messung durch Blutungsepisoden, Anzahl der benötigten Infusionen und jährliche Blutungsraten Bewertung der Turoctocog alfa Behandlung über eine Patientenskala mit 4 Punkten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nicht verblindet</p> <p>b) Nicht verblindet</p> <p>c) Nicht verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel: <ul style="list-style-type: none"> • Einseitiges, oberes 97,5 % Konfidenzintervall, basierend auf einer Binomialverteilung Weitere Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische Parameter wurden unter Verwendung der <i>standard non-compartmental method normalized to planned dose</i> analysiert • Median und Mittelwert der jährlichen Blutungsepisoden für die Gesamtzahl der Blutungsepisoden, Grund der Blutungsepisoden und vorherige Behandlung wurden anhand der Altersgruppen analysiert • Die durchschnittliche jährliche Blutungsrate wurde durch das <i>Poisson model</i> unter <i>overdispersion</i> durchgeführt • Die Bestimmung der jährlichen Blutungsraten durch eine vorherige Behandlung und die durchschnittlichen jährlichen Blutungsraten seit der letzten Turoctocog alfa Dosis waren zusätzliche statistische Analysen • Weitere Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte wurden durch deskriptive Statistiken dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	a) n = 150 b) n = 150 c) n = 150
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	4 Patienten haben die Studie verlassen: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: Fatigue (n = 1) • Behandlung mit einem anderen FVIII-Produkt als Turoctocog alfa (n = 1) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 1) • Offenlegung eines positiven Inhibitor-tests (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patientenbesuch: April 2009 Letzter Patientenbesuch: September 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. AUC: <i>area under curve</i> , Cl: Clearance, BU: Bethesda Unit, I.E.: Internationale Einheit(en), kg: Kilogramm, µL: Mikroliter, PK: Pharmakokinetik, UE: unerwünschte Ereignisse, V: <i>Visit</i>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

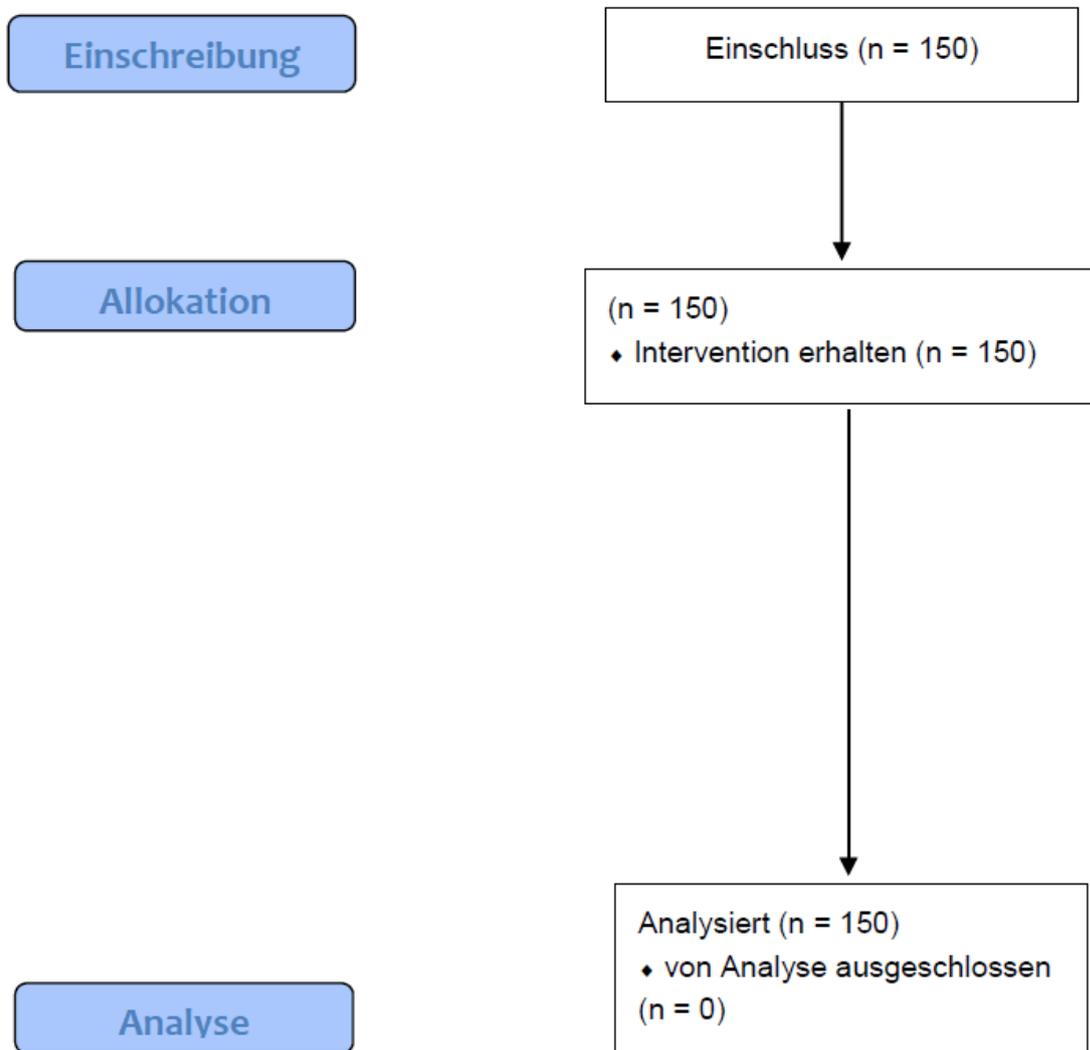


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie Lentz 2013

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tiede 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Vergleich der Annualisierten Blutungsepisoden und des Faktor VIII Verbrauches zwischen prophylaktisch und auf Nachfrage behandelten Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Design: zwei prospektive, multizentrische Studien • GENA-01 und GENA-08
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Keine Angaben
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterium: • Eiverständniserklärung der Patienten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	GENA-01: • Behandlung auf Nachfrage für 6 Monate und 50 Behandlungstage mit einer Dosis von 20 – 60 I.E./kg GENA-08: • Prophylaktische Behandlung für 6 Monate mit humanem rhFVII mit einer Dosis von 30 – 40 I.E./kg jeden zweiten Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Keine Angaben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pollmann 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung des Risiko-Nutzen Profils von REFACTO für Patienten mit Hämophilie A
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Design: prospektive Beobachtungsstudie Verblindung: open-label Studienorganisation: multizentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten • Hämophilie A • Patienten werden bereits mit REFACTO behandelt oder vorgesehene Behandlung mit REFACTO
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Studienzentren in Deutschland 3 Studienzentren in Österreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten, die mit REFACTO behandelt werden, nehmen dieses Medikament über den Beobachtungszeitraum hin weiter ein. Rückwirkende Einteilung für jedes Kalenderjahr in drei Behandlungsschemata <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaktisch • <i>On demand</i> • gemischt
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • FVIII Konzentration • Anzahl Infusionen • Anzahl und Behandlung von Blutungen • Subjektive Evaluation der Wirksamkeit anhand einer Vierpunkte-Skala (sehr gut, gut, mittelmäßig, schlecht) • Ärzte bewerten ihre Zufriedenheit mit REFACTO zusätzlich mit sehr zufrieden, zufrieden, unzufrieden Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (Good Clinical Practice guidelines der EU) • <i>less than expected therapeutic effect</i> (LETE) • Inhibitor Entwicklungen • Subjective Evaluation der Patienten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im März 2003 wurde der Patientenerhebungsbogen überarbeitet und Parameter erweitert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung lag nicht vor
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung ^c Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<i>Open label</i>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quantile)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Inhibitor Risiko • PUP • Behandlungsschema • Behandlungszentrum • LETE
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 217 b) n = 153 c) n = 153

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	96 Patienten brachen die Studie/Studienmedikation ab: <ul style="list-style-type: none"> • 41 Patienten: Unerwünschte Ereignisse 38 Patienten: LETE 1 Patient: zerebrale Hämorrhagie 2 Patienten: Todesfälle <ul style="list-style-type: none"> • 7 Patienten: Lost-to-follow-up • 48 Patienten: Andere (z. B: Entscheidung des Arztes, des Patienten, Zentrumswechsel oder keine Datenverfügbarkeit)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 1999 bis Juni 2004
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
<p>LETE: <i>less than expected therapeutic effect</i>, PUP: <i>previously untreated patient</i> a: nach CONSORT 2010.</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

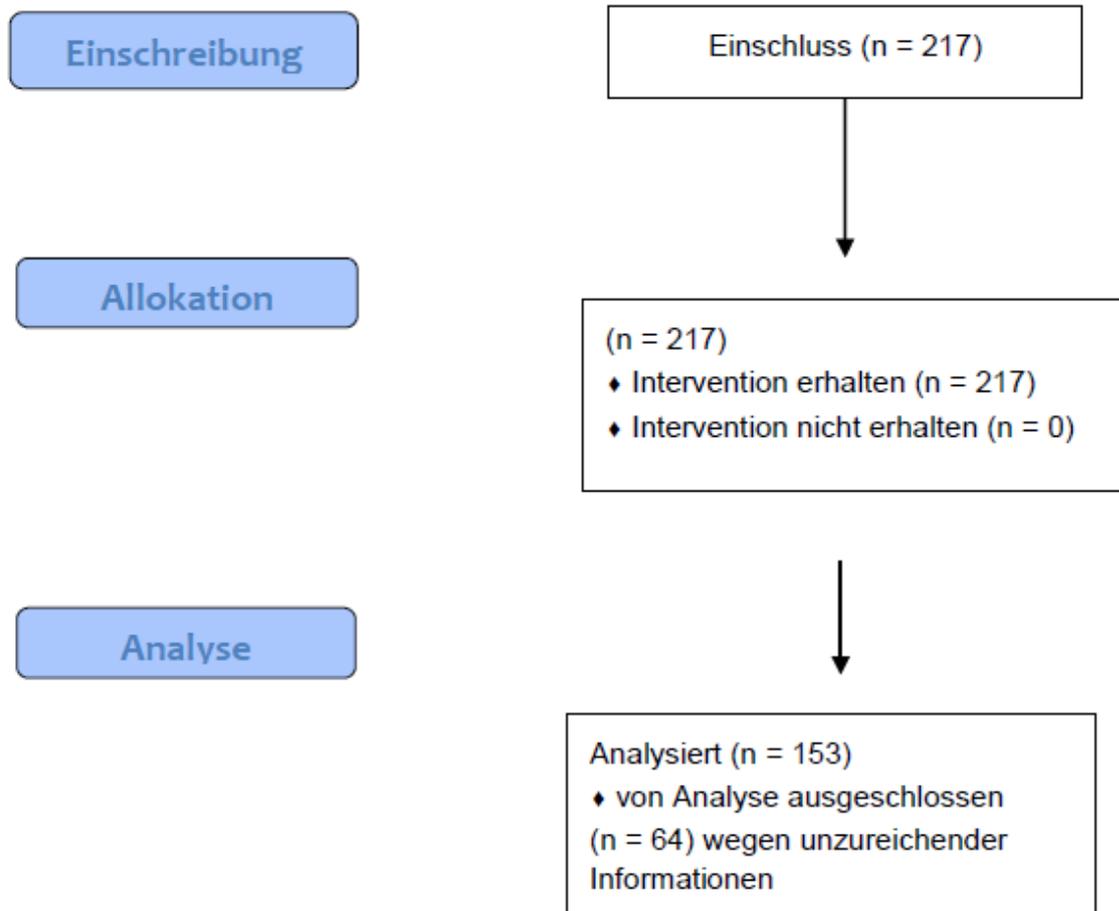


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie Pollmann 2007

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 997HA301

Studie: 997HA301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Studienprotokoll (93)	A
Studienbericht (19)	B
Statistischer Analyseplan (96)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt 7.2.: *Study Specifics*
 B Abschnitt 9.1.: *Study Design*
 C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

Begründung: Es fand nur eine Randomisierung zwischen Arm 2 und Arm 3 statt. Somit wurde diese Studie nur teilweise randomisiert. Einige Patienten hatten die Wahlfreiheit zwischen Arm 1 und einer Randomisierung zwischen Arm 2 und 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 4.1.: *Study Schematic*
 B Abschnitt 9.1.: *Study Design*
 C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7.2.: *Study Specifics*
 B Abschnitt 9.1.: *Study Design*
 C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

Begründung: Für einige Patienten bestand eine Wahlfreiheit zwischen Arm 1 und einer Randomisierung zwischen Arm 2 und Arm 3. Erst bei der Randomisierung wurden die Annualisierten Blutungsepisoden berücksichtigt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Assessment of Response to Treatment**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosierung von Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Aktivitätsveränderungen des Patienten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Faktor VIII Aktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Pharmakokinetische Parameter

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zusätzliche Analysen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hemophilia-Specific Quality of Life Index for children (Haemo-QoL) und Hemophilia-Specific Quality of Life Index for adults (Haem-A-QoL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample*

*Size*C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hemmkörperentwicklung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt 9.4.: *Blinding Procedures*B Abschnitt 9.4.8.: *Blinding*C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample**Size*C Abschnitt 4.1: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 8HA02PED

Studie: 8HA02PED

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Studienprotokoll (95)	A
Studienbericht (18)	B
Statistischer Analyseplan (97)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt 7.1.: Study Overview

B Abschnitt 9.1.: Study Design

C Abschnitt 3.1.: Overall Study Design and Plan

Begründung: Es fand keine Randomisierung statt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 4.1.: Study Schematic

B Abschnitt 9.1.: Study Design

C Abschnitt 3.1.: Overall Study Design and Plan

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7.1.: *Study Overview*

B Abschnitt 9.1.: *Study Design*

C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

Begründung: Es wurden zwei unterschiedliche Alters-Kohorten bewertet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.3: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: *Assessment of Response to Treatment*

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*
C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosierung von Faktor VIII Präparates, die benötigt werden um Blutungsepisoden zu beenden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*
C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Aktivitätsveränderungen des Patienten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Faktor VIII Aktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*
C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*C Abschnitt 4: *Analysis Populations***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: *European Quality of Life-5 Dimensions Youth (EQ-5D-Y)*

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
1. Verblindung der Endpunkterheber
 ja unklar nein
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

 A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

 Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
 ja unklar nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
 ja unklar nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
 ja nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hemmkörperentwicklung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.7.: *Blinding*

C Abschnitt 3.5.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 8HA01EXT

Studie: 8HA01EXT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (94)	A
Studienbericht (17)	B
Statistischer Analyseplan (98)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A Abschnitt 7.1.: *Study Overview*

B Abschnitt 9.1.: *Study Design*

C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

Begründung: Es fand keine Randomisierung statt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7.1.: *Study Overview*

B Abschnitt 9.1.: *Study Design*

C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 7.1.: *Study Overview*

B Abschnitt 9.1.: *Study Design*

C Abschnitt 3.1.: *Overall Study Design and Plan*

Begründung: die Patienten vorangegangene Phase 3 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden, sofern Sie gewillt waren, in diese Studie aufgenommen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*

C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es handelt sich bei der Studie um eine *open-label* Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*

C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es handelt sich bei der Studie um eine *open-label* Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*C Abschnitt 4: *Analysis Populations***3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: *Assessment of Response to Treatment***1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*
C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Injektionen und Dosierung von Faktor VIII Präparaten, die benötigt werden, um Blutungsepisoden zu beenden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zusätzliche Analysen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*

B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*

C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*

B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*

C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A Abschnitt 9.3.: *Blinding Procedures*
 B Abschnitt 9.4.4.: *Blinding*
 C Abschnitt 3.3.5.: *Randomization and Blinding*

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Dies ist eine *open-label* Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A Abschnitt 16: *Statistical Methods and Determination of Sample Size*
 B Abschnitt 9.7.: *Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size*
 C Abschnitt 4: *Analysis Populations*

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; B; C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Neben der Suche nach vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa wurde eine Suche durchgeführt, die der Identifikation weiterer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A diene. Ziel dieser systematischen Suche war es, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu identifizieren und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 von Efmoroctocog alfa zu vergleichen.

Es konnten insgesamt sieben Studien (2-9) mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 (1) von Efmoroctocog alfa zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates identifiziert werden. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt, dies trifft auch für die, zur Bewertung herangezogenen, Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten für indirekte Vergleiche zu.

Die methodische Qualität, sowie die Validität und die Einschätzung von Verzerrungsaspekten der selektierten Studien der für einen indirekten Vergleich mit der pivotalen Studie 997HA301 eingeschlossenen Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten zu Annualisierten Blutungsepisoden und Verbrauch des Faktor VIII Präparates kann dem Report *Indirect Comparisons of Efficacy and Factor consumption during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products* entnommen werden (2-9). Ferner kann die Einschätzung von Verzerrungsaspekten nicht final beurteilt werden, da es sich um Studien Dritter handelt und lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tarantino 2004

Studie: Tarantino 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Tarantino 2004 (3)	A
--------------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es fand nur eine Randomisierung zwischen Teil 1 und Teil 2 beziehungsweise Teil 2 und Teil 3 der Studie statt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Teil 1 und Teil 3 der Studie verliefen nicht parallel. Dies ist jedoch nicht von Relevanz für die Interpretation der Ergebnisse, da die Ergebnisse zwischen den Studienteilen nicht verglichen wurden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl oder klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shapiro 2007

Studie: Shapiro 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Shapiro 2007 (4)	A
------------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es wurden keinerlei Angaben zur Randomisierung gemacht.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es werden keine Angaben zur Parallelität der Gruppen gemacht. Dies ist jedoch nicht von Relevanz, da für den indirekten Vergleich lediglich die Ergebnisse einer Gruppe berücksichtigt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl oder klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Valentino 2012

Studie: Valentino 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Valentino 2012 (5)	A
--------------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es fand nur eine Randomisierung zwischen einer Behandlung durch Standard oder *PK-tailored* Prophylaxe statt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden keine Interventionen verglichen.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Recht 2009

Studie: Recht 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Recht 2009 (6)	A
----------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Nur die Anfangsperiode der Studie, welche der Beurteilung pharmakokinetischer Aspekte diente war randomisiert. .

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode der Studie ist einarmig.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Die Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode der Studie ist einarmig.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden während der Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode Interventionen verglichen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden während der Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode Interventionen verglichen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden während der Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode Interventionen verglichen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es fand keine Verblindung statt. Es wurden während der Sicherheits- und Wirksamkeitsperiode Interventionen verglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lentz 2013

Studie: Lentz 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Lentz 2013 (7)	A
----------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelte sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tiede 2013

Studie: Tiede 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Tiede 2013 (8)	A
----------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es liegen keine Angaben zur Randomisierung vor.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um zwei einarmige Studien. Über die zeitliche Parallelität gibt es keine Angaben.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um zwei einarmige Studien.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um zwei einarmige Studien.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl und zu klar definierten primären und sekundären Zielkriterien.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um zwei einarmige Studien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um zwei einarmige Studien.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pollmann 2007

Studie: Pollmann 2007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Publikation Pollmann 2007 (9)	A
-------------------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter. Für welche die Methodik nicht ausreichend exakt beschrieben wird. So fehlen z. B. Angaben zur Fallzahl.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Annualisierte Blutungsepisoden****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verbrauch des Faktor VIII Präparates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um eine Studie Dritter, deren Beschreibung nicht klar darlegt, ob das ITT-Prinzip umgesetzt wurde

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
