

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonoctocog alfa (AFSTYLA)

CSL Behring GmbH

Modul 4 A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 - allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	27
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT.....	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT.....	67
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	68

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> - indirekte Vergleiche aus RCT.....	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT.....	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	74
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	79
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	99
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.1	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.2	Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen.....	105
4.3.2.3.3.3	Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.3.4	Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.5	Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t}) - weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.6	Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	168
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	171
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	171
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	171
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	177
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	177
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	177

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	177
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	178
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	178
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	182
4.7	Referenzliste.....	183
Anhang 4-A : Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche		187
Anhang 4-B : Suchstrategien - Suche in Studienregistern		194
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		198
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		199
Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT		243
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		267

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (RCT) mit Lonoctocog alfa).....	15
Tabelle 4-2: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (weitere Untersuchungen) mit Lonoctocog alfa).....	16
Tabelle 4-3: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (RCT) mit Lonoctocog alfa).....	24
Tabelle 4-4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (weitere Untersuchungen) mit Lonoctocog alfa).....	25
Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002.....	32
Tabelle 4-6: Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit bei Blutungsepisoden durch den Prüfarzt	34
Tabelle 4-7: Bewertung der Wirksamkeit von Lonoctocog alfa während eines chirurgischen Eingriffs	42
Tabelle 4-8: Definition der Schweregrade der unerwünschten Ereignisse	45
Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002	51
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	69
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-33: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel I	88
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel II	90
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	101
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse für von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t}) - weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t}) - weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Faktor VIII-Aktivität (ChS Assay) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t}) (ChS Assay) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	126
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: lokale Verträglichkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002	132
Tabelle 4-66: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit.....	133
Tabelle 4-67: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Spontanblutungsrate	137
Tabelle 4-68: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate	138
Tabelle 4-69: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden.....	140
Tabelle 4-70: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden (CSL627_3002).....	142
Tabelle 4-71: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase.....	145
Tabelle 4-72: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe.....	147
Tabelle 4-73: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Faktor VIII-Aktivität (ChS Assay) .	149
Tabelle 4-74: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t}) (ChS Assay).....	150
Tabelle 4-75: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	152
Tabelle 4-76: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten (CSL627_1001) ^a	154
Tabelle 4-77: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten (CSL627_3002) ^a	157
Tabelle 4-78: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	162
Tabelle 4-79: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: lokale Verträglichkeit.....	163
Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	172
Tabelle 4-81: Prozentanteil der Teilnehmer (N = 1000) mit mindestens 1 % Faktor VIII-Aktivität am Ende des Steady-State Dosierungsintervalls	176
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	177
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL627_1001 Studie nach TREND	243

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL627_3002 Studie nach TREND	256
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL627_1001	268
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL627_3002	277

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-6: Vergleich der individuellen Clearance (CL) und Halbwertszeit zwischen Lonococog alfa und Octocog alfa (Advate).	175
Abbildung 4-7: Simulierte PK-Profile von Lonococog alfa und Octocog alfa (Advate).	175
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie CSL627_1001	255
Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie CSL627_3002	266

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AsBR	Annualisierte Spontanblutungsrate
AUC _{0-t}	Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration (Fläche unter der Kurve)
BÄK	Bundesärztekammer
B.E.	Bethesda-Einheit
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
ChS	Chromogenic Substrate
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
eCRF	electronic Case Report Form
ED	Exposure Days
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search
IKH	intrakranielle Hämorrhagien
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-To-Treat
I.E.	Internationale Einheiten
IR	Incremental Recovery
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
OS	One Stage Clotting
PK	Pharmakokinetik
PP	Per protocol
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDTM	Study Data Tabulation Model
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
t _{1/2}	Halbwertszeit
TEE	Thromboembolisches Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	unter anderem

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
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

In dem vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lonoctocog alfa (AFSTYLA) in der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) aller Altersgruppen bewertet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) humanplasmatische und rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate bestimmt (1).

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution des fehlenden Faktor VIII. Die Wirksamkeit dieser Substitutionstherapie ist durch jahrzehntelange, erfolgreiche ärztliche Behandlungspraxis erwiesen. Die Studien zu Lonoctocog alfa entsprechen den Anforderungen der Europäischen Arzneimittel Behörde (EMA). Daher wurden in den Studien vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %) eingeschlossen (2). Bei diesen Patienten wird vorwiegend ein prophylaktisches Behandlungsregime angewendet. Auch bei mittelschwerer Hämophilie A ist der Einsatz von Faktor VIII-Präparaten angezeigt. Laut der Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) erfolgt die Behandlung in der Regel nach Bedarf wobei abhängig von der Blutungshäufigkeit und der klinischen Situation des Patienten auch eine prophylaktische Behandlung möglich ist (3). Patienten mit milder Hämophilie A können ebenfalls in bestimmten Situationen mit einer starken Blutungsneigung, wie bei lebensbedrohlichen Blutungen oder größeren Operationen, eine Substitution mit Faktor VIII-Präparaten erhalten (3, 4). Die Studien zu Lonoctocog alfa kommen der Aufforderung der EMA-Guideline nach, die Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung, der Prophylaxe und im peri-operativen Bereich nachzuweisen. Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der BÄK und gibt die Behandlungsrealität wieder.

Darüberhinausgehend verlangt die EMA keine vergleichenden Studien und trägt damit der Erfahrung und dem langen Einsatz von Faktor VIII-Präparaten in der Hämophilie A Rechnung. Wie in dieser Indikation üblich, sind auch die in diesem Dossier präsentierten Zulassungsstudien zu Lonoctocog alfa nicht vergleichend und es lässt sich daher keine Vergleichstherapie benennen.

Es wird davon ausgegangen, dass das Faktor VIII-Präparat mit den genannten zulassungsrelevanten Studien ausreichend untersucht worden ist. Die Ergebnisse dieser Studien werden daher im vorliegenden Dossier dargestellt.

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Als Informationsquellen dienten interne Datenbanken der CSL Behring GmbH. Darüber hinaus wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE,

EMBASE und den Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) Suchportal der World Health Organization (WHO) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu identifizieren, wurden sowohl für randomisierte klinische Studien als auch für weitere Untersuchungen Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Studienpopulation, der Intervention, den definierten Endpunkten sowie der Studiendauer, dem Studien- und des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-1; Tabelle 4-2). Die Studien wurden anhand dieser Kriterien selektiert.

Tabelle 4-1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (RCT) mit Lonoctocog alfa)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Patienten mit Hämophilie A	Patienten ohne Hämophilie A	Anwendungsgebiet von Lonoctocog alfa gemäß Fachinformation (5)
Intervention	Lonoctocog alfa	Keine Intervention mit Lonoctocog alfa	Gegenstand der Nutzenbewertung
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 (1)
Endpunkte	Mindestens ein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Kein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (2)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studientyp	RCT	keine RCT	Gem. § 5 Absatz 3 Verfo
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: Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gem.: gemäß; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs; Verfo: Verfahrensordnung			

Tabelle 4-2: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (weitere Untersuchungen) mit Lonococog alfa)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Patienten mit Hämophilie A	Patienten ohne Hämophilie A	Anwendungsgebiet von Lonococog alfa gemäß Fachinformation (5)
Intervention	Lonococog alfa	Keine Intervention mit Lonococog alfa	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Bei den pivotalen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 handelt es sich um einarmige Studien. Daher ist ein indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Eine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie ist daher nicht sinnvoll.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Mindestens ein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Kein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (2)
Studientyp	Keine Einschränkung ^a	Case-Reports	Gem. § 5 Absatz 3 VerfO
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: Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Suche wurde nicht auf RCT eingeschränkt.

bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gem.: gemäß; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs; VerfO: Verfahrensordnung

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der pivotalen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 erfolgte auf Basis des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie auf Studie- und Endpunktebene (vgl. Anhang 4-F). Da es sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um nicht randomisierte Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als erhöht einzustufen. Einzelne Aspekte wurden dennoch, sofern sinnvoll, adressiert und auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND-Statements) (vgl. Anhang 4-E).

Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht, das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan der jeweiligen Eigenstudien (CSL627_1001 und CSL627_3002).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Während der Behandlung mit Lonoctocog alfa gab es in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 keine Todesfälle.

Morbidität

Die hämostatische Wirksamkeit des Faktor VIII Lonoctocog alfa wurde in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 durch den Prüfarzt bewertet. Anhand einer Vierpunkteskala wurde das Ansprechen nach Injektion bei einer Blutungsepisode bewertet und die Erfolgsrate bestimmt. Lonoctocog alfa zeichnet sich hier durch eine Erfolgsrate (definiert als Anteil der Blutungen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von über 92 % (CSL627_1001: 783 von 848 Blutungsepisoden bzw. CSL627_3002: 202 von 215 Blutungsepisoden) sowohl in der Bedarfsbehandlung (92,4 %) und Prophylaxe (92,2 %) bei Erwachsenen als auch in der prophylaktischen Therapie bei Kindern (94,0 %) aus. Diese hohen Erfolgsraten konnten auch in Sensitivitätsanalysen gezeigt werden.

Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) lag im Prophylaxearm der Studie CSL627_1001 im Median bei 0,00 (Min: 0,00; Max: 40,6). Auch in der Subgruppenanalyse nach Behandlungsregime zeigte sich, dass eine mediane AsBR von 0,00 erreicht wurde, unabhängig davon, ob Lonoctocog alfa in der Prophylaxe zweimal oder dreimal wöchentlich angewendet wurde. Die AsBR in der Bedarfsbehandlung lag mit 11,73 (Min: 0,0; Max: 151,0) im Median über diesem Wert, was den Wert der prophylaktischen Behandlung bestätigt. In der Studie CSL627_3002 lag die AsBR bei prophylaktischer Therapie ebenfalls im Median bei 0,00.

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) über alle Blutungsarten hinweg zeigte ebenfalls eine geringere Rate bei Patienten der Studie CSL627_1001 im Prophylaxearm (Median: 1,14 (Min: 0,0; Max: 40,6) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (Median: 19,64 (Min: 0,0; Max: 163,3)). Auch bei Blutungsepisoden traumatischer Ursache lag in der Prophylaxe die mediane ABR bei 0,00 (Min: 0,0; Max: 9,3). Bei Patienten der Studie CSL627_3002 im prophylaktischen Behandlungsregime lag die ABR der Gesamtblutungen im Median bei 3,69 während die mediane ABR für traumatische und Gelenkblutungen mit 1,97 bzw. 1,62 niedriger war.

Von den in der Studie CSL627_1001 aufgetretenen Blutungen (n = 872) wurden 848 Blutungen mit Lonoctocog alfa behandelt. Unabhängig vom Behandlungsregime konnten 80,9 % der versorgten Blutungen mit nur einer Injektion gestoppt werden, 12,6 % benötigten zwei Injektionen während ca. 6 % der Blutungsepisoden drei bzw. mehr als drei Injektionen benötigten. Dieses Ergebnis war für die getrennte Darstellung der Behandlungsregime übertragbar. In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 zeigte sich ebenfalls, dass der Großteil

der Blutungen mit einer Injektion bzw. zwei Injektionen ausreichend gestillt werden konnte (77,7 bzw. 15,8 %).

Die Ergebnisse des Faktorverbrauchs während der Routine-Prophylaxe legten für beide Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 offen, dass bei einer zweimaligen Gabe pro Woche der jährliche Verbrauch von Lonoctocog alfa insgesamt niedriger war im Vergleich zum dreimal wöchentlichen Behandlungsregime.

Die Messung der mittleren Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden (CSL627_1001) bzw. nach 24 und 48 Stunden (CSL627_3002) demonstrierte, dass in der Erwachsenen-Studie ein Drittel der Patienten (34,38 %) nach vier Tagen immer noch einen Faktor VIII-Spiegel von > 1 I.E./dl zeigten. In der Kinder-Studie lagen bis zum letzten gemessenen Zeitpunkt von 48 Stunden noch knapp 82 % der pädiatrischen Patienten über dem wichtigen Schwellenwert von > 1 %.

Mit Bestimmung der Fläche unter der Kurve (Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration, AUC_{0-t}) konnte in Teil 1 der Erwachsenen-Studie CSL627_1001 gezeigt werden, dass Lonoctocog alfa einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) über eine längere Zeit besitzt. Die mit dem Chromogenic Substrate (ChS) Assay ermittelte AUC_{0-t} lag für Lonoctocog alfa über der AUC_{0-t} von Octocog alfa (Advate; 2.000 I.E.*h/dl im Vergleich zu 1.750 I.E.*h/dl). In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 wurde für Lonoctocog alfa eine mittlere AUC_{0-t} von 1.050 I.E.*h/dl ermittelt.

Neben der Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit von Lonoctocog alfa durch den Prüfarzt in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 wurde in der Erwachsenen-Studie ebenfalls die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa während chirurgischen Eingriffen beurteilt. Anhand einer Vierpunkteskala wurde die Wirkung von Lonoctocog alfa während einer Operation durch den behandelnden Arzt bewertet und anschließend die Erfolgsrate bestimmt. Lonoctocog alfa zeichnet sich hier bei insgesamt 16 Operationen durch eine Erfolgsrate (definiert als Anteil der Blutungen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von 100 % aus.

Sicherheit

Grundsätzlich konnte in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa demonstriert werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Bildung von Hemmkörpern. Nur ein Patient der Studie CSL627_3002 brach die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) ab. Zusammenfassend traten bei 64,9 % der Patienten der Studie CSL627_1001 und bei 76,2 % der Patienten der Studie CSL627_3002 UE und bei 4,0 % (CSL627_1001) bzw. 10,7 % (CSL627_3002) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Am häufigsten waren die Patienten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (CSL627_1001: 27,6 % bzw. CSL627_3002: 51,2 %) betroffen, wobei überwiegend eine kombinierte Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis) aufgetreten ist. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CSL627_1001: 15,5 % bzw. CSL627_3002: 25,0 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CSL627_1001:

16,1 % bzw. CSL627_3002: 19,0 %) sind ebenfalls häufiger vorgekommen. Insgesamt waren die aufgetretenen UE in ihrer Ausprägung vorwiegend mild.

Subgruppenanalysen

Für die dargestellten Subgruppen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei den beiden Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt. Außerdem erfolgten weder eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht noch nach Krankheitsschwere, da die Studienteilnehmer der beiden Studien nur männlichen Geschlechts bzw. nur an der schweren Form der Hämophilie A erkrankt waren.

Die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten für die vom G-BA geforderten und a priori definierten Subgruppen der beschriebenen Endpunkte diene ausschließlich der transparenten Darlegung und kann nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes genutzt werden.

Aus diesen Gründen wird davon abgesehen, die Ergebnisse der Subgruppen an dieser Stelle zusammenzufassen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Therapieziel der Behandlung der Hämophilie A ist die Vermeidung und die Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden. Um dieses Ziel zu erreichen wird seit Jahrzehnten erfolgreich der fehlende Blutgerinnungsfaktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII substituiert. Insbesondere die prophylaktische Behandlung bereits ab dem Kindesalter ist wichtig, um langfristig blutungsbedingte Schäden zu vermeiden und eine normale Teilhabe am alltäglichen Leben zu gewährleisten (6).

Looctocog alfa ist ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat mit einer einzigartigen einkettigen Struktur. Looctocog alfa konnte in den hier dargestellten Studien zeigen, dass die Wirksamkeit in der Behandlung von Blutungsepisoden überwiegend mit exzellent oder gut bewertet wurde. Die Erfolgsrate lag in beiden Studien bei mindestens 92 %. Ein schneller Wirkeintritt mit wenigen Injektionen verkürzt die Blutungsdauer und die Zeit, in der der Patient Schmerzen hat und in seiner Bewegungsfähigkeit eingeschränkt ist. Die hervorragende Wirksamkeit von Looctocog alfa in der Prophylaxe zeigt sich eindrucksvoll in der medianen annualisierten Blutungsrate (annualisierte Spontanblutungsrate Median: 0,00, annualisierte Blutungsrate Median: 1,14). Die Reduktion von Blutungen ist eines der wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A (3). Diese Blutungen umfassen nicht nur Gelenkblutungen oder Weichteilblutungen sondern auch potenziell lebensbedrohliche Blutungen im Schädel des Patienten (7). Eine niedrige Blutungsrate bedeutet auch, dass das Risiko solcher Blutungen gesenkt ist und Folgeschäden vermieden werden (8). Der jährliche Verbrauch an Looctocog alfa in der Prophylaxe ist bei einer Anwendung zweimal pro Woche niedriger als bei einer Verabreichung dreimal pro Woche und das bei gleichbleibender Blutungsrate.

Ein Zusammenhang zwischen dem Faktor VIII-Spiegel und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Blutungen ist wissenschaftlich anerkannt (9). Lonoctocog alfa konnte zeigen, dass es über eine längere Zeit einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) besitzt. Auch die Faktor VIII-Aktivität selbst, gemessen im ChS Assay, lag in der Studie CSL627_1001 bei einem Teil der Patienten (34,38 %) auch nach vier Tagen über dem wichtigen Schwellenwert von 1 I.E./dl. Es ist daher davon auszugehen, dass für einen Teil der Hämophilie A-Patienten ein Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche ausreichend sein wird und das bei gleichbleibendem jährlichen Faktorverbrauch und bei einer medianen AsBR von 0,00.

Zusätzlich zur ausgezeichneten Wirksamkeit konnte in den hier dargestellten Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa gezeigt werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung. Diese Ergebnisse zeigen, dass es **keinen größeren Schaden** für Lonoctocog alfa gibt.

Wie hier gezeigt wurde, bietet Lonoctocog alfa eine verlängerte Wirksamkeit bei gleichbleibendem Faktor VIII-Verbrauch und einer medianen AsBR von 0,00 und ist dabei sicher und sehr gut verträglich.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Hämophilie A handelt es sich bei den Zulassungsstudien um nicht vergleichende Studie. Daher kann kein Vergleich gegen eine zVT erfolgen und der Zusatznutzen ist nicht zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

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.

Mit dem vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lonoctocog alfa (AFSTYLA) in der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) bewertet werden. Als zVT hat der G-BA humanplasmatische und rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate bestimmt (1).

Die Bewertung von Lonoctocog alfa erfolgt auf Basis aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution des fehlenden Faktor VIII. Die Wirksamkeit dieser Substitutionstherapie ist durch jahrzehntelange, erfolgreiche ärztliche Behandlungspraxis erwiesen. Die Studien zu Lonoctocog alfa entsprechen den Anforderungen der EMA. Daher wurden in den Studien vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %) eingeschlossen (2). Bei diesen Patienten wird vorwiegend ein prophylaktisches Behandlungsregime angewendet. Auch bei mittelschwerer Hämophilie A ist der Einsatz von Faktor VIII-Präparaten angezeigt. Laut der Leitlinie der BÄK erfolgt die Behandlung in der Regel nach Bedarf, wobei abhängig von der Blutungshäufigkeit und der klinischen Situation des Patienten auch eine prophylaktische Behandlung möglich ist (3).

Patienten mit milder Hämophilie A können ebenfalls in bestimmten Situationen mit einer starken Blutungsneigung, wie bei lebensbedrohlichen Blutungen oder größeren Operationen, eine Substitution mit Faktor VIII-Präparaten erhalten (3, 4). Die Studien zu Lonoctocog alfa kommen der Aufforderung der EMA-Guideline nach, die Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung, der Prophylaxe und im peri-operativen Bereich nachzuweisen. Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der BÄK und gibt die Behandlungsrealität wieder.

Darüberhinausgehend verlangt die EMA keine vergleichenden Studien und trägt damit der Erfahrung und dem langen Einsatz von Faktor VIII-Präparaten in der Hämophilie A Rechnung. Wie in dieser Indikation üblich, sind auch die in diesem Dossier präsentierten Zulassungsstudien zu Lonoctocog alfa nicht vergleichend und es lässt sich daher keine Vergleichstherapie benennen.

Es wird davon ausgegangen, dass das Faktor VIII-Präparat mit den genannten zulassungsrelevanten Studien ausreichend untersucht worden ist. Die Ergebnisse dieser Studien werden daher im vorliegenden Dossier dargestellt.

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-/Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit Lonoctocog alfa

Die folgenden Kriterien wurden verwendet, um Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu identifizieren.

Tabelle 4-3: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (RCT) mit Lonoctocog alfa)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Patienten mit Hämophilie A	Patienten ohne Hämophilie A	Anwendungsgebiet von Lonoctocog alfa gemäß Fachinformation (5)
Intervention	Lonoctocog alfa	Keine Intervention mit Lonoctocog alfa	Gegenstand der Nutzenbewertung
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 (1)
Endpunkte	Mindestens ein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Kein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 Verfo
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (2)
Studientyp	RCT	keine RCT	Gem. § 5 Absatz 3 Verfo
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: Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gem.: gemäß; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs; Verfo: Verfahrensordnung			

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit Lonoctocog alfa

Für die Suche nach Studien in weitere Untersuchungen wurden die in Tabelle 4-4 beschriebenen Selektionskriterien verwendet.

Tabelle 4-4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien (weitere Untersuchungen) mit Lonoctocog alfa)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Patienten mit Hämophilie A	Patienten ohne Hämophilie A	Anwendungsgebiet von Lonoctocog alfa gemäß Fachinformation (5)
Intervention	Lonoctocog alfa	Keine Intervention mit Lonoctocog alfa	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Bei den pivotalen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 handelt es sich um einarmige Studien. Daher ist ein indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Eine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie ist daher nicht sinnvoll.
Endpunkte	Mindestens ein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Kein relevanter Endpunkt in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (2)
Studientyp	Keine Einschränkung ^a	Case-Reports	Gem. § 5 Absatz 3 VerfO
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: Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
a: Suche wurde nicht auf RCT eingeschränkt bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gem.: gemäß; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs; VerFO: Verfahrensordnung			

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.

Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Lonococog alfa

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lonococog alfa wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche des DIMDI (Suchzeitpunkt: 05.12.2016) durchgeführt. Die Suche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Die Suche wurde nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt. 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 Unternehmen 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 Lonoctocog alfa (RCT und weitere Untersuchungen)

Zur Identifikation von relevanten Studien mit Lonoctocog alfa (RCT und weitere Untersuchungen) in der Indikation Hämophilie A wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP Suchportal der WHO und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Es wurde keine Einschränkung auf eine Studienphase vorgenommen.

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.

Die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden parallel von zwei Reviewern hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 überprüft. Dies geschah in einem ersten Schritt auf Basis der Titel und sofern vorhanden Abstracts der Publikationen bzw. Studienregistereinträge. Sicher als nicht relevant einzustufende Publikationen bzw. Studien wurden ausgeschlossen. Publikationen bzw. Studien, die als potentiell relevant

eingestuft wurden, wurden im Anschluss im Volltext bewertet. Voneinander abweichende Bewertungen der Reviewer wurden diskutiert und falls nötig unter Hinzunahme eines dritten Reviewers behoben. Studien und Registereinträge, die die Reviewer als relevant erachteten, wurden in die Bewertung eingeschlossen.

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 des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt. Die Bewertung wurde in Anhang 4-F dokumentiert. Da es sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um nicht randomisierte Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als erhöht einzustufen. Einzelne Aspekte wurden dennoch, sofern sinnvoll, adressiert und auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der nicht randomisierten Studien erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Informationen zu den Items wurden dem Studienprotokoll und den Studienberichten der Studien entnommen. Bei Studien, für die keine Studienprotokolle oder Studienberichte vorlagen, erfolgte die Darstellung anhand verfügbarer Publikationen und/oder Studienregistereinträge.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ist in Anhang 4-E 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.

Patientencharakteristika

In den eingeschlossenen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 werden die folgenden Baseline-Patientencharakteristika dargestellt (10-15).

Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002

CSL627_1001	CSL627_3002
Alter (MW, SD)	Alter (MW (SD)
Altersgruppen (n (%), 12 bis < 18 und 18 bis 65 Jahre)	Altersgruppen (n (%), < 6 und 6 bis < 12 Jahre)
BMI (MW, SD)	BMI (MW, SD)
Abstammung (n (%))	Abstammung (n (%))
Ethnizität (n (%))	Ethnizität (n (%))
Region (n (%))	Region (n (%))
Hämophilie A-Geschichte <ul style="list-style-type: none"> • Zugrunde liegender Gendefekt (n (%) je Gendefekt) • Blutgruppe (n (%) je Blutgruppe) • Spontane Blutungen in den letzten 12 Monaten (Median, Min/Max, MW, SD) • Traumatische Blutungen in den letzten 12 Monaten (Median, Min/Max, MW, SD) • Blutungen in den letzten 12 Monaten unbekannter Ursache (Median, Min/Max, MW, SD) 	Hämophilie A-Geschichte <ul style="list-style-type: none"> • Zugrunde liegender Gendefekt (n (%) je Gendefekt) • Blutgruppe (n (%) je Blutgruppe)
Faktor VIII-Behandlungsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> • Produktklasse (n (%), Plasmatisch, Rekombinant) • Regime (n (%), Bedarfsbehandlung, Prophylaxe) 	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> • Produktklasse (n (%), Plasmatisch, Rekombinant) • Regime (n (%), Bedarfsbehandlung, Prophylaxe)
Quelle: (10-15)	
BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit herangezogen. Zur Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben (10-15).

Mortalität

Die Mortalität wurde in beiden dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben und wird hier zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität herangezogen.

Morbidität

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Nutzendimension Morbidität herangezogen:

Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit

Patientenrelevanz

Ein weiteres Ziel der Therapie der Hämophilie A ist neben der Vermeidung von Blutungen auch die Behandlung von Blutungen und den damit verbundenen Komplikationen und Folgeschäden (3). Der Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit gibt wieder, wie gut ein Patient im Falle einer Blutung auf das Faktor VIII-Präparat anspricht. Ein hervorragendes, schnelles Ansprechen verkürzt neben der Blutungsdauer auch die Zeit, in der der Patient Schmerzen hat oder in seiner Bewegungsfähigkeit eingeschränkt ist. Diese Aspekte werden bei der Erhebung des Endpunktes abgefragt. Diese durch den Patienten direkt erlebbaren Punkte werden in diesem Endpunkt durch den Prüfarzt zu einer Bewertung des Ansprechens zusammengefasst. Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Validierung

Die Bewertung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt ist Teil der im Zulassungsprozess von der EMA geforderten Analysen. Die Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit wie hier dargestellt entspricht den von der EMA festgelegten Richtlinien (2) sowie der Richtlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) (6) und wird in Studien in der Indikation Hämophilie A regelhaft eingesetzt.

Operationalisierung

Bei Auftreten einer Blutung während der Routineprophylaxe oder der Bedarfsbehandlung wurde der folgende Fragebogen zur Schmerzlinderung durch den Patienten ausgefüllt und im Patiententagebuch dokumentiert. Die Fragen waren alle acht Stunden bis zu 24 Stunden nach der ersten Injektion zu beantworten. Hier dargestellt ist die Einstufung der Studie CSL627_1001. In der Studie CL627_3002 wurde eine vergleichbare Einstufung durch die Betreuungspersonen vorgenommen.

- a) Sofortige Schmerzlinderung oder deutliche Verbesserung der Blutungsanzeichen z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit in Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien
- b) Eindeutige Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen
- c) Mögliche oder leichte Verbesserung des Schmerzes
- d) Keine Verbesserung oder Verschlechterung des Zustandes, bewertet alle acht Stunden nach der Injektion innerhalb der ersten 24 Stunden und/oder Blutung benötigt zusätzliche hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII-Präparat.

Die Bewertung der Wirksamkeit während der Prophylaxe oder episodischen Behandlung erfolgte durch den Prüfarzt zu jeder Studienvsiste anhand der folgenden Vierpunkteskala und bezog das Abklingen des Schmerzes, den zeitlichen Verlauf von acht Stunden und die Anzahl der Injektionen mit ein.

Tabelle 4-6: Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit bei Blutungsepisoden durch den Prüfarzt

Exzellente	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit im Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion
Gut	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung
Moderat	Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung
Schlecht/keine Antwort	Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung
ca.: circa; z. B.: zum Beispiel	

Blutungsepisoden deren Behandlung mit exzellente und gut bewertet wurde, werden als Anzahl der Blutungen mit Behandlungserfolg zusammengefasst. Hieraus wird die Erfolgsrate als Verhältnis zwischen Blutungen mit Erfolg und allen behandelten Blutungen gebildet und mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Blutungen mit moderater oder schlechter/keiner Antwort wurden als Misserfolg eingestuft, ebenso wie Blutungen, die mit einem anderen Präparat behandelt wurden oder zu denen keine Angaben verfügbar waren.

Es wurde ein generalisiertes lineares Modell verwendet, bei dem nur ein Intercept Term verwendet wird. Es wurde eine Binomialverteilung angenommen und eine Logit Link Funktion genutzt. Der Behandlungserfolg war der primäre Endpunkt der Studie CSL627_1001. Die Behandlung galt als Erfolg sofern die untere Grenze des 95 %-KI 70 % überschreitet, wobei eine klinische Relevanz ab einer Erfolgsrate von ca. 86 % angenommen wurde.

Die Operationalisierung des Endpunktes Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit ist für die Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 identisch.

Annualisierte Blutungsrate

Im Dossier wird die Blutungsrate wie folgt ausgewertet:

- Annualisierte Spontanblutungsrate (CSL627_1001 und CSL627_3002)
- Annualisierte Blutungsrate aller Blutungen (CSL627_1001 und CSL627_3002)
- Annualisierte Blutungsrate traumatischer Blutungsepisoden (CSL627_1001 und CSL627_3002)
- Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden (CSL627_3002)

Patientenrelevanz

Durch den bei Hämophilie A zugrunde liegenden Faktor VIII-Mangel leiden Patienten unter einer erhöhten Blutungsneigung. Schon kleine Verletzungen oder Traumata können zu schweren Blutungen führen. Auch das Auftreten von spontanen Blutungen, die sich als Blutergüsse, Muskel-, Weichteil- oder Gelenkblutungen zeigen, ist typisch (7, 16). Durch die gestörte Blutgerinnung können auch subklinische Blutungen zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Bereits ab der ersten Einblutung in ein Gelenk, besteht die Gefahr rezidivierender Blutungen und einer Zielgelenksbildung. Die Behandlung eines solchen Zielgelenks benötigt einen hohen Verbrauch an Faktor VIII (7). Dieser Prozess kann bei unzureichender Behandlung bereits ab dem Kindesalter beginnen und geht mit Schmerzen und Funktionsstörungen einher (16). Eine weitere schwerwiegende Komplikation der Blutgerinnungsstörung sind Blutungen im Schädel des Patienten. Solche intrakraniellen Blutungen (IKH) treten häufig bei Neugeborenen auf und sind potentiell lebensbedrohlich und müssen schnell behandelt werden (7, 17). Aber auch im erwachsenen Alter sind IKH eine signifikante Todesursache (17).

Die Patientenrelevanz einer Reduktion der Blutungsrate ist demnach direkt ersichtlich und auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft schwere Blutungen in seinem Rapid Report als patientenrelevanten Endpunkt ein (18).

Validierung

Die primären Ziele der Hämophilie A-Therapie gemäß der Leitlinie der BÄK und der WFH beinhalten als wesentlichen Aspekt die Verhütung von Blutungen (3, 6). Um dieses zu erreichen muss der Faktor VIII-Spiegel in der Substitutionstherapie erhöht werden. Eine Verminderung der Blutungsrate, also des tatsächlichen Auftretens von Blutungen ist daher unter Berücksichtigung der Dosierung und Häufigkeit der Injektionen ein unmittelbares Maß für die klinische Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten.

Operationalisierung

Die Operationalisierung des Endpunktes annualisierte Blutungsrate unterschied sich in den beiden dargestellten Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 nur darin, dass in der Studie CSL627_3002 auch eine Auswertung für Gelenkblutungen erfolgte.

Während der episodischen und prophylaktischen Behandlung wurde jede Blutungsepisode durch den Patienten oder einer Betreuungsperson bewertet und im Patiententagebuch dokumentiert. Es wurden unter anderem Art, Ort und Schweregrad der Blutung festgehalten. Jede Blutungsepisode begann mit dem ersten Blutungsanzeichen und endete 72 Stunden nach der letzten Behandlung. Innerhalb dieser Zeitspanne galten alle Symptome einer Blutung an derselben Stelle und vom selben Typus als zu dieser Blutung gehörend.

Die annualisierte Blutungsrate wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet:

$$365,25 * \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden}}{\text{Behandlungsdauer von Interesse}}$$

Es wurden nur Blutungen einbezogen, die einer Behandlung bedurften. Blutungen während des Pharmakokinetik (PK)-Teils der Studie und während der chirurgischen Substudie wurden nicht in dieser Analyse berücksichtigt. Eine Blutung wurde als spontan eingestuft, wenn keine externe Ursache oder eine Verletzung ersichtlich war. Eine traumatische Blutung wurde dagegen beispielsweise durch eine Verletzung ausgelöst.

Die Operationalisierung der annualisierten Spontanblutungsrate, annualisierten Blutungsrate traumatischer Blutungsepisoden und der annualisierten Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden (nur in der Studie CSL627_3002) erfolgte analog.

Die Blutungsraten wurden für jeden Patienten bestimmt und über die gesamte Studie mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte zum Studienende als Gesamtrate über die gesamte Studiendauer.

Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase

Patientenrelevanz

Die Therapie der Hämophilie A muss laut der Leitlinie der BÄK und der Guideline der WFH (3, 6) patientenindividuell angepasst werden. Im Falle einer Blutungsepisode erfolgen in regelmäßigen Abständen Faktor VIII-Injektionen, bis die Blutung abklingt. Ein schnelles Ansprechen im Sinne einer feststellbaren Blutstillung und Rückgang der blutungsabhängigen Symptomatik kann auch aus der Anzahl der benötigten Injektionen abgeleitet werden. Die Anzahl der Faktor VIII-Injektionen ist daher eine wichtige Kenngröße der Therapie und erlaubt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des Faktor VIII-Präparates. Eine Reduktion der benötigten Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase verringert nicht nur den Zeitaufwand der Therapie sondern mindert auch mit der Injektion assoziierte psychologische Ängste und die mit der Injektion einhergehenden Schmerzen (19). Werden weniger Injektionen zur Behandlung einer Blutung benötigt, bedeutet das für den Patienten weniger Einschränkungen sowohl im privaten als auch im beruflichen Bereich. Auch Patienten geben die Injektionshäufigkeit als einen wichtigen Faktor bei der Wahl des Faktor VIII-Präparats an (20). Ein schneller Wirkeintritt reduziert Unsicherheit und Angst bei der üblichen Selbstbehandlung auftretender Blutungen und hilft die mit den fortschreitenden Blutungen verbundenen Schmerzen sowie schwerwiegende Spätfolgen zu reduzieren. Im

Fälle intrakranieller oder gastrointestinaler Blutungen sowie Blutungen in die oberen Atemwege ist ein schneller Wirkeintritt auch aus medizinischen Gründen vorteilhaft (7, 16) (vgl. Modul 3). Weniger Injektionen verringern auch das Risiko der injektionsbedingten Nebenwirkungen, wie z. B. das Risiko von Thrombosen. Daher ist der Endpunkt Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase als patientenrelevant einzustufen.

Validierung

Die Anzahl der benötigten Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase sind ein anerkannter Parameter in klinischen Studien in der Indikation Hämophilie A und werden regelhaft erfasst. Auch die EMA verlangt in ihrer Guideline zu klinischen Studien in der Hämophilie A Angaben zur Anzahl der Injektionen und Faktorverbrauch als Maß für klinische Effektivität (2).

Operationalisierung

Während der prophylaktischen und der episodischen Behandlung wurde unter anderem die Anzahl der benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode im Patiententagebuch vermerkt. Die Daten zu den benötigten Injektionen wurden als Angaben zur Häufigkeit und Prozentangaben zusammengefasst. Es fand eine Kategorisierung nach Anzahl der benötigten Injektionen statt (1 Injektion, 2 Injektionen, 3 Injektionen oder > 3 Injektionen).

Die Operationalisierung des Endpunktes Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase war für die Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 identisch.

Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Anzahl der Injektionen ist die Dosierung des Faktor VIII-Präparates ein Maß für die klinische Effektivität. Die Dosis wird patientenindividuell angepasst. Eine Verringerung der zu verabreichenden Dosis bei gleichbleibender Wirksamkeit ist vom Patienten unmittelbar wahrzunehmen und drückt sich in einer verkürzten Behandlungszeit aus.

Validierung

Der Faktorverbrauch ist ein anerkannter Parameter in klinischen Studien in der Indikation Hämophilie A und wird von der EMA in ihrer Guideline zu klinischen Studien in der Hämophilie A als Maß für klinische Effektivität verlangt (2).

Operationalisierung

Der Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe wurde aus Angaben der Patienten in den Patiententagebüchern erhoben. Es wird die Anzahl der Injektionen und der Faktorverbrauch in I.E./kg Körpergewicht (KG) pro Jahr pro Patient dargestellt. Als prophylaktische Injektionen galten Injektionen, die ausschließlich dem Zwecke der Blutungsvorbeugung dienten. Injektionen, die während der Prophylaxe-Behandlung zur Therapie von Blutungsepisoden, im Rahmen von Operationen, als zusätzliche Prävention vor

Aktivitäten oder als zusätzliche Behandlung eingesetzt wurden, wurden als Gesamtverbrauch zusammengefasst. Die Operationalisierung des Faktorverbrauchs war in beiden Studien identisch.

Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})

Als pharmakokinetische Parameter werden im Dossier die Faktor VIII-Aktivität und die Fläche unter der Kurve (Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration, AUC_{0-t}) dargestellt. Die Faktor VIII-Aktivität stellt einen zentralen Wert für die Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten dar und die AUC_{0-t} ist ein signifikanter Parameter für das Maß der Bioverfügbarkeit eines Faktor VIII-Präparates im Körper. Beide Werte sind in der Hämophilie A nicht nur als einfache PK-Parameter zu bewerten, da der Faktor VIII-Mangel ursächlich für die Erkrankung ist und durch die Substitutionstherapie mit Faktor VIII der Faktor VIII-Spiegel erhöht wird.

Patientenrelevanz

Der Blutgerinnungsfaktor VIII spielt in der Hämophilie A eine essentielle Rolle. Ein Mangel dieses Faktors ist die Ursache der Erkrankung und äußert sich durch eine erniedrigte Aktivität im Blutplasma. Die Restaktivität korreliert dabei eng mit der Krankheitsschwere. Je geringer die Restaktivität ist, desto schwerer ist der Krankheitsverlauf. Ein niedriger Faktor VIII-Spiegel wird mit einem erhöhten Blutungsaufkommen assoziiert (3, 7, 9) und ist somit relevant für den an der Hämophilie A leidenden Patienten.

Neben der Bedeutung für die Ätiologie der Hämophilie A ist der Faktor VIII ein zentrales Element der seit Jahrzehnten angewandten Substitutionstherapie, deren Ziel es ist, den fehlenden Faktor VIII zu ersetzen. Demnach ist die Aktivität von Faktor VIII eine wichtige Größe, um die Wirksamkeit von neuen Faktor VIII-Präparaten zu überprüfen und wird auch in der Praxis regelhaft zur Therapiesteuerung eingesetzt (3). Neben der Fähigkeit auftretende Blutungen stillen zu können ist es besonders wichtig, wie lange der verabreichte Faktor VIII im Körper verfügbar ist und seine hämostatische Wirkung aufrechterhalten kann. Davon hängt ab, wie lange für den Hämophilie A-Erkrankten ein Schutz vor spontanen Blutungen besteht und wie häufig der Faktor VIII injiziert werden muss, um eine dauerhafte und ausreichende hämostatische Wirkung zu erreichen. Ein verringerter Faktor VIII-Spiegel (< 1 %) wird mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (9) und sollte demnach konstant > 1 % gehalten werden. Eine Faktor VIII-Spiegel > 1 % ist bereits ausreichend, um eine Blutgerinnung zu erreichen (7). Die mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden bzw. 24 und 48 Stunden gibt Auskunft darüber, wie lange der Talspiegel über 1 % liegt und wie lange demnach der verabreichte Faktor wirksam ist und ein Schutz vor spontanen Blutungen besteht.

Die AUC_{0-t} errechnet sich aus der Faktor VIII-Aktivität über die Zeit und ist ein Maß für die Bioverfügbarkeit eines Faktor VIII-Präparates. Sie zeigt die Wirkdauer vom Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des Aktivitätsspiegels bis zum Metabolisieren/Ausscheiden eines Faktor VIII-Präparates im Blutplasma an. Demnach kann über die AUC_{0-t} eine Aussage über die hämostatische Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates getroffen werden. Eine höhere

AUC_{0-t} lässt entweder auf eine höhere Halbwertszeit oder auf eine höhere mittlere Faktor VIII-Aktivität (oder beides) schließen. Jede dieser Alternativen bedeutet, dass Tal Spiegel $< 1\%$ seltener oder später erreicht werden und somit der Schutz des Patienten vor Blutungen erhöht ist. Werden Tal Spiegel von 1% später erreicht und sind die bei normalen Injektionsintervallen erreichten Tal Spiegel höher als 1% , fallen geringe Versäumnisse hinsichtlich der Therapieadhärenz schwächer ins Gewicht.

Entsprechend der genannten Aspekte stellen sowohl die Faktor VIII-Aktivität als auch die AUC_{0-t} wichtige Surrogatparameter für die Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates dar und werden ebenfalls als solche von der EMA anerkannt (2).

Validierung

Die Faktor VIII-Aktivität und die daraus kalkulierbaren pharmakokinetischen Parameter spiegeln die Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten wider und sind ein wichtiger Bestandteil aller klinischen Studien in der Indikation Hämophilie A. Sie sind ebenfalls Teil der im Zulassungsprozess von der EMA geforderten Analysen und werden regelhaft bestimmt. Sie können daher als validiert angesehen werden.

Die EMA erkennt verschiedene pharmakokinetische Parameter als die wichtigsten Surrogatendpunkte (Efficacy Marker) für die Wirksamkeit neuer Faktor VIII-Präparate an. Dazu gehört neben der Incremental Recovery (IR), der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) oder der Clearance (CL) auch die AUC (2). Alle genannten Parameter basieren auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität im Blutplasma, was die zentrale Rolle dieses Faktors nochmals hervorhebt.

Operationalisierung

Eine umfassende Analyse der Pharmakokinetik der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 wurde basierend auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität im Blutplasma durchgeführt und beinhaltete die Erhebung verschiedener PK-Parameter. Da im Dossier nur die Faktor VIII-Aktivität und die AUC_{0-t} dargestellt werden, wird im weiteren Verlauf nicht auf die anderen Parameter eingegangen.

Die Studie CSL627_1001 bestand aus drei verschiedenen Studienabschnitten. Umfassende PK-Analysen wurden jeweils in Teil 1 und 3 durchgeführt. Im ersten Teil gab es zusätzlich einen Cross-over mit Octocog alfa (Advate). Zuerst wurde Octocog alfa (Advate) in einer Einzeldosis verabreicht (50 I.E./kg KG). Anschließend wurde nach einer viertägigen Auswaschperiode Lonoctocog alfa in der gleichen Dosis administriert. Um die Faktor VIII-Aktivität zu bestimmen, erfolgten für beide Gaben Blutentnahmen vor der jeweiligen Einzeldosis und 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 32, 48 und 72 Stunden nach der Einzeldosis. In Teil 3 wurde nur Lonoctocog alfa verabreicht und die Faktor VIII-Aktivität vor der ersten Dosis und 10 - 15 Minuten, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32, 48, 72 und 96 Stunden nach der ersten Dosis gemessen.

In der Studie CSL627_3002 wurde am ersten Tag eine umfassende PK-Analyse nach einer Einzeldosis von Lonoctocog alfa (50 I.E./kg KG) durchgeführt und die Blutproben

unmittelbar vor der ersten Dosis und 1, 5, 10, 24 und 48 Stunden nach der ersten Dosis entnommen. Die tatsächliche Entnahmezeit wurde dokumentiert.

Die Faktor VIII-Aktivität im Blutplasma (I.E./dl) wurde für jeden Patienten individuell in einem Zentrallabor mit zwei verschiedenen Assays, die beide validiert sind, quantifiziert. Der ChS Assay basiert auf der Bildung von Faktor Xa im Verhältnis zur Menge des aktiven Faktor VIII. Das ChS Substrat wird durch den Faktor Xa hydrolysiert, wodurch eine chromophore Gruppe freigesetzt wird. Um die Aktivität von Faktor VIII zu bestimmen, wird die Absorption bei 405 nm gemessen. Dagegen misst der One Stage Clotting (OS) Assay die aktive partielle Thromboplastinzeit, die in einem Faktor VIII-defizienten Plasma verlängert ist. Für beide Assays wurde der Behring Coagulation System XP (BCS XP) Analyzer herangezogen. Basierend auf den verwendeten Analysemethoden gibt es zwischen den beiden Assays bzgl. des Wertes der Faktor VIII-Aktivität Abweichungen. Der Faktor VIII-Spiegel, welcher mit dem OS Assay gemessen wurde, ist ca. 45 % niedriger als der Spiegel, der mit dem ChS Assay gemessen wurde. Diese Unterschiede spiegeln sich konsistent in allen PK-Parametern wider.

Um die Wirksamkeit von Lonoctocog alfa zu demonstrieren, wird der aussagekräftige ChS Assay als primäre Methode für die Analyse der Faktor VIII-Aktivität und der PK-Parameter, einschließlich der AUC_{0-t} , verwendet. Aus diesem Grund werden im Dossier nur die Ergebnisse des ChS Assay dargestellt.

Die AUC_{0-t} wurde basierend auf der Messung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma erhoben und unter der Verwendung einer kombinierten linearen und logarithmischen Trapezregel berechnet. Sie wird angegeben in I.E.*h/dl.

Im Dossier werden die initialen PK-Daten zur Faktor VIII-Aktivität und AUC_{0-t} von allen Patienten der PK-Population gepoolt dargelegt und mit Hilfe von deskriptiver Statistik beschrieben. Die PK-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis (50 I.E./kg KG) erhalten haben und von denen eine ausreichende Anzahl an analysierbaren PK-Proben vorhanden war, um ein PK-Profil zu erstellen.

Für die Studie CSL627_1001 wird die Faktor VIII-Aktivität als mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden dargestellt. Für die Zeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden werden die Ergebnisse für Teil 1 und 3 kombiniert dargestellt. Für den Zeitpunkt 96 Stunden wurde die Faktor VIII-Aktivität nur in Teil 3 bestimmt. Entsprechend werden diese Ergebnisse nur für den dritten Teil dargelegt. Für die Studie CSL627_3002 wird die Faktor VIII-Aktivität als mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24 und 48 Stunden dargestellt. Zu späteren Zeitpunkten wurden keine weiteren Messungen vorgenommen.

Die AUC_{0-t} wird für die Studie CSL627_1001 von Lonoctocog alfa im Vergleich zu Advate dargestellt. Diese Ergebnisse wurden im ersten Studienabschnitt generiert. Für die Studie CSL627_3002 wird nur die AUC_{0-t} von Lonoctocog alfa, die während der initialen PK-Phase bestimmt wurde, dargelegt.

Die Faktor VIII-Aktivität sowie alle PK-Parameter, einschließlich der AUC_{0-t} , wurden korrigiert und nicht korrigiert zur Baseline bestimmt. Zur Baseline korrigiert bedeutet, dass die Faktor VIII-Aktivität, die vor der ersten Dosis gemessen wurde, von den anschließenden Aktivitätsmessungen zu jedem Zeitpunkt nach der ersten Dosis abgezogen wurde. Aufgrund dessen, dass Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die vor Studienbeginn bereits mit einem anderen Präparat behandelt wurden, könnte, trotz der viertägigen Auswaschphase, eine Restaktivität des zuvor verabreichten Präparates bestehen. Dadurch kann es zu einer höheren Aktivität als erwartet kommen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse der PK-Analyse führen könnte (Überkorrektur). Aus diesem Grund werden im Dossier nur die Ergebnisse ohne Korrektur der Faktor VIII-Aktivität zur Baseline dargestellt.

Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie

Um die Wirksamkeit von Lonoctocog alfa bei chirurgischen Eingriffen zu beurteilen, wurde der Endpunkt klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie erhoben. Diese Bewertung erfolgte nur in der Studie CSL627_1001. In der Studie CSL627_3002 war die Behandlung mit Lonoctocog alfa während Operationen untersagt und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine größere Operation nicht vermieden werden konnte.

Die operative Phase startete mit der ersten Gabe von Lonoctocog alfa in Vorbereitung auf die Operation und endete mit der letzten Studienvisite der chirurgischen Substudie nach der Operation. Das Dosierungsregime von Lonoctocog alfa während einer Operation wurde individuell, basierend auf der Art der Operation und dem klinischen Status des Patienten, angepasst. Für die Kalkulation wurden die PK-Daten des Patienten herangezogen, um einen Faktor VIII-Spiegel gemäß den WFH-Richtlinien vor, während und nach der Operation zu erreichen bzw. zu halten (6).

Während der peri-operativen Phase wurde der Patient getrennt von der Efficacy-Population ausgewertet. Nach der Operation nahm der Patient so schnell wie möglich sein Behandlungs- und Dosierungsregime wieder auf. Dies erfolgte für gewöhnlich nach 10 - 14 Tagen.

Patientenrelevanz

Für Patienten mit Hämophilie A können chirurgische Eingriffe aufgrund der erhöhten Blutungsneigung bei einer nicht adäquaten Faktor VIII-Behandlung lebensgefährlich sein. Die Patienten sollten während einer Operation engmaschig kontrolliert werden (4, 6, 16). Je nach Schweregrad der Hämophilie A und Ausdehnung der Operation (Größe und Dauer) ist das Blutungsrisiko größer und es sind erhöhte Mengen an Faktor VIII notwendig (3, 16). Während der gesamten Operation ist es wichtig durch die Verabreichung von Faktor VIII eine ausreichende Hämostase aufrechtzuerhalten und ein erhöhtes Blutungsaufkommen zu vermeiden.

Der Endpunkt klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie gibt wieder, wie gut die Hämostase eines Patienten mit einer erhöhten Blutungsneigung während eines chirurgischen Eingriffs ist. Eine ausreichende Blutgerinnung während der Operation verringert den Blutverlust und vermeidet zusätzliche

Therapiemaßnahmen. Das Risiko zu verbluten oder durch die Blutungen weitere Schäden zu erleiden kann gesenkt und mögliche Folgeschäden verhindert werden. Alle diese Aspekte fließen in die Bewertung des Prüfarztes mit ein und sind somit Teil der Erhebung. Daher kann dieser Endpunkt als patientenrelevant angesehen werden.

Validierung

Die Bewertung der Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates bei einem chirurgischen Eingriff durch den Prüfarzt ist Teil der im Zulassungsprozess von der EMA geforderten Analysen. Die Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie wie hier beschrieben entspricht den von der EMA festgelegten Richtlinien (2) und der Richtlinie der WFH (6). Die Bewertung ist allgemein anerkannt und wird in Studien in der Indikation Hämophilie A für Operationen regelhaft eingesetzt.

Operationalisierung

Die Bewertung der Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit Lonoctocog alfa während einer Operation erfolgte anhand einer Vierpunkteskala und bezog die Qualität der Blutgerinnung, den Blutverlust und die Notwendigkeit anderer Therapiemaßnahmen mit ein (Tabelle 4-7). Die Skala diente der Beurteilung von größeren Operationen. Eine größere Operation war definiert als chirurgischer Eingriff, der eine Narkose (allgemein, spinal, epidural oder lokal) oder Atmungsunterstützung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf orthopädische oder kardiale Operationen) erforderte.

Tabelle 4-7: Bewertung der Wirksamkeit von Lonoctocog alfa während eines chirurgischen Eingriffs

Exzellent	Die Hämostase unterscheidet sich klinisch nicht signifikant von der normalen (z. B. die erreichte Hämostase ist vergleichbar mit der, die während einer ähnlichen Operation eines Patienten ohne Faktor VIII-Mangel zu erwarten ist) in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen und der eingeschätzte Blutverlust während der Operation liegt nicht bei > 20 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.
Gut	Normale oder leicht abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. leichte Sickerblutungen, verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Hämostase mit einer etwas erhöhten Blutungsneigung im Vergleich zu einem Patienten ohne Faktor VIII-Mangel in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen) oder der eingeschätzte Blutverlust liegt > 20 %, aber ≤ 30 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.
Moderat	Mittelschwere abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. mittelschwere Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) mit einem geschätzten Blutverlust, der größer ist als der unter „Gut“ definierte.
Schlecht/keine Antwort	Schwerwiegende abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. schwerwiegende Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) und/oder die Notwendigkeit von weiteren hämostatischen Therapiemaßnahmen wie andere Faktor VIII-Produkte, Kryopräzipitate oder Plasma, um die Blutungen zu stillen.
z. B.: zum Beispiel	

Die Bewertung durch den Prüfarzt erfolgte unmittelbar nach der Operation und die Ergebnisse wurden im elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Für die Auswertung wird der Behandlungserfolg während der Operation, der als exzellente oder gute Bewertung der Vierpunkteskala durch den Prüfarzt definiert ist, dargelegt. Das Ergebnis der Beurteilung wird dargestellt als Anzahl und Prozentanteil der jeweiligen Bewertung der gesamten durchgeführten Operationen.

Sicherheit

Unter der Nutzendimension Sicherheit werden die Endpunkte Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), sowie das Auftreten von UE von besonderem Interesse dargelegt.

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als Ereignis, das nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation auftrat oder, das bereits vor Studienbeginn bestand und sich nach Gabe der ersten Studienmedikation verschlechterte.

Im Dossier werden folgende UE und SUE aufgeführt (CSL627_1001 und CSL627_3002):

- alle UE
- alle SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse
 - Thromboembolische Ereignisse (TEE)
 - Hypersensitivität/Anaphylaktische Reaktionen
 - Lokale Verträglichkeit
 - Hemmkörper

Patientenrelevanz

Um die Sicherheit eines Arzneimittels zu gewährleisten, wird das Auftreten unerwünschter Ereignisse detailliert erfasst. Das erlaubt die Erstellung eines Verträglichkeitsprofils eines Medikaments und ist Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels.

Das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses kann je nach Schwere und Häufigkeit eine Therapie negativ beeinflussen, zum Abbruch der Therapie führen oder die Effektivität der Behandlung vermindern. Das kann die Lebensqualität eines Patienten stark beeinträchtigen und somit auch mit einer Verringerung der Compliance einhergehen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse können lebensbedrohlich sein und sogar zum Tode des Patienten führen.

Neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen gibt es in Bezug auf die Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Konzentraten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die im vorliegenden Dossier gesondert dargestellt werden. Dazu gehören thromboembolische Ereignisse sowie Hypersensitivität oder allergische Reaktionen (z. B. Schüttelfrost, Hitzewallungen oder Hautrötungen, Brennen und Stechen an der Einstichstelle, etc.), die durch den verabreichten Faktor VIII, aber auch durch die Art der Verabreichung (intravenöse Injektion) ausgelöst werden können (5, 7). Die Ausbildung von Hemmkörpern zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Substitutionstherapie, da sie den verabreichten Faktor VIII neutralisieren und die Therapie unwirksam machen (4).

Aufgrund der direkten Wirkung von unerwünschten Ereignissen auf die Therapie und den Patienten, ist die Sicherheit eines Arzneimittels als patientenrelevant anzusehen. Außerdem ist die Reduzierung von Nebenwirkungen ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (21).

Validierung

In den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 wurde die Auswertung der unerwünschten Ereignisse gemäß internationalen Standards mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung erfasst. Die Erfassung erfolgte GCP- und ICH-konform gemäß internationalen Standards und ist daher validiert.

Für die Quantifizierung der Hemmkörper gegen den verabreichten Faktor VIII wird ein spezifischer Test herangezogen. Der Nijmegen-Bethesda-Assay ist eine standardisierte und zuverlässige Methode in der Substitutionstherapie (22, 23) und wird gemäß der Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products zur Messung des Hemmkörpertiters empfohlen (2). Um die Validität zu gewährleisten, sollte der Test in einem Zentrallabor durchgeführt und durch eine zweite Probe verifiziert werden (2). Das war auch Teil des Hemmkörpernachweises in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002.

Operationalisierung

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde nach Häufigkeit absteigend geordnet und mit Hilfe des Krankheitskonzepts System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) des MedDRA (CSL627_1001: Version 14.1; CSL627_3002: Version 16.1) eingeteilt. Alle UE und SUE wurden im eCRF festgehalten. Es wurden alle (S)UE, die bei $\geq 2\%$ der Patienten vorkamen, dargestellt und es wurden die Anzahl und der Prozentanteil an Patienten, die mindestens einmal dieses (S)UE erfahren haben, sowie die Gesamtanzahl der UE angezeigt. Zusätzlich wurde jedes (S)UE individuell nach Schweregrad (mild, mittelschwer, schwerwiegend, siehe Tabelle 4-8) durch den Prüfarzt und gemäß der Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology des Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) bewertet. Blutungen wurden als gesonderter Endpunkt dargestellt (siehe Endpunkt Annualisierte Blutungsrate) und im Tagebuch des Patienten dokumentiert, aber nicht als UE erachtet.

Tabelle 4-8: Definition der Schweregrade der unerwünschten Ereignisse

Schweregrad	Definition
Mild	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.
Moderat	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifischen Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.
Schwerwiegend	Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.
Gemäß CDISC SDTM Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology bzw.: beziehungsweise; CDISC: Clinical Data Interchange Standards Consortium; SDTM: Study Data Tabulation Model	

Die Häufigkeit und der Schweregrad der einzelnen (S)UE wurden für jeden Patienten und bei jeder Injektion evaluiert. Bei jeder Visite wurden die Patienten über jegliche (S)UE, die seit der letzten Visite aufgetreten sind, abgefragt.

Als SUE wurden UE klassifiziert, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderten, zu anhaltenden oder signifikanten Behinderungen/Beeinträchtigungen führten oder ein Geburtsdefekt sowie eine genetische Anomalie waren.

Wenn ein UE oder SUE bis nach Studienende andauerte, wurde der Patient weiterhin beobachtet bis das UE abgeklungen war oder sich stabilisiert hatte. Alle Informationen der Nachbeobachtung wurden aufgezeichnet.

TEE und Hypersensitivität bzw. anaphylaktische Reaktionen wurden gemäß der Standardised MedDRA Queries (SMQ) klassifiziert. Zusätzlich zur SMQ-Klassifizierung wurde durch eine medizinische Überprüfung der UE weitere UE identifiziert, die als Hypersensitivität bzw. TEE kategorisiert werden konnten.

Die lokale Verträglichkeit an der Einstichstelle wurde durch den Patienten während der gesamten Studie nach jeder Injektion bewertet. Bei der Studie CSL627_3002 wurde die lokale Verträglichkeit neben dem Patienten zusätzlich durch die Betreuungsperson beurteilt. Die lokale Reaktion an der Einstichstelle wurde ca. 30 Minuten nach Ende der Infusion anhand einer Fünfpunkteskala (keine (0); sehr geringfügig (1); geringfügig (2); moderat (3) und schwerwiegend (4)) durch den Patienten oder die Betreuungsperson (nur CSL627_3002) beurteilt. Das Ergebnis wurde im Patiententagebuch dokumentiert. Im Dossier werden die bewerteten Ereignisse mit prozentualem Anteil dargestellt.

Die Bildung von Hemmkörpern wurde in der Studie CSL627_1001 beim Screening und nach Studienbeginn jeden Monat in den ersten sechs Monaten und danach alle drei Monate sowie

bei der letzten Studienvisite untersucht. In der Studie CSL627_3002 wurde die Hemmkörperentwicklung beim Screening, nach 10 - 15 Expositionstagen (Exposure Days; ED) und nach 50 - 75 ED sowie bei der letzten Studienvisite gemessen. Durch den Prüfarzt konnten bei Auftreten von Anzeichen für eine Hemmkörperbildung (z. B. Ausbleiben der Faktor VIII-Wirksamkeit, häufiger auftretende Spontanblutungen oder Veränderungen der PK-Parameter) zusätzliche Tests veranlasst werden.

Die Hemmkörper wurden mit Hilfe des Nijmegen-Bethesda-Assay bestimmt. Hierfür wurden Blutproben entnommen und der Assay in einem Zentrallabor durchgeführt. Zur Verifizierung wurde eine zweite Probe entnommen und der Test wiederholt. Falls beide Tests ein unterschiedliches Ergebnis hervorbrachten, wurde der Assay wiederholt. Ein positiver Befund für Hemmkörper lag vor, wenn der Hemmkörpertiter in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter $\geq 0,6$ B.E./ml betrug. Positive Befunde wurde weiter unterteilt in niedrige und hohe Titer (≤ 5 B.E./ml bzw. ≥ 5 B.E./ml). Für die Auswertung werden die Anzahl und der Prozentanteil an Patienten mit Hemmkörpern dargestellt.

Die beschriebene Operationalisierung zur Erhebung der Sicherheit erfolgte für die Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 bis auf die erwähnten Unterschiede auf die gleiche Weise.

Auswertung der Endpunkte

Sofern nicht anders vermerkt, wurden für alle Endpunkte die Daten mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Dargestellt werden je nach Endpunkt Anteile (n (%)), Mittelwert mit Standardabweichung oder der Median mit Minimum/Maximum.

Die Auswertung erfolgte für die Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 auf Basis des jeweiligen Statistischen Analyseplans (SAP). Für die Studie CSL627_1001 erfolgt die Darstellung für die Morbiditäts-Endpunkte getrennt nach Behandlungsregime (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe) und wo sinnvoll auch für die gesamte Efficacy-Population. In der Studie CSL627_3002 werden nur die Ergebnisse des Prophylaxe-Arms der Studie beschrieben, da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist (3). Weiterhin waren aufgrund der Gruppengröße von drei Patienten in der Bedarfsbehandlung diese Daten nicht repräsentativ. Sicherheitsendpunkte werden anhand der Safety-Population ausgewertet. Für die Analysen der PK-Parameter AUC_{0-t} und der chirurgischen Substudie wurden die Daten für die jeweilige Population (PK-Population bzw. Surgical-Population) ausgewertet.

Analysesets

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (CSL627_1001: Octocog alfa oder Lonoctocog alfa; CSL627_3002: Lonoctocog alfa). Die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit erfolgt im Dossier anhand der Safety-Population.

PK-Population

Die formale PK-Population umfasst die Patienten, die an der PK-Erhebung teilgenommen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation Lonococog alfa (50 I.E./kg) erhalten haben. Die Patienten benötigten außerdem eine ausreichende Anzahl an analysierbaren PK-Proben, um ein PK-Profil für die Evaluation zu erstellen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Phase der Probenentnahme mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt wurden, um eine Blutung zu stillen. Eine erneute Teilnahme war nur dann möglich, wenn nach der Verabreichung des Präparates zur Blutungsstillung eine anschließende Auswaschperiode von wenigstens vier Tagen folgte, die Erhebung der PK-Daten neu gestartet und erfolgreich beendet wurde. Außerdem wurden Patienten mit größeren Protokollabweichungen von der PK-Population ausgeschlossen. Es wurde angenommen, dass die PK-Daten dieser Patienten die Pharmakokinetik der Studienmedikation, wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung, beeinträchtigen würden.

Efficacy-Population

Die Efficacy-Population umfasst die Patienten, die im Wirksamkeitsteil der Studie teilgenommen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation Lonococog alfa erhalten haben. Patienten, die in die chirurgische Substudie der Studie CSL627_1001 eingeschlossen wurden, wurden bzgl. der Wirksamkeit während der Operation gesondert ausgewertet (siehe Surgical-Population). In der Studie CSL627_3002 wurde ein Patient aus der Efficacy-Population ausgeschlossen, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde. Die Darstellung der Ergebnisse zur Morbidität erfolgt im Dossier anhand der Efficacy-Population.

Per Protocol-Population

Die Per Protocol (PP)-Population umfasst die Patienten, die in der Efficacy-Population eingeschlossen wurden und die Studie ohne größere Protokollabweichungen, die die Bewertung des primären Endpunktes beeinflussen würden, beendet haben. Die Abweichung der Patienten von dem verschriebenen Dosierungsregime durften nicht $< 80\%$ und $> 120\%$ sein. Die tatsächliche Dosis musste innerhalb $\pm 10\%$ der verschriebenen Dosis liegen. Die PP-Population wird im Dossier nicht berichtet. Für den Endpunkt ABR der Studie CSL627_1001 wurden Patienten in der Subgruppenanalyse nach Adhärenz, die nicht adhären waren, nicht in der Per Protocol-Population dargestellt.

Surgical-Population (CSL627_1001)

Die Surgical-Population umfasst die Patienten, die in die chirurgische Substudie eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation Lonococog alfa während der Substudie erhalten haben.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es konnte keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt werden, da sich die dargestellten Studien bezüglich der Studienpopulation (CSL627_1001 Patienten ≥ 12 Jahre und CSL627_3002 Patienten < 12 Jahre) zu stark unterschieden.

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.

Sensitivitätsanalysen sollen neben der Robustheit der Ergebnisse auch die Möglichkeit überprüfen, ob methodische Faktoren einen Einfluss auf die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen haben.

Für den Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit wurden a priori die folgenden Sensitivitätsanalysen definiert und durchgeführt:

1. fehlende Angaben durch den Prüfarzt wurden aus der Gesamtheit der behandelten Blutungsepisoden ausgeschlossen
2. fehlende Angaben durch den Prüfarzt wurden als Erfolg gewertet

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.

Eine Durchführung von Interaktions- und Homogenitätstests wurde nicht durchgeführt, da es sich bei den dargestellten Studien um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht erfolgte nicht, da die Studienteilnehmer der beiden Studien nur männlichen Geschlechts waren. Ebenfalls ist eine Analyse nach Krankheitschwere nicht möglich, da nur Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Studien eingeschlossen wurden. Eine Subgruppenanalyse für die Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie wurde nicht durchgeführt, da nur 13 Patienten in der Surgical-Population eingeschlossen waren.

Die hier dargestellten deskriptiven Subgruppendaten sind nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes geeignet. Aus Gründen der Transparenz werden die deskriptiven Subgruppendaten für folgende vom G-BA geforderten und a priori definierten Subgruppen für die beschriebenen Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-9: Subgruppenanalysen der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002

Merkmal	Subgruppen	Endpunkte
CSL627_1001		
Alter	12 bis < 18 Jahre vs. \geq 18 bis \leq 65 Jahre	alle Endpunkte ^a
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)	Europa vs. USA vs. Japan vs. Rest der Welt	alle Endpunkte ^a
Prophylaxeregime	20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag vs. 20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche vs. 20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche	Annualisierte Blutungsraten
CSL627_3002		
Alter	0 bis < 6 Jahre vs. \geq 6 bis < 12 Jahre	alle Endpunkte
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)	Europa vs. USA vs. Japan vs. Rest der Welt	alle Endpunkte
BMI	< 30 kg/m ² vs. \geq 30 kg/m ²	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC
Abstammung	hellhäutig vs. dunkelhäutig vs. asiatisch vs. andere	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC
<p>a: Hiervon ausgenommen ist der Endpunkt Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie, da nur 13 Patienten Teil der chirurgischen Substudie waren. BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; SOC: System Organ Class; USA: United States of America; vs.: versus</p>		

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 möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.*

Da es sich bei den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um nicht vergleichende Studien handelt, ist die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs (beispielsweise nach Bucher) auf Basis eines Brückenkomparators nicht möglich.

Da nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) laut Verfahrensordnung keine valide Analysemethode darstellen, wurden diese ebenfalls nicht durchgeführt.

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 4-10: 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
Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden.
RCT: randomisierte kontrollierte 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.

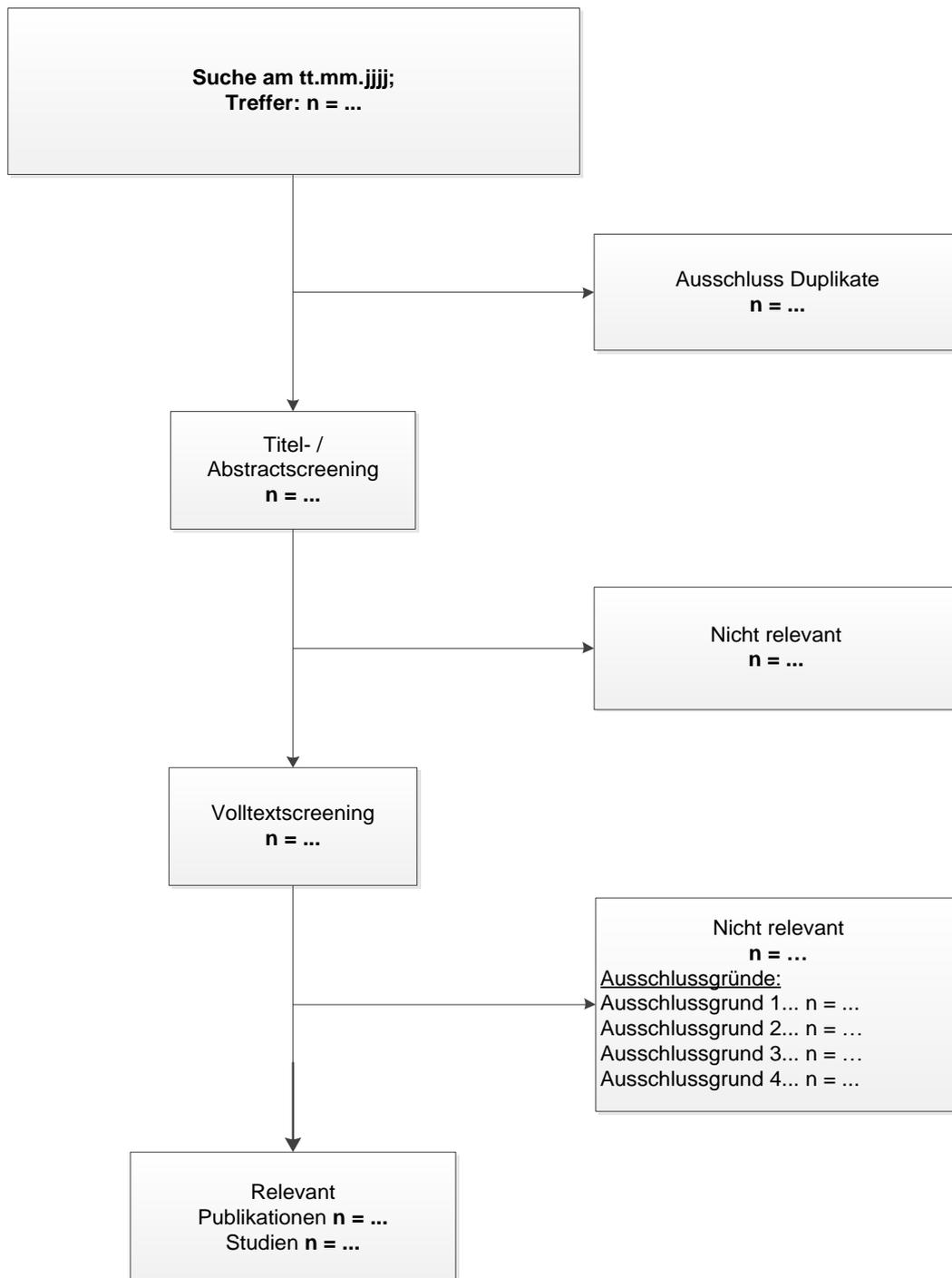


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

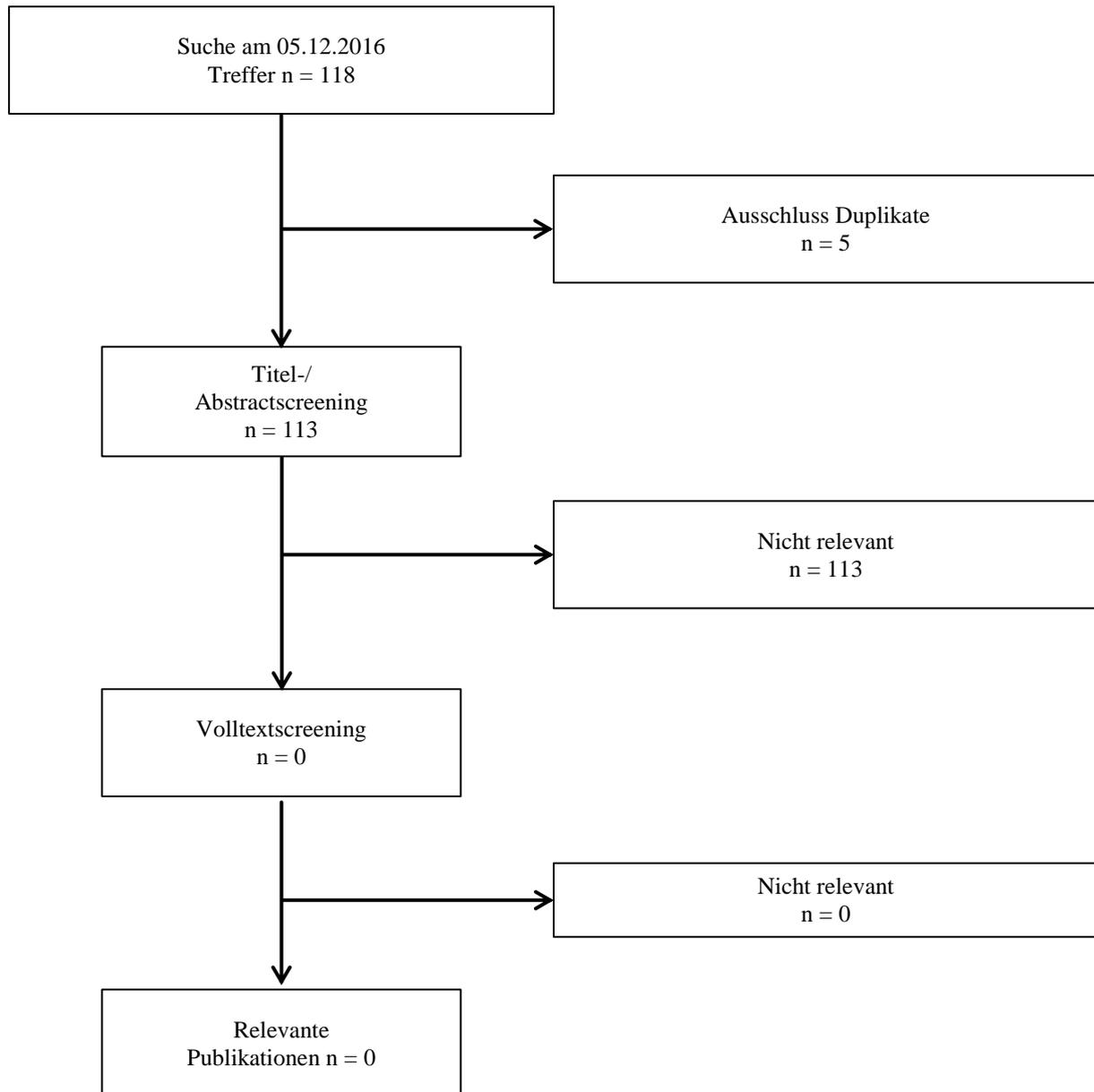


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 05.12.2016 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Insgesamt wurden 118 Treffer erzielt. Hiervon wurden fünf als Duplikat identifiziert. Die verbleibenden 113 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-3, Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Auf Titel- und Abstract-Ebene konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden.

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 4-10) 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 4-12: 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
nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studienregistersuche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Information: 29.11.2016

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 4-13: 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]
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.						

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurden.

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 4-14: 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
nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: 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
nicht zutreffend			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-17: 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>
nicht zutreffend							

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 4-18: 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
nicht zutreffend					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend

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 4-20: 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>
nicht zutreffend						

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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend	

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 4-3: 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 4-22: 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
nicht zutreffend					

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 4-23: 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>		•	•	•

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend

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 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>
	nicht zutreffend					

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 für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	nicht zutreffend

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 4-27: 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>
nicht zutreffend						

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend

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 4-29: 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>
	nicht zutreffend			

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 4-30: 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
CSL627_1001 (NCT01486927)	ja	ja	abgeschlossen	50 ED (bis zu 2 Jahre)	<u>Teil 1:</u> Lonoctocog alfa (AFSTYLA), Octocog alfa (Advate) <u>Teil 2</u> Lonoctocog alfa <u>Teil 3</u> Lonoctocog alfa <u>chirurgische Substudie:</u> Lonoctocog alfa
CSL627_3002 (NCT02093897)	ja	ja	abgeschlossen	50 ED (ca. 6 Monate bei Prophylaxe, bis zu 2 Jahre bei Bedarfsbehandlung)	Lonoctocog alfa (AFSTYLA)
CSL627_3001 (NCT02172950)	nein	ja	laufend	100 ED (bis zu 3 Jahre)	Lonoctocog alfa (AFSTYLA)

ca.: circa; ED: Exposure Days

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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.

Stand der Information: 02.12.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CSL627_3001 (NCT02172950)	laufende Studie (geschätztes Studienende: 08/2021)

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.

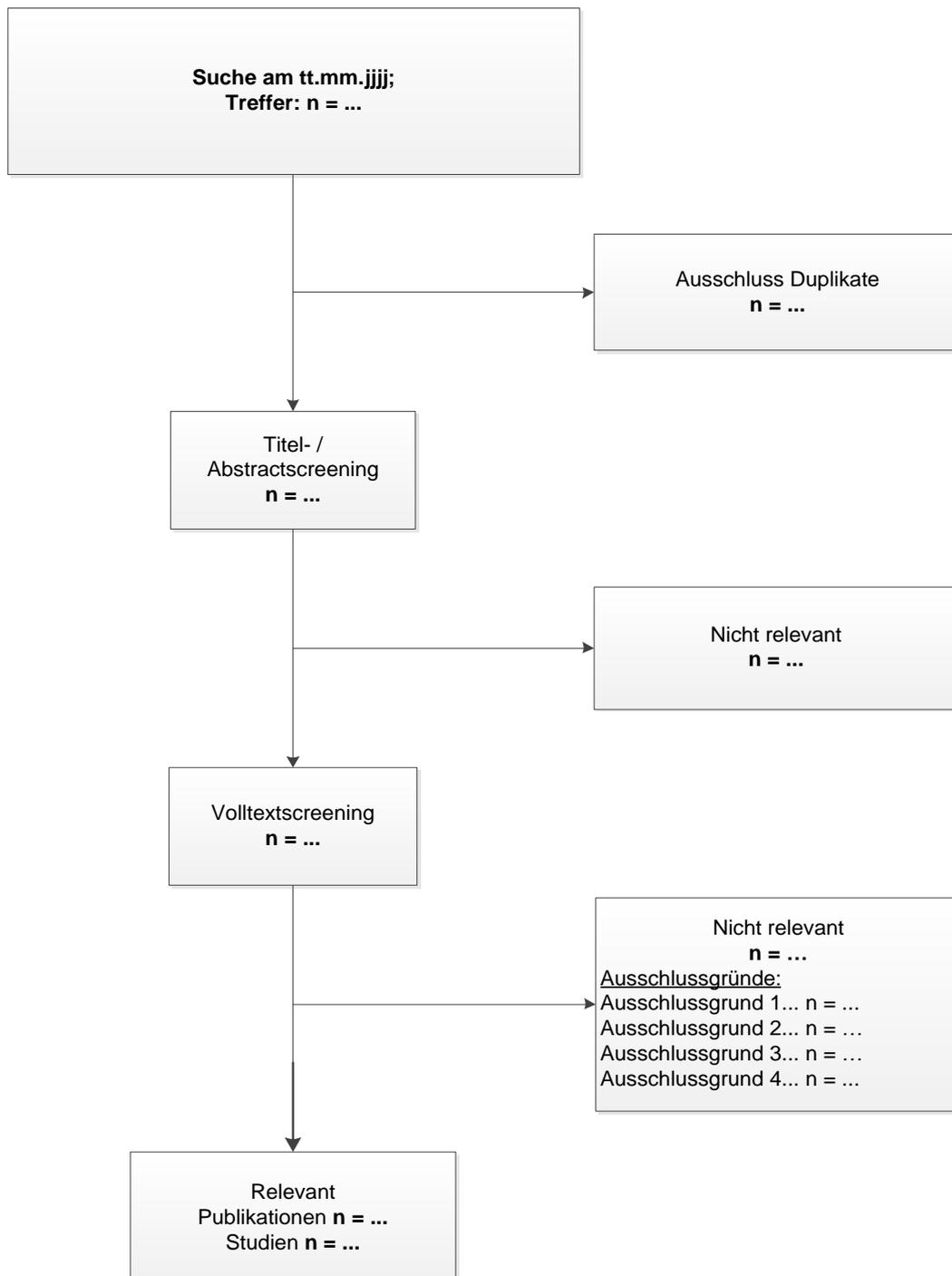


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

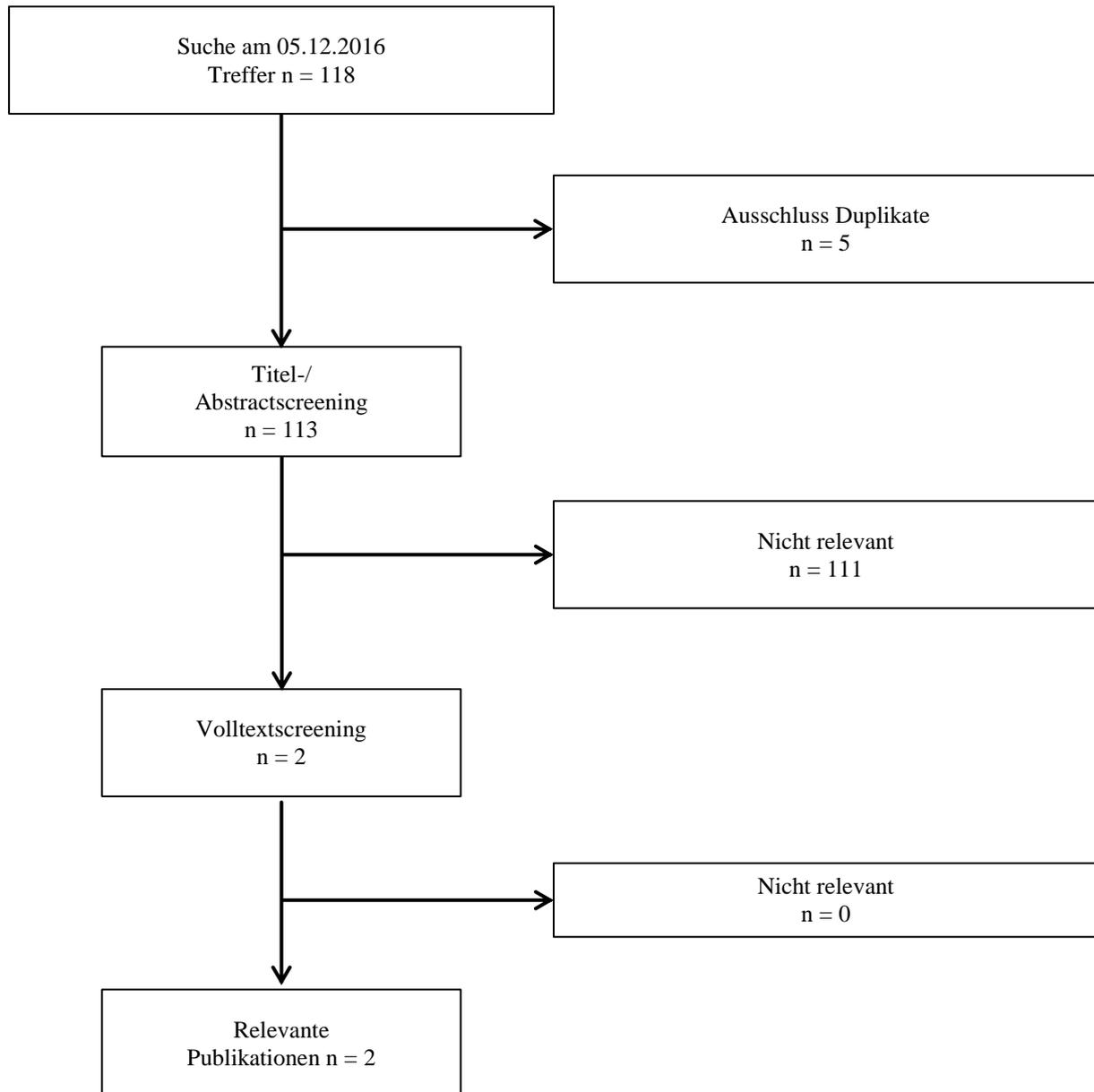


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 05.12.2016 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Insgesamt wurden 118 Treffer erzielt. Hiervon wurden fünf als Duplikat identifiziert. Die verbleibenden 113 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-4, Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Bereits auf Titel und Abstract-Ebene konnten 111 Publikationen ausgeschlossen werden. Zwei Publikationen wurde nach Sichtung des Volltexts eingeschlossen (Mahlangu et al., 2016 (24); Klamroth et al., 2016(25)).

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 4-30) 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 4-32: 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)
CSL627_1001	clinicaltrials.gov (NCT01486927) (26) clinicaltrialsregister.eu (2011-002393-23) (27) ICTRP (EUCTR2011-002393-23-DE) (28) PharmNet.Bund (2011-002393-23) (29)	ja	ja	abgeschlossen
CSL627_3002 ^b	clinicaltrials.gov (NCT02093897) (30) clinicaltrialsregister.eu (2012-001336-65) (31) ICTRP (EUCTR2012-001336-65-HU) (32) PharmNet.Bund (2012-001336-65) (33)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Registereintrag ohne Ergebnisse. Da es sich um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers handelt, die im Dossier dargestellt wird und von der Studienberichte vorliegen, wird diese Studie hier dennoch aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.

Stand der Information: 29.11.2016

4.3.2.3.1.4 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 4-33: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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])
CSL627_1001	ja	ja	nein	ja (10)	clinicaltrials.gov (NCT01486927) (26) clinicaltrialsregister.eu (2011-002393-23) (27) ICTRP (EUCTR2011-002393-23-DE) (28) PharmNet.Bund (2011-002393-23) (29)	ja (24, 25)
CSL627_3002	ja	ja	nein	ja (11)	clinicaltrials.gov (NCT02093897) (30) clinicaltrialsregister.eu (2012-001336-65) (31) ICTRP (EUCTR2012-001336-65-HU) (32) PharmNet.Bund (2012-001336-65) (33)	nein

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.

z. B.: zum Beispiel

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.

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen 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
CSL627_1001	nicht randomisiert, Open Label, Cross- Over	erwachsene männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII- Restaktivität < 1%)	<p>Teil 1 (<u>Untersuchung von PK</u>): einfache Dosis von Octocog alfa (Advate), gefolgt von einer einfachen Dosis Lonococog alfa nach viertägiger Auswaschphase (N = 27)</p> <p>Teil 2 (<u>Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit</u>): Arm 1: prophylaktische Behandlung (N = 14) Arm 2: Bedarfsbehandlung (N = 12)</p> <p>Teil 3 (<u>Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit, wiederholt PK</u>):</p>	<p>Screening < 28 Tage</p> <p>Teil 1 Einzeldosen Octocog alfa (Advate) bzw. Lonococog alfa, gefolgt von jeweils 72 h PK-Auswertung (Auswaschphase: 4 Tage)</p> <p>Teil 2 und Teil 3 Fortführung der Behandlung bis zur Verfügbarkeit einer Extensionsstudie (verfügbar ab Erreichen des primären Sicherheits-Endpunktes, z. B. 50 ED bei 104 Patienten), bis zu 24 Monate</p> <p>chirurgische Substudie 1 bis 14 Tage</p>	International (Australien, Deutschland, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Malaysia, Niederlande, Österreich, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika) (02/2012 - 12/2014)	<p>Primäre Endpunkte Erfolgsrate der Behandlung aus Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit AsBR Erfolgsrate der Behandlung während chirurgischer Substudie Hemmkörper- entwicklung</p> <p>Sekundäre Endpunkte Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase Faktorverbrauch während der Routine- Prophylaxe Pharmakokinetische Parameter (u.a. Faktor VIII-Aktivität, AUC_{0-t}) ABR für alle</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
			<p>Arm 1: prophylaktische Behandlung (N = 132)</p> <p>Arm 2: Bedarfsbehandlung (N = 15)</p> <p><u>chirurgische Substudie</u> <u>(für Patienten in Teil 2 und 3):</u> prophylaktische Behandlung bei chirurgischen Eingriffen für Patienten aus Arm 1 oder 2 (Teil 2 und 3) (N = 13)</p>			<p>Blutungen, traumatische Blutungen</p> <p>Vergleich der ABR und AsBR zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung</p> <p>Vergleich der ABR und AsBR zwischen Prophylaxe und einer historischen Kontrolle mit Bedarfsbehandlung</p> <p>Vergleich der ABR und AsBR zwischen verschiedenen Prophylaxeregime</p> <p>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</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
CSL627_3002	nicht randomisiert, Open Label, nicht kontrolliert (einarmig)	pädiatrische männliche Patienten (0 - < 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII- Restaktivität < 1 %)	<p><u>PK-Phase</u> (Untersuchung von PK, optional) einfache Dosis von Lonococog alfa (N = 39)</p> <p><u>Behandlungsphase</u> (Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit) Arm 1: prophylaktische Behandlung (N = 81) Arm 2: Bedarfsbehandlung (N = 3)</p>	<p><u>Screening</u> < 28 Tage</p> <p><u>PK-Phase</u> Einzeldosis von Lonococog alfa, gefolgt von 48 h PK-Auswertung</p> <p><u>Behandlungsphase</u> Fortführung der Behandlung bis zum Erreichen von 50 ED oder bis Studienende (Erreichen von 50 ED bei 50 Patienten), danach Möglichkeit der Teilnahme an einer Extensionsstudie (unabhängig von ED), bis zu 24 Monate</p>	International (Australien, Deutschland, Frankreich, Georgien, Italien, Libanon, Malaysia, Niederlande, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweiz, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigte Staaten von Amerika) (03/2014 - 08/2015)	<p><u>Primärer Endpunkt</u> Erfolgsrate der Behandlung aus Prüfartzbewertung der hämostatischen Wirksamkeit</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> ABR für alle Blutungen (traumatisch und spontan) Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase Faktorverbrauch Pharmakokinetische Parameter (u.a. Faktor VIII-Aktivität, AUC_{0-t}) Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Hemmkörper- entwicklung</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>		
<p>ABR: annualisierte Blutungsrate; AsBR: annualisierte Spontanblutungsrate; AUC_{0-t}: Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration; bzw.: beziehungsweise; ED: Exposure Days; etc: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde(n); N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte klinische Studie; u.a.: unter anderem; z. B.: zum Beispiel</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PK	Bedarfsbehandlung	Prophylaktische Behandlung	Chirurgische Substudie
CSL627_1001	<ul style="list-style-type: none"> - 1 x 50 I.E./kg Octocog alfa (Advate) an Tag 1 gefolgt der PK-Analyse bis zu 72 h nach der Injektion - Insgesamt viertägige Auswaschphase - 1 x 50 I.E./kg Lonococog alfa der PK-Analyse bis zu 72 h nach der Injektion - Wiederholungs-PK in Teil 3: Einzeldosis Lonococog alfa 50 I.E./kg initial und nach 3 und 6 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis vergleichbar zum vor Studienbeginn verwendeten Faktor VIII - Heimselbstbehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> - 20 - 40 I.E./kg jeden zweiten Tag oder 20 - 50 I.E./kg zwei- oder dreimal wöchentlich oder in einer anderen Dosierung und Frequenz nach Entscheidung des Prüfarztes - Im Falle einer Blutungsepisode wurde eine Dosis vergleichbar zum vor Studienbeginn verwendeten Faktor VIII verabreicht Heimselbstbehandlung 	individualisierte Dosierung abhängig von der Art der Operation und klinischem Status des Patienten
CSL627_3002	<ul style="list-style-type: none"> - 1 x 50 I.E./kg an Tag 1 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosierung durch den Prüfarzt festgelegt, basierend auf früheren Dosis zur Behandlung von Blutungsepisoden, basierend auf den Empfehlungen der WFH war die minimale Dosis 15 I.E./kg - Heimselbstbehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> - 15 - 50 I.E./kg jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich oder zweimal wöchentlich oder in einer anderen Dosierung und Frequenz nach Entscheidung des Prüfarztes. - Im Falle einer Blutungsepisode wurde eine durch den Prüfarzt festgelegte Dosis verabreicht. 	nicht zutreffend
h: Stunde; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; PK: Pharmakokinetik; WFH: World Federation of Hemophilia				

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel I

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Abstammung n (%)	Ethnizität n (%)	Region n (%)
CSL627_1001^a						
Gesamt	173	31,1 (11,80)	24,3 (4,71)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 31 (17,9) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 14 (8,1) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 125 (72,3) Andere: 3 (1,7)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 12 (6,9) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 160 (92,5) Nicht berichtet: 1 (0,6) Unbekannt: 0 (0)	USA: 22 (12,7) Japan: 10 (5,8) Europa: 85 (49,1) Rest der Welt: 56 (32,4)
Bedarfsbehandlung	27	40,3 (12,40)	25,2 (4,07)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 1 (3,7) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 3 (11,1) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 23 (85,2) Andere: 0 (0)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (7,4) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 25 (92,6) Nicht berichtet: 0 (0) Unbekannt: 0 (0)	USA: 4 (14,8) Japan: 1 (3,7) Europa: 16 (59,3) Rest der Welt: 6 (22,2)
Prophylaxe	146	29,7 (10,96)	24,1 (4,82)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 30 (20,5) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 11 (7,5) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 102 (69,9) Andere: 3 (2,1)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 10 (6,8) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 135 (92,5) Nicht berichtet: 1 (0,7) Unbekannt: 0 (0)	USA: 18 (12,3) Japan: 9 (6,2) Europa: 69 (47,3) Rest der Welt: 50 (34,2)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Abstammung n (%)	Ethnizität n (%)	Region n (%)
CSL627_3002^a						
Gesamt	83	6,6 (3,12)	17,44 (3,48)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 21 (25,3) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 0 (0) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 61 (73,5) Andere: 1 (1,2)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (2,4) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 80 (96,4) Nicht berichtet: 1 (1,2) Unbekannt: 0 (0)	USA: 4 (4,8) Europa: 49 (59,0) Rest der Welt: 30 (36,1)
Bedarfsbehandlung	3	8,3 (2,31)	20,33 (7,00)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 0 (0) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 0 (0) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 3 (100,0) Andere: 0 (0)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 0 (0) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 3 (100) Nicht berichtet: 0 (0) Unbekannt: 0 (0)	USA: 0 (0) Europa: 3 (100) Rest der Welt: 0 (0)
Prophylaxe	80	6,5 (3,13)	17,33 (3,31)	Amerikanischer Ureinwohner: 0 (0) Asiatisch: 21 (26,3) Dunkelhäutig/afroamerikanisch: 0 (0) Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiiis: 0 (0) Hellhäutig: 58 (72,5) Andere: 1 (1,3)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (2,5) Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 77 (96,3) Nicht berichtet: 1 (1,3) Unbekannt: 0 (0)	USA: 4 (5,0) Europa: 46 (57,5) Rest der Welt: 30 (37,5)
a: Dargestellt werden die Patienten der Efficacy-Population. Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (Safety-Population) werden in Anhang 4-E präsentiert.						
BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung; USA: United States of America						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel II

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse ^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime ^a n (%)
CSL627_1001^b						
Gesamt	173	Große Deletion von 2 oder mehr Exonen: 0 Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (0,6) Intron 22 Inversion: 18 (10,4) Große Deletion eines oder weniger Exone: 0 Kleine Insertion oder Deletion: 2 (1,2) Nonsense-Mutation schwere Kette: 1 (0,6) Intron 1 Inversion: 1 (0,6) Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1(0,6) Missense-Mutation (andere Region): 0 Andere: 12 (6,9) Daten nicht verfügbar: 137 (79,2)	A: 42 (24,3) B: 22 (12,7) AB: 8 (4,6) 0: 33 (19,1) Daten nicht verfügbar: 68 (39,3)	Spontane Blutungsepisoden <ul style="list-style-type: none"> • n: 170 • MW (SD): 21,4 (37,10) • Median (Min; Max): 9,0 (0; 168) Traumatische Blutungsepisoden <ul style="list-style-type: none"> • n: 171 • MW (SD): 4,0 (8,18) • Median (Min; Max): 1,0 (0; 66) Blutungsepisoden unbekannter Ursache <ul style="list-style-type: none"> • n: 170 • MW (SD): 1,4 (3,77) • Median (Min; Max): 0,0 (0; 26) 	aus Plasma gewonnenes FVIII-Produkt: 83 (48,0) Rekombinantes FVIII-Produkt: 90 (52,0)	Prophylaxe Regime: 86 (49,7) Bedarfsbehandlung: 91 (52,6)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse ^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime ^a n (%)
Bedarfs- behandlung	27	Große Deletion von 2 oder mehr Exonen: 0 Nonsense-Mutation leichte Kette: 0 Intron 22 Inversion: 4 (14,8) Große Deletion eines oder weniger Exone: 0 Kleine Insertion oder Deletion: 0 Nonsense-Mutation schwere Kette: 0 Intron 1 Inversion: 0 Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 0 Missense-Mutation (andere Region): 0 Andere: 0 Daten nicht verfügbar: 23 (85,2)	A: 4 (14,8) B: 1(3,7) AB: 0 0: 6 (22,2) Daten nicht verfügbar: 16 (59,3)	Spontane Blutungsepisoden • n: 26 • MW (SD): 20,6 (21,06) • Median (Min; Max): 14,0 (0; 80) Traumatische Blutungsepisoden • n: 27 • MW (SD): 8,6 (13,61) • Median (Min; Max): 4,0 (0; 66) Blutungsepisoden unbekannter Ursache • n: 26 • MW (SD): 2,0 (6,65) • Median (Min; Max): 0,0 (0; 26)	aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 10 (37,0) Rekombinantes Faktor VIII- Produkt: 17 (63,0)	Prophylaxe Regime: 1 (3,7) Bedarfsbehandlung: 27 (100,0)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse ^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime ^a n (%)
Prophylaxe	146	<p>Große Deletion von 2 oder mehr Exonen: 0</p> <p>Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (0,7)</p> <p>Intron 22 Inversion: 14 (9,6)</p> <p>Große Deletion eines oder weniger Exone: 0</p> <p>Kleine Insertion oder Deletion: 2 (1,4)</p> <p>Nonsense-Mutation schwere Kette: 1 (0,7)</p> <p>Intron 1 Inversion: 1 (0,7)</p> <p>Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1(0,7)</p> <p>Missense-Mutation (andere Region): 0</p> <p>Andere: 12 (8,2)</p> <p>Daten nicht verfügbar: 114 (78,1)</p>	<p>A: 38 (26,0)</p> <p>B: 21 (14,4)</p> <p>AB: 8 (5,5)</p> <p>0: 27 (18,5)</p> <p>Daten nicht verfügbar: 52 (35,6)</p>	<p>Spontane Blutungsepisoden</p> <ul style="list-style-type: none"> n: 144 MW (SD): 21,5 (39,36) Median (Min; Max): 7,5 (0; 168) <p>Traumatische Blutungsepisoden</p> <ul style="list-style-type: none"> n: 144 MW (SD): 3,2 (6,42) Median (Min; Max): 0,0 (0; 38) <p>Blutungsepisoden unbekannter Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> n: 144 MW (SD): 1,3 (3,00) Median (Min; Max): 0,0 (0, 18) 	<p>aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 73 (50,0)</p> <p>Rekombinantes Faktor VIII-Produkt: 73 (50,0)</p>	<p>Prophylaxe Regime: 85 (58,2)</p> <p>Bedarfsbehandlung: 64 (43,8)</p>

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse ^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime ^a n (%)
CSL627_3002^b						
Gesamt	83	Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (1,2) Intron 22 Inversion: 13 (15,7) Große Deletion eines oder weniger Exone: 1 (1,2) Kleine Insertion oder Deletion: 3 (3,6) Intron 1 Inversion: 1 (1,2) Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1(1,2) Missense-Mutation (andere Region): 2 (2,4) Andere: 16 (19,3) Unbekannt: 4 (4,8) Nicht durchgeführt: 41 (49,4)	A: 16 (19,3) B: 21 (25,3) AB: 3 (3,6) O: 34 (39,8) Daten nicht verfügbar: 10 (12,0)	Nicht erhoben	aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 33 (39,8) Rekombinantes Faktor VIII-Produkt: 49 (59,0) unbekannt: 1 (1,2)	Prophylaxe Regime: 60 (72,3) Bedarfsbehandlung: 23 (27,7)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime^a n (%)
Bedarfs- behandlung	3	Nonsense-Mutation leichte Kette: 0 Intron 22 Inversion: 0 Große Deletion eines oder weniger Exone: 0 Kleine Insertion oder Deletion: 0 Intron 1 Inversion: 0 Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 0 Missense-Mutation (andere Region): 0 Andere: 0 Unbekannt: 0 Nicht durchgeführt: 3 (100,0)	A: 1 (33,3) B: 0 AB: 0 0: 2 (66,7) Daten nicht verfügbar: 0	Nicht erhoben	aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 3 (100,0) Rekombinantes Faktor VIII- Produkt: 0 unbekannt: 0	Prophylaxe Regime: 0 Bedarfsbehandlung: 3 (100,0)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutgruppe n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten n MW (SD) Median (Min; Max)	Faktor VIII- Behandlungsgeschichte: Produktklasse ^a n (%)	Faktor VIII Behandlungsgeschichte: Regime ^a n (%)
Prophylaxe	80	Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (1,3) Intron 22 Inversion: 13 (16,3) Große Deletion eines oder weniger Exone: 1 (1,3) Kleine Insertion oder Deletion: 3 (3,8) Intron 1 Inversion: 1 (1,3) Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1(1,3) Missense-Mutation (andere Region): 2 (2,5) Andere: 16 (20,0) Unbekannt: 4 (5,0) Nicht durchgeführt: 38 (47,5)	A: 15 (18,8) B: 21 (26,3) AB: 3 (3,8) O: 31 (38,8) Daten nicht verfügbar: 10 (12,5)	Nicht erhoben	aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 30 (37,5) Rekombinantes Faktor VIII-Produkt: 49 (61,3) unbekannt: 1 (1,3)	Prophylaxe Regime: 60 (75,0) Bedarfsbehandlung: 20 (25,0)

a: Die Patienten konnten mehrere Modalitäten angeben.

b: Dargestellt werden die Patienten der Efficacy-Population. Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (Safety-Population) werden in Anhang 4-E präsentiert.

Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung

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.

CSL627_1001

Bei der Studie CSL627_1001 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmige), multizentrische, Open Label Studie der Phase I/III. Die Studie bestand aus drei Teilen: einem PK-Teil (Teil 1), einer Fortführung des Teil 1 als Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie (Teil 2) und einem Sicherheits-, Wirksamkeits- und PK-Wiederholungsteil (Teil 3). Teil 2 und 3 beinhalteten eine chirurgische Substudie. Ziel der Studie war es die Wirksamkeit in der Verhinderung und Behandlung von Blutungsepisoden (in der Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und bei Operationen) zu zeigen sowie ein Sicherheits- und PK-Profil von Lonoctocog alfa zu erstellen und die Rate der Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Es konnten männliche Patienten eingeschlossen werden, die an schwerer Hämophilie A erkrankt waren (Faktor VIII-Restaktivität < 1%) und zwischen 18 und 65 Jahre für Teil 1/2 bzw. 12 bis 65 Jahre für Teil 3 alt waren. Die Patienten mussten mehr als 150 Tage mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt worden sein (Exposure Days, ED). Patienten mit Hemmkörpern in der Vorgeschichte oder einer Familiengeschichte von Inhibitoren waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, ebenso wie beispielsweise Patienten, die eine andere Blutgerinnungsstörung als Hämophilie A hatten oder Lonoctocog alfa, ein anderes Prüfpräparat oder ein Kryopräzipitat, Vollblut oder Plasma innerhalb von 30 Tagen vor Verabreichung von Lonoctocog alfa erhalten haben.

Es wurden 175 Patienten eingeschlossen von denen 174 Lonoctocog alfa erhielten (27 Patienten in Teil 1, von denen 26 in Teil 2 weiter behandelt wurden; 148 weitere Patienten wurden in Teil 3 eingeschlossen). Es wurden 13 Patienten in die chirurgische Substudie eingeschlossen.

In Teil 1 erhielten die Patienten eine einzelne Dosis Octocog alfa (Advate) und nach einer viertägigen Auswaschphase eine einzelne Dosis Lonoctocog alfa (jeweils 50 I.E./kg). Es erfolgte eine Interimsanalyse der PK- und Sicherheitsdaten nach Beendigung der letzten Probennahme des letzten auszuwertenden Patienten. Die PK-Daten des Teil 1 bestätigten, dass die Dosierung und Behandlungspläne für Teil 3 der Studie, basierend auf der Richtlinie der WFH, angemessen waren.

In Teil 2 der Studie wurde die Dosierung aus Teil 1 fortgesetzt, wobei die ersten fünf Patienten eine Bedarfsbehandlung erhielten und alle weiteren Patienten einem prophylaktischen oder episodischen Behandlungsregime zugeordnet wurden, basierend auf Patientenpräferenz und Prüfarztentscheidung.

Teil 3 der Studie schloss Patienten von 12 bis 65 Jahren ein, und damit auch jüngere Patienten als Teil 1 und 2. Dieser Teil der Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonoctocog alfa. Er enthielt einen Wiederholungs-PK-Teil mit mindestens 13 Patienten. Alle Patienten der japanischen Studienzentren wurden in diese Untersuchungen eingeschlossen.

Die Patienten erhielten die Behandlung nach prophylaktischem oder episodischem Behandlungsregime für mindestens 50 ED. Das Regime wurde nach Ermessen des Prüfarztes und Patientenpräferenz ausgewählt. Die Dosierung konnte nach Ermessen des Prüfarztes frei angepasst werden, wodurch die Studiensituation nah an der Behandlungsrealität liegt. Es war kein Wechsel zwischen Prophylaxe- und Bedarfsbehandlungsarm erlaubt. Die Studie endete, wenn mindestens 104 Patienten 50 ED erreicht hatten.

Teilnehmer der Teile 2 und 3 konnten in die chirurgische Substudie eingeschlossen werden. Die Dosierung von Lonoctocog alfa wurde individuell anhand des klinischen Zustandes des Patienten und der Art der Operation ausgewählt und beinhaltete ein präoperatives, operatives und postoperatives Behandlungsregime den von der WFH empfohlenen Faktor VIII-Level zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen erfolgten monatlich am Prüfzentrum bis 6 Monate nach Studienbeginn, danach alle drei Monate bis Studienende. Die primären Endpunkte der Studie waren zum einen der Behandlungserfolg bei der Bedarfsbehandlung von Blutungs-episoden definiert als eine Bewertung von exzellent oder gut auf einer Vierpunkteskala (exzellent, gut, moderat, schlecht/kein Ansprechen) und zum anderen die annualisierte spontane Blutungsrate. Während der chirurgischen Substudie war der primäre Endpunkt der Behandlungserfolg während der Substudie definiert als eine Bewertung von exzellent oder gut auf einer Vierpunkteskala (exzellent, gut, moderat, schlecht/kein Ansprechen). Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Bildung von Hemmkörpern, ausgewertet ab der ersten Dosierung bis zum Studienende. Sekundäre Endpunkte umfassten neben PK-Parametern die Anzahl der benötigten Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase, die annualisierte Blutungsrate für alle Blutungen, traumatische Blutungen, sowie Sicherheitsendpunkte, wie unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Vital- und Laborparameter.

CSL627_3002

Bei der Studie CSL627_3002 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmlige), multizentrische, Open Label Studie der Phase III. Die Studie bestand aus zwei Phasen: einer PK-Phase und einer Fortführung dieser als Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie (Behandlungsphase). Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit, sowie die Pharmakokinetik und den Verbrauch von Lonoctocog alfa bei Prophylaxe, Prävention und Behandlung von Blutungsepisoden in pädiatrischen Patienten mit schwerer Hämophilie A zu untersuchen.

Es konnten männliche Patienten eingeschlossen werden, die an schwerer Hämophilie A erkrankt (Faktor VIII-Restaktivität $< 1\%$) und < 12 Jahre alt waren. Die Patienten mussten > 50 Tage mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt worden sein. Patienten mit Hemmkörper in der Vorgeschichte oder einer Familiengeschichte von Inhibitoren waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, ebenso wie beispielsweise Patienten, die eine andere Blutgerinnungsstörung als Hämophilie A hatten oder Lonoctocog alfa, ein anderen Prüfpräparat oder ein Kryopräzipitat, Vollblut oder Plasma innerhalb von 30 Tagen vor Verabreichung von Lonoctocog alfa erhalten haben. Eine Behandlung von Patienten mit Lonoctocog alfa während Operationen war in dieser Studie nicht erlaubt. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff nicht vermeiden konnten, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie 84 Patienten eingeschlossen, von denen 35 zwischen 0 und < 6 Jahre und 49 zwischen ≥ 6 und < 12 Jahren alt waren. Alle 84 Patienten wurden mit Lonoctocog alfa behandelt und umfassten die Safety-Population. Ein Patient wurde von der Safety-Population ausgeschlossen, da während dem Screening ein positiver Befund für vorher existierende Hemmkörper vorlag. Die übrigen 83 Patienten wurden in die Efficacy-Population eingeschlossen. Die Per Protocol-Population umfasste 75 Patienten. Es wurden acht Patienten ausgeschlossen, da sie erheblich vom Behandlungsprotokoll aufgrund von Nichteinhaltung/Missachtung der Dosierung oder des prophylaktischen Behandlungsregime abgewichen waren. Insgesamt hatten 39 Patienten ausreichende PK-Daten und umfassten die PK-Population.

Die Teilnahme an der PK-Phase war optional. Mit der Teilnahme an dieser Phase konnten die Patienten die Studie beginnen. Sie erhielten eine einzelne Dosis Lonoctocog alfa (50 I.E./kg) an Tag 1. Insgesamt waren für die Auswertung die PK-Daten von 39 Patienten ausreichend. Nach der Entnahme der letzten PK-Probe wurden die Patienten entweder einem prophylaktischen oder einem episodischen Behandlungsregime zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte nach freier Wahl und basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des Patienten/der Betreuungsperson für die bestmögliche Behandlung für den Patienten. Patienten mit einer prophylaktischen Behandlung erhielten bereits im Studienzentrum die erste Dosis von Lonoctocog alfa und konnten danach ihre Medikation zu Hause fortführen. Patienten mit Bedarfsbehandlung nahmen ihre Medikation mit nach Hause. Die Gabe von Lonoctocog alfa konnten durch den Patienten selbst oder durch die Betreuungsperson erfolgen. Mit der Zuordnung der Patienten für die jeweiligen Behandlungsregime wurde die Behandlungsphase eingeleitet.

In der Behandlungsphase erhielten die Patienten in einem prophylaktischen Behandlungsregime 15 - 50 I.E./kg Lonoctocog alfa jeden zweiten Tag, 2 - 3 pro Woche oder in einer Dosierung und Häufigkeit, die nach Ermessen des Prüfarztes, basierend auf der vorherigen Faktor VIII-Dosierung und den jeweiligen PK-Daten, festgelegt wurde. Die Dosierung konnte flexibel und je nach Art der Blutungsepisode, der Lokalisation der Blutungen, sowie des Alters des Patienten und des Blutungsmusters angepasst werden. Eine Steigerung der Dosierung war erlaubt und wurde durch den Prüfarzt bestimmt. Die Dosierung in der Bedarfsbehandlung wurde durch den Prüfarzt verschrieben. Die Studie endete, wenn mindestens 50 Patienten 50 ED oder wenigsten 25 Patienten der definierten Altersgruppen 50 ED erreicht hatten. Die Patienten konnten nach Erreichen der 50 ED oder bei Studienende (unabhängig von Anzahl der ED) an einer Extensionsstudie teilnehmen.

Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen erfolgten monatlich am Prüfzentrum bis sechs Monate nach Studienbeginn, danach alle drei Monate bis Studienende. Der primäre Endpunkt der Studie war der Behandlungserfolg aller behandelten Blutungsepisoden, definiert als eine Bewertung von exzellent oder gut auf einer Vierpunkteskala (exzellent, gut, moderat, schlecht/kein Ansprechen) durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten neben PK-Parametern die annualisierte Blutungsrate (traumatisch und spontan), die Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase und den Verbrauch von Lonoctocog alfa. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten zählten das Auftreten von Hemmkörpern und unerwünschter Ereignisse, sowie körperliche Untersuchungen, Vital- und Laborparameter.

Unterschiede zwischen den Studien

Die Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 unterscheiden sich in der Altersstruktur. Während die Studie CSL627_1001 Patienten ab 12 Jahren einschloss, waren in der Studie CSL627_3002 nur Kinder unter 12 Jahren zulässig. Die Studie CSL627_3002 enthielt im Gegensatz zur Studie CSL627_1001 keine chirurgische Substudie und nur eine initiale PK-Untersuchung. In der Studie CSL627_1001 wurde eine Unterteilung in drei Studienteile vorgenommen. Diese Unterteilung gab es in der Studie CSL627_3002 nicht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 handelt es sich um multizentrische, internationale Studien. In beiden Studien stammte die Mehrheit der Patienten aus Europa. Des Weiteren wurden die Studien auch in Deutschland durchgeführt. Zusammen umfassen beide Studien ein Patientenkollektiv von Kindern und Erwachsenen. Es wurde in beiden Studien die Art der zugrundeliegenden Faktor VIII-Mutation und der hämophilie-spezifischen Vorbehandlung erhoben. Studienpopulation und deutsche Zielpopulation sind ausreichend ähnlich um eine Vergleichbarkeit zu erreichen.

In beiden Studien wurde das Regime leitlinienkonform durch den Prüfarzt unter Bezugnahme der Patientenpräferenz festgelegt. Die Injektionshäufigkeit und Dosierung in der Prophylaxe wurde ebenfalls durch den Prüfarzt frei gewählt. Diese Freiheit spiegelt die Versorgungsrealität in Deutschland wieder, in der auch die Wahl des Behandlungsregimes vom Arzt, unter Kenntnis der patientenindividuellen Krankheitsgeschichte und Faktoraktivität, zusammen mit dem Patienten oder der Betreuungspersonen getroffen wird (3, 6).

4.3.2.3.2 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 4-38: 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			
CLS627_1001	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^a
CSL627_3002	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	- ^a

a: Nicht zutreffend, da es sich bei den Studien um nicht randomisierte Studien handelt.
Quelle: (10-15)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die folgende Darstellung des Verzerrungspotenzials sowohl für die Studie CSL627_1001 als auch für die Studie CSL627_3002.

Verdeckung der Gruppenzuteilung

Da es sich um eine nicht randomisierte, Open Label Studie handelt, können keine Aussagen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden.

Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber

Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Studien gegenüber der Intervention nicht verblindet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Studienprotokolle und -berichte der jeweiligen Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Bei der Studie CSL627_1001 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den in den Publikationen Mahlangu et al., 2016 (24) und Klamroth et al., 2016 (25) dargestellten Ergebnissen.

Es gibt keine relevanten Abweichungen in der Fallzahlplanung und den tatsächlichen Fallzahlen in beiden Studien.

Sonstige Aspekte

Der Patientenfluss beider Studien ist transparent dargestellt. Die Methodik der Auswertung ist transparent in Studienprotokollen, Studienberichten und SAP beschrieben.

Nach Abschluss des Teil 1 der Studie CSL627_1001 (PK-Teil) war eine Interimsanalyse geplant. Diese beinhaltete Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Sicherheit und wurde gemäß SAP durchgeführt.

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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit	Annualisierte Blutungsepisoden	Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase	Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe	Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t})	Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie	Unerwünschte Ereignisse
CSL627_1001	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CSL627_3002	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

a: Der Endpunkt Mortalität wurde in beiden dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben und wird dort zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität herangezogen.

AUC_{0-t}: Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration

4.3.2.3.3.1 Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - 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 4-40: Operationalisierung von Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung								
CSL627_1001	<p><u>Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit</u></p> <p>Erhebung: Die Bewertung der Wirksamkeit während der Prophylaxe oder episodischen Behandlung mit Lonococog alfa erfolgte durch den Prüfarzt zu jeder Studienvisite anhand der folgenden Vierpunkteskala:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Exzellent</td> <td>Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit im Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion</td> </tr> <tr> <td>Gut</td> <td>Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> <tr> <td>Schlecht/ keine Antwort</td> <td>Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonococog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> </tbody> </table>	Exzellent	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit im Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion	Gut	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung	Moderat	Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung	Schlecht/ keine Antwort	Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonococog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung
Exzellent	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit im Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion								
Gut	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung								
Moderat	Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonococog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung								
Schlecht/ keine Antwort	Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonococog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung								

Studie	Operationalisierung								
	<p>In die Bewertung floss die Einstufung des Patienten, die mit Hilfe eines Fragebogens zur Schmerzlinderung nach jeder auftretenden Blutung während der Routineprophylaxe oder der Bedarfsbehandlung erfolgte und im Patientenbuch dokumentiert wurde, mit ein.</p> <p>Auswertung: Als Behandlungserfolg zählte eine exzellente oder gute Bewertung der Vierpunkteskala. Die Erfolgsrate wird als Verhältnis zwischen Blutungen mit Erfolg und allen behandelten Blutungen gebildet und mit einem 95 %-KI dargestellt. Als Misserfolg wurden Blutungen mit moderater oder schlechter/keiner Antwort, Blutungen, die mit einem anderen Präparat behandelt wurden oder zu denen keine weiteren Angaben verfügbar waren, eingestuft. Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Einstufung des Behandlungserfolges in der jeweiligen Kategorie.</p>								
CSL627_3002	<p><u>Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit</u></p> <p>Erhebung: Die Bewertung der Wirksamkeit während der Prophylaxe oder episodischen Behandlung mit Lonoctocog alfa erfolgte durch den Prüfarzt zu jeder Studienvisite anhand der folgenden Vierpunkteskala:</p> <table border="1" data-bbox="384 712 1378 1303"> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 712 580 884">Exzellent</td> <td data-bbox="580 712 1378 884">Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit in Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 884 580 1025">Gut</td> <td data-bbox="580 884 1378 1025">Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1025 580 1133">Moderat</td> <td data-bbox="580 1025 1378 1133">Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1133 580 1303">Schlecht/ keine Antwort</td> <td data-bbox="580 1133 1378 1303">Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung</td> </tr> </tbody> </table> <p>In die Bewertung floss die Einstufung des Patienten, die mit Hilfe eines Fragebogens zur Schmerzlinderung nach jeder auftretenden Blutung während der Routineprophylaxe oder der Bedarfsbehandlung erfolgte und im Patientenbuch dokumentiert wurde, mit ein.</p> <p>Auswertung: Als Behandlungserfolg zählte eine exzellente oder gute Bewertung der Vierpunkteskala. Die Erfolgsrate wird als Verhältnis zwischen Blutungen mit Erfolg und allen behandelten Blutungen gebildet und mit einem 95 %-KI dargestellt. Als Misserfolg wurden Blutungen mit moderater oder schlechter/keiner Antwort, Blutungen, die mit einem anderen Präparat behandelt wurden oder zu denen keine weiteren Angaben verfügbar waren, eingestuft. Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Einstufung des Behandlungserfolges in der jeweiligen Kategorie.</p>	Exzellent	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit in Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion	Gut	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung	Moderat	Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung	Schlecht/ keine Antwort	Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung
Exzellent	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit in Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion								
Gut	Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung								
Moderat	Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion; benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung								
Schlecht/ keine Antwort	Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Lonoctocog alfa Injektion und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung								
ca.: circa; KI: Konfidenzintervall; z. B.: zum Beispiel									

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.

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

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Lonoctocog alfa erhalten haben. Es wurden alle Blutungsepisoden dieser Patienten in die Analyse mit einbezogen. Es lag eine Strategie zum Umgang mit fehlenden Werten vor.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001			CSL627_3002
Studienarm	Bedarfsbehandlung N = 27	Prophylaxe N = 146	Gesamt N = 173	Prophylaxe^a N = 80
	n (%)			
Anzahl behandelter Blutungsepisoden	590	258	848	215
exzellent	421 (71,4)	182 (70,5)	603 (71,1)	164 (76,3)
gut	124 (21,0)	56 (21,7)	180 (21,2)	38 (17,7)
moderat	32 (5,4)	20 (7,8)	52 (6,1)	12 (5,6)
schlecht/kein Ansprechen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
fehlend	13 (2,2)	0 (0)	13 (1,5)	0
Erfolgsrate ^{b,c} [95 % KI]	545 (92,4) [87,8; 95,3]	238 (92,2) [86,3; 95,8]	783 (92,3) [88,9; 94,8]	202 (94,0) [87,8; 97,1]
Sensitivitätsanalysen				
Studie	CSL627_1001			CSL627_3002
Studienarm	Bedarfsbehandlung N = 27	Prophylaxe N = 146	Gesamt N = 173	Prophylaxe^e N = 80
	n (%)			
Erfolgsrate ^{b,d} [95 % KI]	545 (94,5) [90,9; 96,7]	238 (92,2) [86,3; 95,8]	783 (93,8) [91,0; 95,7]	202 (94,0) [87,8; 97,1]
Erfolgsrate ^{b,e} [95 % KI]	558 (94,6) [91,0; 96,8]	238 (92,2) [86,3; 95,8]	796 (93,9) [91,1; 95,8]	202 (94,0) [87,8; 97,1]
Efficacy-Population				
a: Der Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).				
b: Behandlungserfolg ist definiert als Bewertung mit exzellent oder gut				
c: Primäranalyse: fehlende Angaben wurden als Misserfolg gewertet				
d: Sensitivitätsanalyse: fehlende Angaben wurden von der Analyse ausgeschlossen				
e: Sensitivitätsanalyse: fehlende Angaben wurden als Erfolg gewertet				
Quelle: (10, 11, 34)				
N: Gruppengröße; KI: Konfidenzintervall				

In der Studie CSL627_1001 wurden während der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von Erwachsenen insgesamt 848 behandelte Blutungsepisoden durch den Prüfarzt bewertet. Sie wurden überwiegend als exzellent (71,4 % bzw. 70,5 %) oder gut (21,0 % bzw. 21,7 %) erachtet. Die Erfolgsrate war in beiden Behandlungsregimen vergleichbar (92,4 % bzw. 92,2 %, insgesamt 92,3 %). Die dazugehörige Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis.

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

Eine Bewertung für ein schlechtes oder kein Ansprechen wurde nicht dokumentiert (Tabelle 4-42).

In der Studie CSL627_3002 wurde während der prophylaktischen Behandlung von Kindern 215 Blutungsepisoden behandelt. Der Großteil dieser Behandlungen wurde durch den Prüfarzt mit exzellent (76,3 %) oder gut (17,7 %) bewertet. Nur ein geringer Teil der behandelten Blutungen wurde als moderat oder schlecht/kein Ansprechen erachtet (5,6 % bzw. 0,5 %). Die Erfolgsrate lag insgesamt bei 94,0 %. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch eine Sensitivitätsanalyse untermauert. Da keine Beurteilung durch den Prüfarzt fehlte, wurde das gleiche Ergebnis wie in der Primäranalyse erzielt (Tabelle 4-42).

Insgesamt konnte in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 ein vergleichbares Ergebnis der Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit erreicht werden. Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Daten, dass Lonoctocog alfa in allen Altersgruppen effektiv zur Behandlung von Blutungsepisoden eingesetzt werden kann.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 Annualisierte Blutungsrate - 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 4-43: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CSL627_1001	<p><u>Annualisierte Blutungsrate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Spontanblutungsrate • Annualisierte totale Blutungsrate • Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden <p>Erhebung: Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgt die Aufzeichnung im Patiententagebuch</p> <p>Datenanalyse: für jeden Patienten: $365,25 * \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden}}{\text{Behandlungsdauer von Interesse}}$</p> <p>Auswertung: deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)</p>
CSL627_3002	<p><u>Annualisierte Blutungsrate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Spontanblutungsrate • Annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden • Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden <p>Erhebung: Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgt die Aufzeichnung im Patiententagebuch</p>

Studie	Operationalisierung
	Datenanalyse: für jeden Patienten: $365,25 * \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden}}{\text{Behandlungsdauer von Interesse}}$ Auswertung: deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)

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.

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

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um einarmige, Open Label Studien. Die Erhebung des Endpunkts Annualisierte Blutungsrate erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Annualisierte Blutungsrate basiert auf der Efficacy-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Lonoctocog alfa erhalten haben. Von diesem Analyseset wurde in der Studie CSL627_1001 nur ein Patient ausgeschlossen, da dieser nach Teil 1 der Studie (Phase I) aus der Studie ausgeschieden ist.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und

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

waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Annualisierte Blutungsrate war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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 4-45: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001		CSL627_3002
Studienarm	Bedarfsbehandlung N = 27	Prophylaxe N = 146	Prophylaxe ^a N = 80
Annualisierte Spontanblutungsrate			
n	27	146	80
MW (SD)	24,84 (33,843)	2,10 (4,764)	1,70 (2,972)
Median (Min; Max)	11,73 (0,0; 151,0)	0,00 (0,00; 40,6)	0,00 (0,0; 14,0)
Annualisierte Blutungsrate			
n	27	146	80
MW (SD)	31,14 (35,560)	3,11 (5,045)	5,22 (5,557)
Median (Min; Max)	19,64 (0,0; 163,3)	1,14 (0,0; 40,6)	3,69 (0,0; 23,7)
Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden			
n	27	146	80
MW (SD)	5,46 (6,274)	0,72 (1,554)	2,28 (2,583)
Median (Min; Max)	3,12 (0,0; 21,5)	0,00 (0,0; 9,3)	1,97 (0,0; 10,0)
Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden			
n	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	80
MW (SD)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	2,91 (4,103)
Median (Min; Max)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	1,62 (0,0; 20,5)
Efficacy-Population			
a: Der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht Leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).			
b: In der Studie CSL627_1001 wurden keine annualisierten Blutungsraten von Gelenkblutungsepisoden erhoben.			
Quelle: (10, 11, 34)			
Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung;			

In der Erwachsenen-Studie CSL627_1001 erhielten die Patienten häufiger eine prophylaktische Behandlung (N = 146) als eine Behandlung bei Bedarf (N = 27). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenzahl waren die annualisierten Blutungsraten (ABR) insgesamt bei den Patienten im Prophylaxearm deutlich reduziert. Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR), die alle Blutungen einschließt, die ohne erkennbare Ursache während des Studienzeitraums aufgetreten sind, lag für das prophylaktische Behandlungsregime im Mittel bei 2,10 Blutungen pro Jahr und im Median bei 0,00. Ein vergleichbares Ergebnis wurde im Prophylaxearm auch bei der ABR für traumatische Blutungsepisoden erzielt (0,72 Blutungen/Jahr), wobei der Median ebenfalls 0,00 betrug. Insgesamt wurde für die ABR (spontane und traumatische Blutungen eingeschlossen) ein Median von 1,14 erreicht. Im Vergleich dazu lag der Median der ABR im Arm der Bedarfsbehandlung deutlich höher bei 19,64. Im Mittel waren 31,14 Blutungen in diesem Studienarm jährlich aufgetreten (Tabelle 4-45).

Bei der pädiatrischen Studie CSL627_3002 lag die mediane AsBR im Prophylaxearm ebenfalls bei 0,00. Im Mittel sind nur 1,70 Blutungen pro Jahr aufgetreten. Etwas höher lag die ABR für traumatische Blutungsepisoden, mit 2,28 Blutungen pro Jahr und einem Median von 1,97. Insgesamt waren 5,22 Blutungen/Jahr vorgekommen. Gelenkblutungen treten vornehmlich in der Hämophilie A auf. Die annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden konnte mit 2,91 Blutungen im Jahr vergleichbar klein gehalten werden (Tabelle 4-45).

Zusammenfassend demonstrieren die Ergebnisse, dass ein prophylaktisches Behandlungsregime gegenüber einer Behandlung bei Bedarf effektiver ist, um die Anzahl der jährlich auftretenden Blutungen gering zu halten. Besonders spontane Blutungen, die vorwiegend Hämophilie A-Patienten betreffen und ohne eine Therapie schwerwiegende Folgen verursachen können, werden durch eine vorbeugende Behandlung mit *Lonoctocog alfa* erkennbar minimiert.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 bis zum Erreichen der Hämostase - 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 4-46: Operationalisierung von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CSL627_1001	<p><u>Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase</u></p> <p>Die Anzahl der benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode während der prophylaktischen und der episodischen Behandlung zum Erreichen der Hämostase wurden dokumentiert.</p> <p>Erhebung: Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgt die Aufzeichnung im Patiententagebuch.</p> <p>Auswertung: Die Daten zu den benötigten Injektionen (1, 2, 3, > 3) wurden als Angaben zur Häufigkeit und Prozentangaben zusammengefasst dargestellt.</p>
CSL627_3002	<p><u>Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase</u></p> <p>Die Anzahl der benötigten Injektionen zur Behandlung einer Blutungsepisode während der prophylaktischen und der episodischen Behandlung zum Erreichen der Hämostase wurden dokumentiert.</p> <p>Erhebung: Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgt die Aufzeichnung im Patiententagebuch.</p> <p>Auswertung: Die Daten zu den benötigten Injektionen (1, 2, 3, > 3) wurden als Angaben zur Häufigkeit und Prozentangaben zusammengefasst dargestellt.</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.

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

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um einarmige, Open Label Studien. Die Erhebung des Endpunkts Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase basiert auf der Efficacy-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Lonococog alfa erhalten haben. Von diesem Analyseset wurde in der Studie CSL627_1001 nur ein Patient ausgeschlossen, da dieser nach Teil 1 der Studie (Phase I) aus der Studie ausgeschieden ist.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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 4-48: Ergebnisse für von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001			CSL627_3002
Studienarm	Bedarfsbehandlung N = 27	Prophylaxe N = 146	Gesamt N = 173	Prophylaxe ^a N = 80
	n			
Anzahl Blutungen	594	278	872	256
Anzahl behandelter Blutungen	590	258	848	215
Anzahl der benötigten Injektion bis zum Erreichen der Hämostase				
	n (%)			
1 Injektion	488 (82,7)	198 (76,7)	686 (80,9)	167 (77,7)
2 Injektionen	71 (12,0)	36 (14,0)	107 (12,6)	34 (15,8)
3 Injektionen	19 (3,22)	10 (3,88)	29 (3,42)	7 (3,3)
> 3 Injektionen	12 (2,03)	14 (5,43)	26 (3,07)	7 (3,3)
Efficacy-Population				
a: Der Endpunkt Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).				
Quelle: (10, 11, 34)				
N: Gruppengröße				

In der Studie CSL627_1001 wurden von 872 aufgetretenen Blutungen 848 mit Lonoctocog alfa behandelt. In der gesamten Studienpopulation waren bei 80,9 % der behandelten Blutungsepisoden eine Injektion und bei 12,6 % zwei Injektionen von Lonoctocog alfa notwendig, um eine ausreichende Hämostase zu erreichen. Dieses Ergebnis war in der Summe (93,5 %) konsistent mit den Ergebnissen, die für die Bedarfsbehandlung und für die prophylaktische Therapie gesondert erzielt wurden (82,7 % + 12,0 % = 94,7 % bzw. 76,7 % + 14,0 % = 90,7 %). Drei oder mehr Injektionen wurden in der Gesamtauswertung nur bei jeweils ca. 3 % der versorgten Blutungsepisoden benötigt (Tabelle 4-48).

Bei Kindern der Studie CSL627_3002 konnte ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Im prophylaktischen Behandlungsregime wurden in der Summe 93,5 % (77,7 % + 15,8 %) der behandelten Blutungen erfolgreich nach 1 - 2 Injektionen gestillt während ca. 6 % der Blutungsepisoden drei oder mehr Injektionen benötigten (Tabelle 4-48).

Zusammengefasst unterstützen diese Ergebnisse die Effektivität des Blutgerinnungsfaktors Lonoctocog alfa, eine Blutung möglichst schnell und effizient zu stoppen.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - 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 4-49: Operationalisierung von Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CSL627_1001	<p><u>Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe</u></p> <p>Erhebung: Nach Durchführung der prophylaktischen Injektion erfolgt die Aufzeichnung der tatsächliche verabreichten Dosis und Frequenz im Patiententagebuch.</p> <p>Auswertung: Es wird die Anzahl der Injektionen und der Faktorverbrauch in I.E./kg KG pro Jahr pro Patient dargestellt. Als prophylaktische Injektionen galten Injektionen, die ausschließlich dem Zwecke der Blutungsvorbeugung dienten. Injektionen, die während der Prophylaxe-Behandlung zur Therapie von Blutungsepisoden, im Rahmen von Operationen, als zusätzliche Prävention vor Aktivitäten oder als zusätzliche Behandlung eingesetzt wurden, wurden als Gesamtverbrauch zusammengefasst.</p>
CSL627_3002	<p><u>Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe</u></p> <p>Erhebung: Nach Durchführung der prophylaktischen Injektion erfolgt die Aufzeichnung der tatsächliche verabreichten Dosis und Frequenz im Patiententagebuch.</p> <p>Auswertung: Es wird die Anzahl der Injektionen und der Faktorverbrauch in I.E./kg KG pro Jahr pro Patient dargestellt. Als prophylaktische Injektionen galten Injektionen, die ausschließlich dem Zwecke der Blutungsvorbeugung dienten. Injektionen, die während der Prophylaxe-Behandlung zur Therapie von Blutungsepisoden, im Rahmen von Operationen, als zusätzliche Prävention vor Aktivitäten oder als zusätzliche Behandlung eingesetzt wurden, wurden als Gesamtverbrauch zusammengefasst.</p>
I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm	

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.

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

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um einarmige, Open Label Studien. Die Erhebung des Endpunkts Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe basiert auf der Efficacy-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Lonococog alfa erhalten haben. Von diesem Analyseset wurde in der Studie CSL627_1001 nur ein Patient ausgeschlossen, da dieser nach Teil 1 der Studie (Phase I) aus der Studie ausgeschieden ist.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001			CSL627_3002		
Prophylaxe-regime	2 x pro Woche N = 47	3 x pro Woche N = 79	Alle Regime N = 146 ^a	2 x pro Woche N = 43	3 x pro Woche N = 24	Alle Regime N = 80 ^b
	I.E./kg KG					
Prophylaktische Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))	3.974,5 (2.396,93)	4.768,7 (1.237,42)	4.494,4 (1.778,17)	3.901,86 (1.210,626)	5.266,06 (1.463,965)	4.312,16 (1.490,937)
Gesamte verabreichte Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))	4.732,9 (3.393,48)	5.127,5 (1.447,32)	5.015,0 (2.329,33)	4.337,71 (1.311,915)	6.021,68 (1.779,623)	4.973,79 (2.162,984)
Efficacy-Population						
a: Die übrigen 20 Patienten waren ebenfalls in einem prophylaktischen Behandlungsregime (z. B. jeden zweiten Tag oder andere).						
b: Die übrigen 13 Patienten waren ebenfalls in einem prophylaktischen Behandlungsregime (z. B. jeden zweiten Tag oder andere).						
Quelle: (10, 11, 34, 35)						
I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; SD: Standardabweichung; z. B.: zum Beispiel						

Der Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe lag für alle Behandlungsregime pro Patient pro Jahr im Mittel bei 4.494,4 I.E./kg KG (CSL627_1001) bzw. bei 4.312,16 I.E./kg KG (CSL627_3002). In beiden Studienarmen war der jährliche Faktorverbrauch pro Patient sowohl in der Prophylaxe als auch insgesamt bei einer zweimal wöchentlichen Gabe niedriger als bei einer dreimal wöchentlichen Verabreichung. Grundsätzlich war in beiden Studien die gesamte verabreichte Dosis pro Patient pro Jahr höher als der Verbrauch des prophylaktischen Behandlungsregimes (Tabelle 4-51).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) - 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 4-52: Operationalisierung von Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CSL627_1001	<p><u>Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})</u></p> <p>Erhebung: Die Faktor VIII-Aktivität wurde mit Hilfe des ChS Assay bestimmt. Die Blutproben wurden im ersten Studienteil vor der ersten Dosis von Lonoctocog alfa bzw. Octocog alfa (Advate) (je 50 I.E./kg) und 0,5, 1, 4, 8, 10, 24, 32, 48 und 72 Stunden nach der jeweiligen ersten Dosis entnommen. In Teil 3 wurde nur die Faktor VIII-Aktivität von Lonoctocog alfa vor der ersten Dosis und 10 - 15 Minuten, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32, 48, 72 und 96 Stunden nach der ersten Dosis gemessen. Die Faktor VIII-Aktivität wird in I.E./dl angegeben. Die AUC_{0-t} errechnet sich basierend auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität und wird in I.E.*h/dl angegeben.</p> <p>Auswertung: Die Ergebnisse der PK-Parameter werden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben und ohne Korrektur zur Baseline dargestellt. Die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität werden als mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden von Lonoctocog alfa dargestellt. Die Daten zu den Zeitabschnitten 24, 48, 72 Stunden werden für die Studienabschnitte 1 und 3 kombiniert angezeigt, die mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 96 Stunden wird nur für Teil 3 dargelegt. Die AUC_{0-t} wird für den ersten Studienabschnitt als Vergleich von Lonoctocog alfa zu Advate demonstriert.</p>
CSL627_3002	<p><u>Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})</u></p> <p>Erhebung: Die Faktor VIII-Aktivität wurde mit Hilfe des ChS Assay bestimmt. Die Blutproben wurden unmittelbar vor der ersten Dosis von Lonoctocog alfa (50 I.E./kg) und 1, 5, 10, 24 und 48 Stunden nach der ersten Dosis entnommen. Die Faktor VIII-Aktivität wird in I.E./dl angegeben. Die AUC_{0-t} errechnet sich basierend auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität und wird in I.E.*h/dl angegeben.</p> <p>Auswertung: Die Ergebnisse werden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben und ohne Korrektur zur Baseline dargestellt. Die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität werden als mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24 und 48 Stunden demonstriert.</p>
<p>AUC_{0-t}: Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration; ChS: Chromogenic Substrate; dl: Deziliter; h: Stunde; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; PK: Pharmakokinetik</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.

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

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um einarmige, Open Label Studien. Die Erhebung des Endpunkts Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) basiert auf der PK-Population. Die Patienten benötigten eine ausreichende Anzahl an analysierbaren PK-Proben, um ein PK-Profil für die Evaluation zu erstellen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Phase der Probenentnahme mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt wurden, um eine Blutung zu stillen. Eine erneute Teilnahme war nur dann möglich, wenn nach der Verabreichung des Präparates zur Blutungsstillung eine anschließende Auswaschperiode von wenigstens vier Tagen folgte, die Erhebung der PK-Daten neu gestartet und erfolgreich beendet wurde. Außerdem wurden Patienten mit größeren Protokollabweichungen von der PK-Population ausgeschlossen. Es wurde angenommen, dass die PK-Daten dieser Patienten die Pharmakokinetik der Studienmedikation, wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung, beeinträchtigen würden.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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

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 4-54: Ergebnisse für Faktor VIII-Aktivität (ChS Assay) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n ^a (%)	MW Faktor VIII-Aktivität in I.E./dl ^b
CSL627_1001		
Teil 1 N = 91		
24 h	90 (98,90 ^c)	27,9
48 h	87 (95,60 ^c)	9,51
72 h	72 (79,12 ^c)	3,94
Teil 3 N = 64		
96 h	22 (34,38 ^c)	2,45
CSL627_3002		
N = 39		
24 h	39 (100 ^c)	15,2
48 h	32 (82,05 ^c)	3,61
PK-Population		
a: Die unterste Nachweisgrenze lag im ChS Assay bei > 1 I.E./dl.		
b: Für die Faktor VIII-Aktivität werden die Werte, die nicht zur Baseline korrigiert wurden, angezeigt.		
c: Eigene Berechnung, gerundet auf die zweite Nachkommastelle.		
Quelle: (10, 11, 34)		
ChS: Chromogenic Substrate; dl: Deziliter; h: Stunde; I.E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik		

In Tabelle 4-54 wird die mittlere Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden (CSL627_1001) bzw. nach 24 und 48 Stunden (CSL627_3002) angezeigt. Es werden die Patienten dargestellt, die zu den beschriebenen Zeitpunkten einen Faktor VIII-Spiegel von > 1 I.E./dl hatten. In der Studie CSL627_1001 hatten nach 48 Stunden immer noch knapp 100 % der Patienten mit 9,51 I.E./dl eine mittlere Faktor VIII-Aktivität, die deutlich über 1 I.E./dl lag. Nach 72 Stunden konnten in knapp 80 % der Patienten eine mittlere Aktivität von 3,94 I.E./dl gemessen werden. In ca. 35 % der Patienten konnte über vier Tage eine mittlere Aktivität von über 1 I.E./dl gehalten werden. In der pädiatrischen Studie CSL627_1001 lagen 82,05 % der Kinder nach 48 Stunden mit einer mittleren Faktor VIII-Aktivität von 3,61 I.E./dl über dem Schwellenwert von eins (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) (ChS Assay) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001 N = 27		CSL627_3002 N = 39
	I.E.*h/dl		
	Lonoctocog alfa	Octocog alfa (Advate)	Lonoctocog alfa
AUC_{0-t}^a	2.000	1.750	1.050
PK-Population a: Für die Berechnung der AUC_{0-t} wurden die Werte der Faktor VIII-Aktivität, die nicht zur Baseline korrigiert wurden, herangezogen. Quelle: (10, 11, 34) AUC_{0-t} : Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration; ChS: Chromogenic Substrate; dl: Deziliter; I.E.: Internationale Einheit; h: Stunde; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik			

In der Tabelle 4-55 wird für die Studie CSL627_1001 die AUC_{0-t} von Lonoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Advate) dargestellt. Die mittlere AUC_{0-t} lag für Lonoctocog alfa mit 2.000 I.E.*h/dl über der mittlere AUC_{0-t} von Octocog alfa (Advate) (1.750 I.E.*h/dl), was für eine längere Verfügbarkeit von Lonoctocog alfa im Blutplasma spricht. In der pädiatrischen Studie CSL627_1001 lag die mittlere AUC_{0-t} für Lonoctocog alfa bei 1.050 I.E.*h/dl (Tabelle 4-55). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Daten zur mittleren Faktor VIII-Aktivität nach bestimmten Zeitpunkten (Tabelle 4-54).

Zusammenfassend demonstrieren die Ergebnisse zur mittleren Faktor VIII-Aktivität und zur AUC_{0-t} , dass die Verfügbarkeit von Lonoctocog alfa im Blutplasma verlängert ist und ein Drittel der Patienten nach vier Tage weiterhin eine Faktor VIII-Aktivität > 1 I.E./dl zeigt. Ein Faktor VIII-Spiegel über 1 I.E./dl ist ausreichend, um eine Hämostase einzuleiten und einen Schutz vor spontanen Blutungen zu gewährleisten (7).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - 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 4-56: Operationalisierung von Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung								
CSL627_1001	<p><u>Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie</u> Erhebung: Die Bewertung der Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit Lonococog alfa während einer Operation erfolgte durch den Prüfarzt unmittelbar nach dem Eingriff anhand einer Vierpunkteskala:</p> <table border="1"> <tr> <td>Exzellent</td> <td>Die Hämostase unterscheidet sich klinisch nicht signifikant von der normalen (z. B. die erreichte Hämostase ist vergleichbar mit der, die während einer ähnlichen Operation eines Patienten ohne Faktor VIII-Mangel zu erwarten ist) in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen und der eingeschätzte Blutverlust während der Operation liegt nicht bei > 20 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.</td> </tr> <tr> <td>Gut</td> <td>Normale oder leicht abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. leichte Sickerblutungen, verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Hämostase mit einer etwas erhöhten Blutungsneigung im Vergleich einem Patienten ohne Faktor VIII-Mangel in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen) oder der eingeschätzte Blutverlust liegt > 20 %, aber ≤ 30 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>Mittelschwere abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. mittelschwere Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) mit einem geschätzten Blutverlust, der größer ist als der unter „Gut“ definierte.</td> </tr> <tr> <td>Schlecht/ keine Antwort</td> <td>Schwerwiegende abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. schwerwiegende Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) und/oder die Notwendigkeit von weiteren hämostatischen Therapiemaßnahmen wie andere Faktor VIII-Produkte, Kryopräzipitate oder Plasma um die Blutungen zu stillen.</td> </tr> </table> <p>Auswertung: Als Behandlungserfolg zählte eine exzellente oder gute Bewertung der Vierpunkteskala. Das Ergebnis wird als Anzahl und Prozentanteil der jeweiligen Bewertung der gesamten durchgeführten Operationen dargestellt.</p>	Exzellent	Die Hämostase unterscheidet sich klinisch nicht signifikant von der normalen (z. B. die erreichte Hämostase ist vergleichbar mit der, die während einer ähnlichen Operation eines Patienten ohne Faktor VIII-Mangel zu erwarten ist) in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen und der eingeschätzte Blutverlust während der Operation liegt nicht bei > 20 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.	Gut	Normale oder leicht abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. leichte Sickerblutungen, verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Hämostase mit einer etwas erhöhten Blutungsneigung im Vergleich einem Patienten ohne Faktor VIII-Mangel in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen) oder der eingeschätzte Blutverlust liegt > 20 %, aber ≤ 30 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.	Moderat	Mittelschwere abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. mittelschwere Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) mit einem geschätzten Blutverlust, der größer ist als der unter „Gut“ definierte.	Schlecht/ keine Antwort	Schwerwiegende abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. schwerwiegende Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) und/oder die Notwendigkeit von weiteren hämostatischen Therapiemaßnahmen wie andere Faktor VIII-Produkte, Kryopräzipitate oder Plasma um die Blutungen zu stillen.
Exzellent	Die Hämostase unterscheidet sich klinisch nicht signifikant von der normalen (z. B. die erreichte Hämostase ist vergleichbar mit der, die während einer ähnlichen Operation eines Patienten ohne Faktor VIII-Mangel zu erwarten ist) in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen und der eingeschätzte Blutverlust während der Operation liegt nicht bei > 20 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.								
Gut	Normale oder leicht abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. leichte Sickerblutungen, verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Hämostase mit einer etwas erhöhten Blutungsneigung im Vergleich einem Patienten ohne Faktor VIII-Mangel in Abwesenheit anderer hämostatischer Therapiemaßnahmen) oder der eingeschätzte Blutverlust liegt > 20 %, aber ≤ 30 % des vorhergesagten Blutverlustes für die beabsichtigte Operation.								
Moderat	Mittelschwere abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. mittelschwere Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) mit einem geschätzten Blutverlust, der größer ist als der unter „Gut“ definierte.								
Schlecht/ keine Antwort	Schwerwiegende abnormale Hämostase in Bezug auf die Quantität und/oder Qualität (z. B. schwerwiegende Blutung, die schwer zu kontrollieren ist) und/oder die Notwendigkeit von weiteren hämostatischen Therapiemaßnahmen wie andere Faktor VIII-Produkte, Kryopräzipitate oder Plasma um die Blutungen zu stillen.								
z. B.: zum Beispiel									

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.

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

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie CSL627_1001 um eine einarmige, Open Label Studie. Die Erhebung des Endpunkts Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit basiert auf der Surgical-Population, in der alle Patienten ausgewertet wurden, die sich einer Operation unterziehen mussten.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studie CSL627_1001 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie - aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001
Studienarm	Chirurgische Substudie N = 13
	n (%)
Anzahl der Operationen	16
exzellent	15 (93,8)
gut	1 (6,3)
moderat	0
schlecht/kein Ansprechen	0
Erfolgsrate ^a	16 (100,0)
Surgical-Population a: Behandlungserfolg ist definiert als Bewertung mit exzellent oder gut. Quelle: (10) N: Gruppengröße	

Während der chirurgischen Substudie der Studie CSL627_1001 wurde die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa bei chirurgischen Eingriffen durch den behandelnden Arzt gesondert bewertet. Bei 13 Patienten wurden insgesamt 16 Operationen durchgeführt, von denen 93,8 % mit exzellent und 6,5 % mit gut bewertet wurde. Das entspricht einer Erfolgsrate von 100 % (Tabelle 4-58).

Die Ergebnisse demonstrieren, dass Lonoctocog alfa auch für die Aufrechterhaltung der Hämostase während eines chirurgischen Eingriffs erfolgreich eingesetzt werden kann.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 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 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CSL627_1001	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite des Patienten durch den Arzt erfragt und im eCRF dokumentiert. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit MedDRA (Version 14.1) kodiert.

Studie	Operationalisierung								
	<p>Folgende unerwünschte Ereignisse wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle UE • alle SUE • UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ TEE ○ Hypersensitivität/Anaphylaktische Reaktionen ○ Lokale Verträglichkeit ○ Hemmkörper <p>Jedes (S)UE wurde nach der Häufigkeit und individuell nach dem Schweregrad durch den Prüfarzt anhand folgender Skala evaluiert:</p> <table border="1" data-bbox="400 696 1406 1223"> <tr> <td data-bbox="400 696 612 853">Mild</td> <td data-bbox="612 696 1406 853">Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 853 612 1043">Moderat</td> <td data-bbox="612 853 1406 1043">Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1043 612 1167">Schwerwiegend</td> <td data-bbox="612 1043 1406 1167">Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="400 1167 1406 1223">Gemäß CDISC SDTM Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology</td> </tr> </table> <p>UE von besonderem Interesse wurden gesondert wie folgt evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEE und Hypersensitivität wurden anhand SMQ klassifiziert. • Die lokale Verträglichkeit bzw. lokale Reaktion an der Einstichstelle wurde durch den Patienten selbst während der gesamten Studie ca. 30 Minuten nach Ende jeder Infusion anhand einer Fünfpunkteskala (keine (0); sehr geringfügig (1); geringfügig (2); moderat (3) und schwerwiegend (4)) bewertet. • Die Bildung von Hemmkörper wurde in regelmäßigen Abständen vor Studienbeginn und während der Studie mit Hilfe des Nijmegen-Bethesda Assay quantifiziert. <p>Auswertung: Die Ergebnisse wurde anhand von deskriptiver Statistik (Gesamtanzahl der aufgetretenen (S)UE, Anzahl und Prozentanteil an Patienten, die mindestens einmal dieses (S)UE erfahren haben) beschrieben.</p>	Mild	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.	Moderat	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.	Schwerwiegend	Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.	Gemäß CDISC SDTM Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology	
Mild	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.								
Moderat	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.								
Schwerwiegend	Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.								
Gemäß CDISC SDTM Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology									
CSL627_3002	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite des Patienten durch den Arzt erfragt und im eCRF dokumentiert. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit MedDRA (Version 16.1) kodiert.</p> <p>Folgende unerwünschte Ereignisse wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle UE • alle SUE • UE, die zum Tod führten 								

Studie	Operationalisierung						
	<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ TEE ○ Hypersensitivität/Anaphylaktische Reaktionen ○ Lokale Verträglichkeit ○ Hemmkörper <p>Jedes (S)UE wurde nach der Häufigkeit und individuell nach dem Schweregrad durch den Prüfarzt anhand folgender Skala evaluiert:</p> <table border="1" data-bbox="400 528 1406 994"> <tr> <td data-bbox="400 528 612 685">Mild</td> <td data-bbox="612 528 1406 685">Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 685 612 875">Moderat</td> <td data-bbox="612 685 1406 875">Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 875 612 994">Schwerwiegend</td> <td data-bbox="612 875 1406 994">Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.</td> </tr> </table> <p>Gemäß CDISC SDTM Severity Intensity Scale for Adverse Event Terminology</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden gesondert wie folgt evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEE und Hypersensitivität wurden anhand SMQ klassifiziert. • Die lokale Verträglichkeit bzw. lokale Reaktion an der Einstichstelle wurde durch den Patienten selbst während der gesamten Studie ca. 30 Minuten nach Ende jeder Infusion anhand einer Fünfpunkteskala (keine (0); sehr geringfügig (1); geringfügig (2); moderat (3) und schwerwiegend (4)) bewertet. • Die Bildung von Hemmkörper wurde in regelmäßigen Abständen vor Studienbeginn und während der Studie mit Hilfe des Nijmegen-Bethesda Assay quantifiziert. <p>Auswertung: Die Ergebnisse wurde anhand von deskriptiver Statistik (Gesamtanzahl der aufgetretenen (S)UE, Anzahl und Prozentanteil an Patienten, die mindestens einmal dieses (S)UE erfahren haben) beschrieben.</p>	Mild	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.	Moderat	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.	Schwerwiegend	Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.
Mild	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung bzw. therapeutische Maßnahme erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt nicht die gewohnten Alltagsaktivitäten.						
Moderat	Ein unerwünschtes Ereignis, das für gewöhnlich mit einer zusätzlichen, spezifische Therapiemaßnahme gemildert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die gewohnten Alltagsaktivitäten, verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für den Patienten dar.						
Schwerwiegend	Ein unerwünschtes Ereignis, das die gewohnten Alltagsaktivitäten unterbricht, signifikant den klinischen Status beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Maßnahme erfordert.						
<p>CDISC: Clinical Data Interchange Standards Consortium; eCRF: electronic Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SDTM: Study Data Tabulation Model; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEE: Thromboembolische Ereignisse, UE: unerwünschtes Ereignis</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.

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CSL627_1001	nein	ja	ja	ja
CSL627_3002	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um einarmige, Open Label Studien. Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse basiert auf der Safety-Population, in der alle Patienten ausgewertet wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In dieser Population ist aus der Studie CSL627_1001 auch der Patient eingeschlossen, der nur am PK-Teil der Studie teilgenommen hatte.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 beschrieben, stimmten zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und sofern zutreffend Studienregistereintrag und Publikation überein und waren in der Darstellung von deren Ausprägung unabhängig. Es gab keine Abweichungen zwischen den Dokumenten bezüglich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik der Auswertung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse war transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

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 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CSL627_1001	CSL627_3002
Studienarm	Gesamt N = 174	Gesamt ^a N = 84
	n (%)	
Anzahl Patienten mit		
≥ 1 UE	113 (64,9)	64 (76,2)
≥ 1 SUE	7 (4,0)	9 (10,7)
Studienabbrüche aufgrund von UE	0	1 (1,2)
UE mit Schweregrad schwerwiegend	5 (2,9)	4 (4,8)
Todesfälle	0	0
Safety-Population		
a: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.		
Quelle: (10, 11, 34)		
N: Gruppengröße; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse		

Die Safety-Population umfasste in der Studie CSL627_1001 174 und in der Studie CSL627_3002 84 Patienten.

Insgesamt sind in der Studie CSL627_1001 bei 113 Patienten (64,9 %) mindestens ein UE und bei sieben Patienten (4,0 %) mindestens ein SUE aufgetreten. Bei fünf Patienten (2,9 %) wurde das aufgetretene UE durch den Prüfarzt als schwerwiegend eingestuft. In der Studie CSL627_3002 sind bei 64 Patienten (76,2 %) ≥ 1 UE, bei neun Patienten (10,7 %) ≥ 1 SUE und bei vier Patienten UE mit einem schwerwiegenden Schweregrad vorgekommen. In beiden Studien gab es keine Todesfälle. Insgesamt hat nur ein Patient in der Studie CSL627_3002 aufgrund von einem UE die Studie abgebrochen (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

CSL627_1001	
Studienarm	Gesamt N = 174 n (%)
Alle UE	141 (81,0)
mild	94 (54,0)
moderat	42 (24,1)
schwerwiegend	5 (2,9)
SOC	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (27,6)
mild	37 (21,3)
moderat	11 (6,3)
schwerwiegend	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	28 (16,1)
mild	17 (9,8)
moderat	10 (5,7)
schwerwiegend	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (15,5)
mild	16 (9,2)
moderat	10 (5,7)
schwerwiegend	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (10,9)
mild	17 (9,8)
moderat	2 (1,1)
schwerwiegend	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (9,8)
mild	12 (6,9)
moderat	5 (2,9)
schwerwiegend	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (9,8)
mild	14 (8,0)
moderat	3 (1,7)
schwerwiegend	0

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (9,8)
mild	16 (9,2)
moderat	1 (0,6)
schwerwiegend	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (5,2)
mild	8 (4,6)
moderat	1 (0,6)
schwerwiegend	0
Untersuchungen	9 (5,2)
mild	9 (5,2)
moderat	0
schwerwiegend	0
Gefäßerkrankungen	7 (4,0)
mild	5 (2,9)
moderat	2 (1,1)
schwerwiegend	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,4)
mild	5 (2,9)
moderat	0
schwerwiegend	1 (0,6)
CSL627_3002	
Studienarm	Gesamt^b N = 84 n (%)
Alle UE	64 (76,2)
mild	36 (42,9)
moderat	24 (28,6)
schwerwiegend	4 (4,8)
SOC	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (51,2)
mild	30 (35,7)
moderat	12 (14,3)
schwerwiegend	1 (1,2)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (25,0)
mild	13 (15,5)
moderat	7 (8,3)
schwerwiegend	1 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (19,0)
mild	11 (13,1)
moderat	5 (6,0)
schwerwiegend	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (15,5)
mild	9 (10,7)
moderat	4 (4,8)
schwerwiegend	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (9,5)
mild	6 (7,1)
moderat	1 (1,2)
schwerwiegend	1 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (9,5)
mild	7 (8,3)
moderat	1 (1,2)
schwerwiegend	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (8,3)
mild	6 (7,1)
moderat	0
schwerwiegend	1 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (7,1)
mild	4 (4,8)
moderat	2 (2,4)
schwerwiegend	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (4,8)
mild	4 (4,8)
moderat	0
schwerwiegend	0

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (3,6)
mild	3 (3,6)
moderat	0
schwerwiegend	0
Augenerkrankungen	3 (3,6)
mild	3 (3,6)
moderat	0
schwerwiegend	0
Untersuchungen	2 (2,4)
mild	1 (1,2)
moderat	1 (1,2)
schwerwiegend	0
<p>Safety-Population</p> <p>a: Bei einem Patienten konnten mehrere UE aufgetreten sein.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.</p> <p>Quelle: (10, 11, 34)</p> <p>N: Gruppengröße; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

In der Tabelle 4-62 werden alle UE nach SOC klassifiziert dargestellt. Es werden die UE angezeigt, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten. Sowohl in der Studie CSL627_1001 als auch in der Studie CSL627_3002 sind am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetreten (27,6 % bzw. 51,2 %), wobei überwiegend eine kombinierte Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis) vorgekommen ist. Nachfolgend sind Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 26 Patienten (16,1 %) der CSL627_1001 Studie und bei 16 Patienten (19,0 %) der CSL627_3002 Studie sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei 27 Patienten (15,5 %) der Erwachsenen-Studie und bei 21 Patienten (25,0 %) der pädiatrischen Studie ebenfalls häufiger in Erscheinung getreten. Des Weiteren traten in beiden Studien Erkrankungen des Nervensystems (1001: 10,9 %; 3002: 9,5 %), des Gastrointestinaltrakts (1001: 9,8 %; 3002: 8,3 %) sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes (1001: 9,8 %; 3002: 4,8 %) auf. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums betrafen in der Studie CSL627_1001 neun (5,2 %) und in der Studie CSL627_3002 13 Patienten (15,5 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems nur jeweils sechs Patienten (3,4 % bzw. 7,1 %). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sind ebenfalls in beiden Studienpopulationen in Erscheinung getreten (1001: 9,8 %; 3002: 9,5 %). Seltener waren dagegen in beiden Studien Untersuchungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths sowie Augenerkrankungen ($\leq 5,2$ %; Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	CSL627_1001	CSL627_3002
Studienarm	Gesamt N = 174	Gesamt ^a N = 84
	n (%)	
Alle UE von besonderem Interesse ^b	15 (8,6)	14 (16,7)
Anaphylaktische Reaktionen ^c	14 (8,0)	9 (10,7)
Hypersensitivität ^d	2 (1,1)	7 (8,3)
Thromboembolische Ereignisse ^e	0	1 (1,2)
Hemmkörper	0	0 ^e

Safety-Population

a: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.

b: Bei einem Patienten konnten mehrere UE von besonderem Interesse aufgetreten sein.

c: Die Kategorie Anaphylaktische Reaktionen umfasst alle Ereignisse im SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (weit gefasste Suche).

d: Die Kategorie „Hypersensitivität“ umfasst auch die Hypersensitivität als Preferred Term.

e: Die embolischen und thrombotischen Ereignisse enthalten alle Ereignisse im SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ (enge Suche).

e: Ein Patient wurde fälschlicherweise trotz bereits existierender Hemmkörper eingeschlossen, die bei einer Nachtestung der initialen Probe entdeckt wurden. Dieser Patient wurde bei der Auswertung des UE Hemmkörper ausgeschlossen (N = 83).

Quelle: (10, 11, 34)

N: Gruppengröße; UE: unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardised MedDRA Queries

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: lokale Verträglichkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	CSL627_1001	CSL627_3002
Studienarm	Gesamt N = 13.580 ^a	Gesamt N = 4.774 ^a
	E ^b (%)	
Reaktion		
keine	13.491 (99,3)	4.747 (99,4)
sehr leicht	65 (0,5)	10 (0,2)
leicht	17 (0,1)	5 (0,1)
moderat	7 (0,1)	12 (0,3)
schwer	0	0

Safety-Population

a: Anzahl der Bewertungen der lokalen Verträglichkeit an der Einstichstelle.

b: Für die lokale Verträglichkeit werden die bewerteten Ereignisse dargestellt.

Quelle: (10, 11, 34)

N: Gruppengröße; E: Ereignis

Insgesamt sind unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CSL627_1001 bei 15 Patienten (8,6 %) und in der Studie CSL627_3002 bei 14 Patienten (16,7 %) aufgetreten. In beiden Studienarmen sind am häufigsten anaphylaktische Reaktionen vorgekommen (14 bzw. neun Patienten), gefolgt von hypersensitiven Reaktionen bei zwei bzw. sieben Patienten. Thromboembolische Ereignisse (TEE) sind nur in der pädiatrischen Studie CSL627_3002 bei einem Patienten in Erscheinung getreten. Bei beiden Studien sind keine Hemmkörper detektiert worden (Tabelle 4-63).

Die lokale Verträglichkeit an der Einstichstelle war in beiden Studien insgesamt sehr gut. In über 99 % der Bewertungen sind keine besonderen Reaktionen vermerkt worden. In der Studie CSL627_1001 sind nur bei 0,5 % der bewerteten Einstichstellen sehr leichte Reaktionen aufgetreten, leichte und moderate Reaktionen sind nur bei jeweils 0,1 % vorgekommen. In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 konnten in 0,6 % der beurteilten Einstichstellen Reaktionen von sehr leicht bis moderat festgestellt werden. Schwere Reaktionen sind in beiden Studien nicht aufgetreten (Tabelle 4-64).

Zusammenfassend zeigen die Daten zur Sicherheit, dass Lonoctocog alfa allgemein sehr gut verträglich ist. Die aufgetretenen UE, SUE und UE von besonderem Interesse waren selten schwerwiegend und spiegeln ein Profil wider, welches im Bereich der Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten bekannt ist (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63, Tabelle 4-64).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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 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.

Eine Durchführung von Interaktions- und Homogenitätstests wurde nicht durchgeführt, da es sich bei den dargestellten Studien um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht erfolgte nicht, da die Studienteilnehmer der beiden Studien nur männlichen Geschlechts waren. Ebenfalls ist eine Analyse nach Krankheits-schwere nicht möglich, da nur Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Studien eingeschlossen wurden. Eine Subgruppenanalyse für die Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie der Studie CSL627_1001 wurde nicht durchgeführt, da nur 13 Patienten in der Surgical-Population eingeschlossen waren.

Die hier dargestellten deskriptiven Subgruppendaten sind nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes geeignet. Aus Gründen der Transparenz werden die deskriptiven Subgruppendaten für folgende vom G-BA geforderten und a priori definierten Subgruppen für die beschriebenen Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002

Merkmal	Subgruppen	Endpunkte	a priori definiert für folgende Endpunkte
CSL627_1001			
Alter	12 bis < 18 Jahre vs. ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	alle Endpunkte ^a	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)	Europa vs. USA vs. Japan vs. Rest der Welt	alle Endpunkte ^a	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten
Prophylaxeregime^b	20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag vs. 20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche vs. 20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche	Annualisierte Blutungsraten	Annualisierte Blutungsraten
CSL627_3002			
Alter	0 bis < 6 Jahre vs. ≥ 6 bis < 12 Jahre	alle Endpunkte	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten

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

Merkmals	Subgruppen	Endpunkte	a priori definiert für folgende Endpunkte
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)	Europa vs. USA vs. Japan vs. Rest der Welt	alle Endpunkte	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten
BMI	< 30 kg/m ² vs. ≥ 30 kg/m ²	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Lokale Verträglichkeit	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Lokale Verträglichkeit
Abstammung	hellhäutig vs. dunkelhäutig vs. asiatisch vs. andere	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Lokale Verträglichkeit	Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit Annualisierte Blutungsraten Unerwünschte Ereignisse nach SOC Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Lokale Verträglichkeit

a: Hiervon ausgenommen ist der Endpunkt Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie, da nur 13 Patienten Teil der chirurgischen Substudie waren.
b: Die Subgruppenanalyse nach „Prophylaxeregime“ bezieht sich nur auf die prophylaktische Behandlung. Sie wird daher nicht für Patienten mit Bedarfsbehandlung durchgeführt.
BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; SOC: System Organ Class; USA: United States of America; vs.: versus

Subgruppenanalyse - Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit

Tabelle 4-66: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit

Subgruppe	Anzahl behandelter Blutungs-episoden	exzellent	gut	moderat	schlecht/ kein An- sprechen	fehlend	Erfolgs- rate ^{a,b} [95 % KI]
CSL627_1001							
Bedarfsbehandlung N = 590^c							
Alter							
12 bis < 18 Jahre	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	590	421 (71,4)	124 (21,0)	32 (5,4)	0	13 (2,2)	545 (92,4) [87,8; 95,3]

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

Subgruppe	Anzahl behandelter Blutungs-episoden	exzellent	gut	moderat	schlecht/ kein Ansprechen	fehlend	Erfolgs- rate ^{a,b} [95 % KI]
	n (%)						
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)							
Europa	459	322 (70,2)	107 (23,3)	30 (6,5)	0	0	429 (93,5) [89,6; 96,0]
USA	62	41 (66,1)	9 (14,5)	1 (1,6)	0	11 (17,7)	50 (80,6) [45,4; 95,4]
Japan	7	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	0	0	6 (85,7) [85,7; 85,7]
Rest der Welt	62	54 (87,1)	6 (9,7)	0	0	2 (3,2)	60 (96,8) [83,6; 99,4]
Prophylaxe N = 258^c							
Alter							
12 bis < 18 Jahre	46	35 (76,1)	9 (19,6)	2 (4,3)	0	0	44 (95,7) [85,2; 98,8]
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	212	147 (69,3)	47 (22,2)	18 (8,5)	0	0	194 (91,5) [84,4; 95,6]
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)							
Europa	104	65 (62,5)	27 (26,0)	12 (11,5)	0	0	92 (88,5) [75,5; 95,0]
USA	20	15 (75,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	0	0	19 (95,0) [70,6; 99,3]
Japan	22	17 (77,3)	3 (13,6)	2 (9,1)	0	0	20 (90,9) [69,6; 97,8]
Rest der Welt	112	85 (75,9)	22 (19,6)	5 (4,5)	0	0	107 (95,5) [86,4; 98,6]
Gesamt N = 848^c							
Alter							
12 bis < 18 Jahre	46	35 (76,1)	9 (19,6)	2 (4,3)	0	0	44 (95,7) [85,2; 98,8]
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	802	568 (70,8)	171 (21,3)	50 (6,2)	0	13 (1,6)	739 (92,1) [88,5; 94,7]

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

Subgruppe	Anzahl behandelter Blutungs-episoden	exzellent	gut	moderat	schlecht/ kein Ansprechen	fehlend	Erfolgs- rate ^{a,b} [95 % KI]
	n (%)						
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)							
Europa	563	387 (68,7)	134 (23,8)	42 (7,5)	0	0	521 (92,5) [89,0; 95,0]
USA	82	56 (68,3)	13 (15,9)	2 (2,4)	0	11 (13,4)	69 (84,1) [56,0; 95,7]
Japan	29	21 (72,4)	5 (17,2)	3 (10,3)	0	0	26 (89,7) [74,7; 96,2]
Rest der Welt	174	139 (79,9)	28 (16,1)	5 (2,9)	0	2 (1,1)	167 (96,0) [87,9; 98,5]
CSL627_3002							
Prophylaxe^d N = 215^c							
Alter							
0 bis < 6 Jahre	50	37 (74,0)	10 (20,0)	3 (6,0)	0	n.b.	47 (94,0) [83,7; 97,9]
6 bis < 12 Jahre	165	127 (77,0)	28 (17,0)	9 (5,5)	1 (0,6)	n.b.	155 (93,9) [85,8; 97,5]
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)							
Europa	92	61 (66,3)	21 (22,8)	9 (9,8)	1 (1,1)	n.b.	82 (89,1) [76,5; 95,4]
USA	10	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0	n.b.	9 (90,0) [59,3; 98,2]
Japan ^e	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Rest der Welt	113	96 (85,0)	15 (13,3)	2 (1,8)	0	n.b.	111 (98,2) [94,2; 99,5]
BMI							
< 30 kg/m ²	215	164 (76,3)	38 (17,7)	12 (5,6)	1 (0,5)	n.b.	202 (94,0) [87,8; 97,1]
≥ 30 kg/m ^{2e}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Subgruppe	Anzahl behandelter Blutungs-episoden	exzellent	gut	moderat	schlecht/ kein An- sprechen	fehlend	Erfolgs- rate ^{a,b} [95 % KI]
	n (%)						
Abstammung							
hellhäutig	132	97 (73,5)	24 (18,2)	10 (7,6)	1 (0,8)	n.b.	121 (91,7) [82,2; 96,3]
dunkelhäutig ^e	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
asiatisch	81	66 (81,5)	13 (16,0)	2 (2,5)	0	n.b.	79 (97,5) [92,4; 99,2]
andere	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	n.b.	2 (100,0) [n.b.]

Efficacy-Population

a: Behandlungserfolg ist definiert als Bewertung mit exzellent oder gut.

b: Primäranalyse: fehlende Angaben wurden als Misserfolg gewertet.

c: Gesamtanzahl der behandelten Blutungsepisoden.

d: Der Endpunkt Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).

e: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$, Japan und dunkelhäutig.

Quelle: (10, 11, 34)

BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; USA: United States of America

In der Studie CSL627_1001 konnte durchgehend in allen Behandlungsarmen eine hohe Erfolgsrate in der Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit gezeigt werden. Diese lag für die Subgruppendaten nach Region im niedrigsten Fall bei 80,6 % in der Subgruppe der aus den USA stammenden Patienten in der Bedarfsbehandlung und maximal bei 96,8 % bei Patienten in der Gruppe Rest der Welt in der Bedarfsbehandlung. Für die Auswertung nach Alter zeigte sich insgesamt sowohl bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) als auch bei Erwachsenen (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre) eine Erfolgsrate von über 90 %, sowohl in der Bedarfsbehandlung als auch in der Prophylaxe (Tabelle 4-66).

In der Studie CSL627_3002 in der Prophylaxe zeigte sich ebenfalls eine hohe Erfolgsrate mit über 90 % sowohl bei Kindern von 0 bis < 6 Jahren (94,0 %) als auch bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren (93,9 %). Die Erfolgsrate der Behandlung ausgewertet nach Region zeigte die niedrigste Erfolgsrate mit 89,1 % bei Patienten aus Europa im Vergleich zu 98,2 % bei Patienten aus der Gruppe Rest der Welt. In der Auswertung nach Abstammung lag die Erfolgsrate ebenfalls zwischen 91,7 % und 97,5 %. In der Gruppe andere hatten beide Patienten ein exzellentes oder gutes Ansprechen (Tabelle 4-66).

Subgruppenanalyse - Annualisierte Blutungsraten

Tabelle 4-67: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Spontanblutungsrate

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CSL627_1001			
Bedarfsbehandlung N = 27			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	0	n.b.	n.b.
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	27	24,8 (33,84)	11,7 (0; 151)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	16	35,49 (40,461)	22,71 (0,0; 151,0)
USA	4	9,70 (7,030)	11,67 (0,0; 15,5)
Japan	1	3,55 (n.b.)	3,55 (3,6; 3,6)
Rest der Welt	6	10,08 (10,803)	5,54 (0,0; 26,7)
Prophylaxe N = 146			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	14	6,1 (10,66)	2,2 (0; 41)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	132	1,7 (3,45)	0,0 (0; 18)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	69	1,46 (5,071)	0,00 (0,0; 40,6)
USA	18	0,49 (1,210)	0,00 (0,0; 4,2)
Japan	9	1,83 (4,268)	0,00 (0,0; 13,0)
Rest der Welt	50	3,62 (4,908)	1,33 (0,0; 18,0)
Prophylaxeregime^a			
20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag	8	0,16 (0,441)	0,00 (0,0; 1,2)
20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche	77	2,31 (3,892)	0,00 (0,0; 18,0)
20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche	46	2,38 (6,736)	0,00 (0,0; 40,6)
CSL627_3002			
Prophylaxe^b N = 80			
Alter			
0 bis < 6 Jahre	35	0,81 (1,499)	0,00 (0,0; 5,4)
6 bis < 12 Jahre	45	2,39 (3,607)	0,00 (0,0; 14,0)

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	46	1,44 (2,980)	0,00 (0,0; 12,2)
USA	4	0,85 (1,021)	0,68 (0,0; 2,0)
Japan ^c	0	n.b.	n.b.
Rest der Welt	30	2,21 (3,114)	1,54 (0,0; 14,0)
BMI			
< 30 kg/m ²	80	1,70 (2,972)	0,00 (0,0; 14,0)
≥ 30 kg/m ^{2c}	0	n.b.	n.b.
Abstammung			
hellhäutig	58	1,29 (2,696)	0,00 (0,0; 12,2)
dunkelhäutig ^c	0	n.b.	n.b.
asiatisch	21	2,91 (3,468)	2,15 (0,0; 14,0)
andere	1	0,00 (n.b.)	0,00 (0,0; 0,0)
Efficacy-Population			
a: Die Subgruppenanalyse nach „Prophylaxeregime“ bezieht sich nur auf die prophylaktische Behandlung. Sie wird daher nicht für Patienten mit Bedarfsbehandlung durchgeführt.			
b: Der Endpunkt Annualisierte Spontanblutungsrate wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).			
c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI ≥ 30kg/m ² , Japan und dunkelhäutig.			
Quelle: (10, 11, 34)			
BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; USA: United States of America			

Tabelle 4-68: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CSL627_1001			
Bedarfsbehandlung N = 27			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	0	n.b.	n.b.
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	27	31,1 (35,56)	19,6 (0; 163)

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

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	16	41,59 (42,383)	28,08 (0,0; 163,3)
USA	4	17,13 (10,098)	17,75 (4,7; 28,3)
Japan	1	6,22 (n.b.)	6,22 (6,2; 6,2)
Rest der Welt	6	16,76 (15,705)	14,33 (2,7; 39,7)
Prophylaxe N = 146			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	14	7,7 (10,34)	5,3 (0; 41)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	132	2,6 (3,88)	1,0 (0; 19)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	69	2,48 (5,374)	0,00 (0,0; 40,6)
USA	18	1,73 (1,770)	1,16 (0,0; 6,1)
Japan	9	2,51 (4,556)	0,00 (0,0; 13,0)
Rest der Welt	50	4,57 (5,222)	2,57 (0,0; 19,3)
Prophylaxeregime^a			
20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag	8	0,69 (0,998)	0,00 (0,0; 2,5)
20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche	77	3,30 (4,309)	1,53 (0,0; 19,3)
20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche	46	3,34 (6,883)	0,00 (0,0; 40,6)
CSL627_3002			
Prophylaxe^b N = 80			
Alter			
0 bis < 6 Jahre	35	3,00 (3,932)	2,12 (0,0; 17,0)
6 bis < 12 Jahre	45	6,94 (6,047)	5,11 (0,0; 23,7)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	46	4,80 (5,591)	2,63 (0,0; 21,7)
USA	4	4,59 (3,017)	4,32 (1,5; 8,2)
Japan ^c	0	n.b.	n.b.
Rest der Welt	30	5,95 (5,813)	4,58 (0,0; 23,7)
BMI			
< 30 kg/m ²	80	5,22 (5,557)	3,69 (0,0; 23,7)
≥ 30 kg/m ^{2c}	0	n.b.	n.b.

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Abstammung			
hellhäutig	58	5,13 (5,530)	2,86 (0,0; 21,7)
dunkelhäutig ^c	0	n.b.	n.b.
asiatisch	21	5,50 (5,889)	4,22 (0,0; 23,7)
andere	1	4,54 (n.b.)	4,54 (4,5; 4,5)
Efficacy-Population			
a: Die Subgruppenanalyse nach „Prophylaxeregime“ bezieht sich nur auf die prophylaktische Behandlung. Sie wird daher nicht für Patienten mit Bedarfsbehandlung durchgeführt.			
b: Der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).			
c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI \geq 30kg/m ² , Japan und dunkelhäutig.			
Quelle: (10, 11, 34)			
BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; USA: United States of America			

Tabelle 4-69: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CSL627_1001			
Bedarfsbehandlung N = 27			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	0	n.b.	n.b.
\geq 18 bis \leq 65 Jahre	27	5,5 (6,27)	3,1 (0; 21)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	16	5,48 (5,603)	4,82 (0,0; 16,4)
USA	4	7,04 (7,836)	4,98 (0,0; 18,2)
Japan	1	2,67 (n.b.)	2,67 (2,7; 2,7)
Rest der Welt	6	4,80 (8,343)	1,37 (0,0; 21,5)
Prophylaxe N = 146			
Alter			
12 bis < 18 Jahre	14	1,3 (2,69)	0,0 (0; 9)
\geq 18 bis \leq 65 Jahre	132	0,7 (1,39)	0,0 (0; 8)

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	69	0,74 (1,717)	0,00 (0,0; 9,3)
USA	18	0,93 (1,163)	0,68 (0,0; 4,2)
Japan	9	0,68 (1,590)	0,00 (0,0; 4,7)
Rest der Welt	50	0,61 (1,465)	0,00 (0,0; 7,8)
Prophylaxeregime^a			
20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag	8	0,38 (0,697)	0,00 (0,0; 1,6)
20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche	77	0,71 (1,614)	0,00 (0,0; 9,3)
20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche	46	0,70 (1,574)	0,00 (0,0; 7,8)
CSL627_3002			
Prophylaxe^b N = 80			
Alter			
0 bis < 6 Jahre	35	1,48 (1,919)	0,00 (0,0; 7,2)
6 bis < 12 Jahre	45	2,90 (2,871)	2,52 (0,0; 10,0)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	46	1,99 (2,380)	1,98 (0,0; 8,7)
USA	4	2,22 (1,185)	1,79 (1,4; 3,9)
Japan ^c	0	n.b.	n.b.
Rest der Welt	30	2,72 (2,984)	1,92 (0,0; 10,0)
BMI			
< 30 kg/m ²	80	2,28 (2,583)	1,97 (0,0; 10,0)
≥ 30 kg/m ^{2c}	0	n.b.	n.b.
Abstammung			
hellhäutig	58	2,20 (2,462)	2,06 (0,0; 10,0)
dunkelhäutig ^c	0	n.b.	n.b.
asiatisch	21	2,49 (3,002)	1,38 (0,0; 8,6)
andere	1	2,27 (n.b.)	2,27 (2,3; 2,3)

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Efficacy-Population			
a: Die Subgruppenanalyse nach „Prophylaxeregime“ bezieht sich nur auf die prophylaktische Behandlung. Sie wird daher nicht für Patienten mit Bedarfsbehandlung durchgeführt.			
b: Der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben, Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten, Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).			
c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$, Japan und dunkelhäutig.			
Quelle: (10, 11, 34)			
BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; USA: United States of America			

Tabelle 4-70: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden (CSL627_3002)

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CSL627_3002			
Prophylaxe^a N = 80			
Alter			
0 bis < 6 Jahre	35	1,13 (1,864)	0,00 (0,0; 6,2)
6 bis < 12 Jahre	45	4,30 (4,802)	2,31 (0,0; 20,5)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa	46	2,48 (3,730)	0,00 (0,0; 15,2)
USA	4	2,36 (2,637)	1,67 (0,0; 6,1)
Japan ^b	0	n.b.	n.b.
Rest der Welt	30	3,66 (4,758)	1,81 (0,0; 20,5)
BMI			
< 30 kg/m ²	80	2,91 (4,103)	1,62 (0,0; 20,5)
$\geq 30\text{ kg/m}^{2b}$	0	n.b.	n.b.
Abstammung			
hellhäutig	58	2,89 (3,853)	1,75 (0,0; 15,2)
dunkelhäutig ^b	0	n.b.	n.b.
asiatisch	21	3,11 (4,871)	1,63 (0,0; 20,5)
andere	1	0,00 (n.b.)	0,00 (0,0; 0,0)

Subgruppe	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
<p>Efficacy-Population</p> <p>a: Der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).</p> <p>b: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$, Japan und dunkelhäutig.</p> <p>Quelle: (11, 34)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; USA: United States of America</p>			

Annualisierte Spontanblutungsrate

In der Studie CSL627_1001 lag die mediane annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) für Patienten aus Europa mit Bedarfsbehandlung bei 22,71, während in der Prophylaxebehandlung eine mediane AsBR von 0,0 für Patienten aus Europa erreicht wurde. Ähnliches gilt für die übrigen Regionen in denen, wie in der Gesamtpopulation, die AsBR in der Bedarfsbehandlung über der AsBR der prophylaktischen Behandlung lag.

In der prophylaktischen Behandlung lag die AsBR bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) im Median bei 2,2 während erwachsene Patienten (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre) eine mediane AsBR von 0,00 aufwiesen. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen ist dies jedoch nicht repräsentativ.

Die Subgruppendaten nach Prophylaxeregime zeigen sowohl für die Dosierung von 20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag als auch für 20 - 50 I.E./kg zweimal oder dreimal die Woche eine mediane AsBR von 0,00 (Tabelle 4-67).

In der Studie CSL627_3002 zeigte sich für beide Altersgruppen (0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) eine mediane AsBR von 0,0. Bei der Auswertung nach Region schwankte die AsBR zwischen 0,0 für Patienten aus Europa und 1,54 für Patienten der Gruppe Rest der Welt. Patienten mit asiatischer Abstammung zeigten eine mediane AsBR von 2,15 während hellhäutige und Patienten anderer Abstammung eine mediane AsBR von 0,0 zeigten (Tabelle 4-67).

Annualisierte Blutungsrate

In der Studie CSL627_1001 lag die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) für Patienten in Bedarfsbehandlung und im Alter von ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre bei 19,6, während die mediane ABR für Patienten im selben Alter in einem prophylaktischen Behandlungsregime bei 1,0 lag. Jüngere Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahre in Prophylaxe hatten einen Median von 5,3.

In der Auswertung nach Region lag die mediane ABR in der Bedarfsbehandlung bei 28,08 für Patienten aus Europa, bei 6,22 für Patienten aus Japan und bei 14,33 bzw. 17,75 für Patienten aus der Gruppe Rest der Welt bzw. den USA. In der Prophylaxe lag die mediane ABR bei 0,00 für Patienten aus Europa und Japan und bei 1,16 bzw. 2,57 für Patienten aus den USA bzw. der Gruppe Rest der Welt.

In der Auswertung nach Prophylaxeregime hatten Patienten mit einem Regime von 20 - 40 I.E./kg jeden zweiten Tag und 20 - 50 I.E./kg zweimal die Woche eine mediane ABR von 0,00 während Patienten mit einer Dosierung von 20 - 50 I.E./kg dreimal pro Woche eine mediane ABR von 1,53 zeigten (Tabelle 4-68).

In der Studie CSL627_3002 hatten Patienten in der Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre eine mediane ABR von 2,12 und Patienten von 6 bis < 12 Jahren eine ABR von 5,11. In der Auswertung nach Region hatten Patienten aus der Gruppe Rest der Welt mit 4,58 die höchste mediane ABR während Patienten aus Europa mit einer medianen ABR von 2,63 die geringste Blutungsrate aufwiesen. Die mediane ABR für hellhäutige Patienten lag bei 2,86 während Patienten asiatischer Abstammung bzw. der Gruppe anderer Abstammung eine mediane ABR von 4,22 bzw. 4,54 zeigten (Tabelle 4-68).

Annualisierte Blutungsrate für traumatische Blutungsepisoden

In der Studie CSL627_1001 lag die mediane ABR für traumatische Blutungsepisoden in der Bedarfsbehandlung bei der älteren Patientengruppe (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre) bei 3,1 während in der prophylaktischen Behandlung in beiden Altersgruppen (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre und 12 bis < 18 Jahre) ein Median von 0,0 erreicht wurde.

In der Subgruppenanalyse nach Region lag der Median der ABR für traumatische Blutungsepisoden in der Bedarfsbehandlung bei 1,37 bei Patienten aus der Gruppe Rest der Welt, bei 2,67 bei Patienten aus Japan und bei 4,82 bzw. 4,98 bei Patienten aus Europa bzw. den USA. In der Prophylaxe lag die mediane ABR bei 0,00 für Patienten aus Europa, Japan und der Gruppe Rest der Welt und bei 0,68 bei Patienten aus den USA. In der Auswertung nach Prophylaxeregime zeigten alle Patienten eine mediane ABR von 0,00 (Tabelle 4-69).

In der Studie CSL627_3002 hatten Patienten in der Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre eine mediane ABR von 0,00 während Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren eine ABR von 2,52 aufwiesen. In der Auswertung nach Region zeigten Patienten aus Europa, den USA und der Gruppe Rest der Welt insgesamt eine mediane ABR < 2. Die mediane ABR lag für asiatische Patienten bei 1,38 während hellhäutige Patienten und die Gruppe anderer Abstammung eine mediane ABR von 2,06 bzw. 2,27 aufwiesen (Tabelle 4-69).

Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden

In der Studie CSL627_3002 zeigt sich für die Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre eine mediane ABR von Gelenkblutungsepisoden von 0,00 während die Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahre eine mediane ABR von Gelenkblutungsepisoden von 2,31 aufwiesen.

Bei den Subgruppendaten nach Region lag für Patienten aus Europa die ABR für Gelenkblutungsepisoden im Median bei 0,00, für Patienten aus den USA und der Gruppe Rest der Welt bei 1,67 bzw. 1,81. Hellhäutige und asiatische Patienten zeigten eine mediane ABR für Gelenkblutungsepisoden von 1,75 bzw. 1,63 während Patienten anderer Abstammung eine mediane ABR von 0,00 zeigten (Tabelle 4-70).

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

Subgruppenanalyse - Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase

Tabelle 4-71: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase

Subgruppe	Anzahl Blutungen	Anzahl behandelter Blutungen	Anzahl der benötigten Injektionen bis zur Hämostase			
			1 Injektion	2 Injektionen	3 Injektionen	> 3 Injektionen
	n		n (%)			
CSL627_1001						
Bedarfsbehandlung N = 594^a						
Alter						
12 bis < 18 Jahre	0	0	0	0	0	0
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	594	590	488 (82,7)	71 (12,0)	19 (3,22)	12 (2,03)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)						
Europa	460	459	364 (79,3)	67 (14,6)	18 (3,92)	10 (2,18)
USA	63	62	61 (98,4)	1 (1,61)	0	0
Japan	8	7	4 (57,1)	0	1 (14,3)	2 (28,6)
Rest der Welt	63	62	59 (95,2)	3 (4,84)	0	0
Prophylaxe N = 278^a						
Alter						
12 bis < 18 Jahre	52	46	40 (87,0)	4 (8,70)	1 (2,17)	1 (2,17)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	226	212	158 (74,5)	32 (15,1)	9 (4,25)	13 (6,13)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)						
Europa	106	104	72 (69,2)	15 (14,4)	5 (4,81)	12 (11,5)
USA	21	20	16 (80,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	0
Japan	27	22	17 (77,3)	3 (13,6)	1 (4,55)	1 (4,55)
Rest der Welt	124	112	93 (83,0)	15 (13,4)	3 (2,68)	1 (0,89)
Gesamt N = 872^a						
Alter						
12 bis < 18 Jahre	52	46	40 (87,0)	4 (8,70)	1 (2,17)	1 (2,17)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	820	802	646 (80,5)	103 (12,8)	28 (3,49)	25 (3,12)

Subgruppe	Anzahl Blutungen	Anzahl behandelter Blutungen	Anzahl der benötigten Injektionen bis zur Hämostase			
			1 Injektion	2 Injektionen	3 Injektionen	> 3 Injektionen
n		n (%)				
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)						
Europa	566	563	436 (77,4)	82 (14,6)	23 (4,09)	22 (3,91)
USA	84	82	77 (93,9)	4 (4,88)	1 (1,22)	0
Japan	35	29	21 (72,4)	3 (10,3)	2 (6,90)	3 (10,3)
Rest der Welt	187	174	152 (87,4)	18 (10,3)	3 (1,72)	1 (0,57)
CSL627_3002						
Prophylaxe^a N = 256^b						
Alter						
0 bis < 6 Jahre	79	50	36 (72,0)	11 (22,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
6 bis < 12 Jahre	177	165	131 (79,4)	23 (13,9)	5 (3,0)	6 (3,6)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)						
Europa	124	92	62 (67,4)	20 (21,7)	5 (5,4)	5 (5,4)
USA	10	10	9 (90,0)	1 (10,0)	0	0
Japan ^c	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Rest der Welt	122	113	96 (85,0)	13 (11,5)	2 (1,8)	2 (1,8)
Efficacy-Population						
a: Der Endpunkt Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase wurde für die gesamte Studienpopulation der Studie CSL627_3002 erhoben. Die Patientengruppe mit einer episodischen Behandlung umfasst nur drei Patienten. Da die Bedarfsbehandlung bei Kindern nicht leitlinienkonform ist, wird auf eine Darstellung der Bedarfstherapie bei diesem Endpunkt verzichtet (3).						
b: Gesamtanzahl der behandelten Blutungen.						
c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in der Subgruppe Japan.						
Quelle: (11, 34, 36, 37)						
N: Gruppengröße; USA: United States of America						

In der Studie CSL627_1001 konnten insgesamt sowohl in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre als auch in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre die behandelten Blutungsepisoden überwiegend mit einer Injektion gestillt werden (87,0 % bzw. 80,5 %). Bei 8,70 % bzw. 12,8 % der behandelten Blutungen wurden zwei Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase benötigt. In weniger als 7 % der Fälle waren mehr als zwei Injektionen notwendig.

Bei der Auswertung nach Region konnten im Gesamtüberblick ebenfalls die Blutungen größtenteils nach einer Injektion gestillt werden (USA: 93,9 %, Rest der Welt: 87,4 %, Europa: 77,4 %, Japan: 72,4 %). Zwei Injektionen wurden in allen Regionen bei ≤ 15 % der aufgetretenen Blutungen benötigt und mehr als zwei Injektionen waren bei ≤ 8 % notwendig.

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

In der Aufteilung nach Bedarfsbehandlung und Prophylaxe zeigten die Daten ein vergleichbares Muster. Eine Bedarfsbehandlung erhielten nur Erwachsene im Alter von ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre. Von den 590 behandelten Blutungen konnten 82,7 % mit einer Injektion, 12,0 % mit zwei Injektionen und < 6 % mit mehr als zwei Injektionen gestillt werden.

In allen Regionen konnte in der Bedarfsbehandlung bei dem überwiegenden Teil der Blutungen eine Hämostase nach einer Injektion erreicht werden. In Europa mussten 14,6 % der Blutungen mit zwei Injektionen gestillt werden. In Japan waren dagegen bei keiner Blutung zwei Injektionen notwendig, wobei in einem bzw. zwei Fällen ≥ 3 Injektionen benötigt wurden. In den anderen Regionen wurden in weniger als 7 % der Blutungen mehr als zwei Injektionen benötigt (Tabelle 4-71).

In der Prophylaxebehandlung konnten sowohl in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre als auch in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre der Großteil der aufgetretenen Blutungen durch eine Injektionen gestillt werden (87,0 % bzw. 74,5). Bei 8,70 % bzw. 15,1 % der Blutungen waren zwei Injektionen von Nöten. In der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre musste jeweils nur eine Blutungen mit drei bzw. mehr als drei Injektionen behandelt werden. In der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre waren es dagegen neun (4,25 %) bzw. 13 Blutungen (6,13 %) (Tabelle 4-71).

In der Studie CSL627_3002 konnte in den beiden Altersgruppen (0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahren) die behandelten Blutungen größtenteils mit einer Injektion gestoppt werden. Bei 22,0 % bzw. 13,9 % der versorgten Blutungsepisoden waren zwei Injektionen notwendig während in weniger als 7 % der Fälle mehr als zwei Injektionen benötigt wurden, um eine ausreichende Hämostase zu erreichen.

In den Subgruppendaten nach Region wurden keine Blutungen in Japan dokumentiert, da es hier keine Patienten gab. In den anderen Regionen konnten von den behandelten Blutungen in den USA bei 90,0 %, in der Gruppe Rest der Welt bei 85,0 % und in Europa bei 67,4 % mit einer Injektion erfolgreich versorgt werden. In den USA musste nur eine Blutungen mit zwei Injektionen gestoppt werden und keine Blutungen mit ≥ 3 Injektionen. Dagegen wurden in Europa 21,7 % und in der Gruppe Rest der Welt 11,5 % der Blutungen mit zwei Injektionen behandelt und ≥ 3 Injektionen wurden in Europa bei jeweils 5,4 % und in der Gruppe Rest der Welt jeweils 1,8 % der Blutungen benötigt (Tabelle 4-71).

Subgruppenanalyse - Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe

Tabelle 4-72: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe

Subgruppe	Prophylaktische Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))	Gesamte verabreichte Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))
	I.E./kg KG	
CSL627_1001		
Gesamt N = 146		
Alter		
12 bis < 18 Jahre (N = 14)	3.795,9 (1.315,25)	4.212,4 (1.514,73)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 132)	4.568,5 (1.808,45)	5.100,2 (2.387,84)

Subgruppe	Prophylaktische Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))	Gesamte verabreichte Dosis pro Patient pro Jahr (MW (SD))
	I.E./kg KG	
Zentrums- und Länder-effekte (Geographische Region)		
Europa (N = 69)	4.888,0 (2.205,48)	5.200,2 (2.268,62)
USA (N = 18)	4.626,3 (1.283,49)	4.792,9 (1.368,64)
Japan (N = 9)	3.827,3 (1.447,01)	3.990,2 (1.524,98)
Rest der Welt (N = 50)	4.023,8 (1.077,36)	5.024,0 (2.761,27)
CSL627_3002		
Gesamt N = 80		
Alter		
0 bis < 6 Jahre (N = 35)	4.432,98 (1.508,914)	4.775,59 (1.552,200)
6 bis < 12 Jahre (N = 45)	4.218,19 (1.486,976)	5.127,94 (2.546,122)
Zentrums- und Länder-effekte (Geographische Region)		
Europa (N = 46)	4.593,93 (1.599,416)	5.428,84 (2.487,871)
USA (N = 4)	4.469,00 (1.819,884)	5.580,87 (2.318,518)
Japan ^a (N = 0)	n.b.	n.b.
Rest der Welt (N = 30)	3.859,20 (1.183,958)	4.195,10 (1.256,123)
Efficacy-Population a: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in der Subgruppe Japan. Quelle: (11, 34, 36, 37) I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergeweicht; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; SD: Standard deviation; USA: United States of America		

In der Studie CSL627_1001 lag der gesamte Jahresdurchschnittsverbrauch pro Dosis pro Patient in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre bei 4.212,4 I.E./kg KG und in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre bei 5.100,2 I.E./kg KG. In der Prophylaxe wurden im Durchschnitt pro Dosis 3.795,9 I.E./kg KG bzw. 4.568,5 I.E./kg KG verabreicht.

In Europa wurde durchschnittlich sowohl insgesamt als auch in der Prophylaxe am meisten pro Dosis pro Patient injiziert (5.200,2 bzw. 4.888,0 I.E./kg KG). In Japan wurde dagegen im Mittel am wenigsten verbraucht (3.990,2 bzw. 3.827,3 I.E./kg KG) (Tabelle 4-72).

In der Studie CSL627_3002 lag der Jahresdurchschnittsverbrauch der prophylaktischen Dosis in der Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre im Durchschnitt bei 4.432,98 I.E./kg KG pro Patient und in der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre bei 4.218,19 I.E./kg KG pro Patient. Der Gesamtjahresverbrauch war in beiden Altersgruppen im Mittel pro Patient höher als in der prophylaktischen Behandlung (4.775,59 bzw. 5.127,94 I.E./kg KG).

In Japan wurde kein Patient behandelt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der prophylaktischen Dosis pro Patient lag in Europa bei 4.593,93, in den USA bei 4.469,00 und in der Gruppe Rest

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

der Welt bei 3.859,20 I.E./kg KG. Der gesamte Jahresdurchschnittsverbrauch lag in allen Regionen höher (Tabelle 4-72).

Subgruppenanalyse - Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})

Tabelle 4-73: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Faktor VIII-Aktivität (ChS Assay)

Subgruppe	24 h	48 h	72 h	96 h
	n (%) (MW [I.E./dl])			
CSL627_1001				
	Teil 1 und 3 N = 91			Teil 3 N = 64
Alter				
12 bis < 18 Jahre (Teil 1 + 3: N = 10; Teil 3: N = 10)	10 (100,0 ^a) (22,1)	9 (90,0 ^a) (7,93)	7 (70,0 ^a) (3,46)	2 (20,0 ^a) (3,22)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (Teil 1 + 3: N = 81; Teil 3: N = 54)	80 (98,8 ^a) (28,7)	78 (96,3 ^a) (9,69)	65 (80,2) (4,00)	20 (37,0 ^a) (2,37)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				
Europa (Teil 1 + 3: N = 39; Teil 3: N = 21)	38 (97,4 ^a) (26,0)	36 (92,3 ^a) (8,59)	31 (79,5 ^a) (3,22)	5 (23,8 ^a) (1,82)
USA (Teil 1 + 3: N = 14; Teil 3: N = 5)	14 (100,0 ^a) (31,1)	14 (100,0 ^a) (9,83)	10 (71,4 ^a) (5,10)	1 (20,0 ^a) (1,14)
Japan (Teil 1 + 3: N = 10; Teil 3: N = 10)	10 (100,0 ^a) (29,9)	10 (100,0 ^a) (10,7)	9 (90,0 ^a) (4,33)	6 (60,0 ^a) (2,57)
Rest der Welt (Teil 1 + 3: N = 28; Teil 3: N = 28)	28 (100,0 ^a) (28,2)	27 (96,4 ^a) (10,1)	22 (78,6 ^a) (4,82)	10 (35,7 ^a) (2,81)
CSL627_3002				
	N = 39			
Alter				
0 bis < 6 Jahre (N = 20)	20 (100,0 ^a) (14,7)	16 (80,0 ^a) (3,78)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
6 bis < 12 Jahre (N = 19)	19 (100,0 ^a) (15,6)	16 (84,2 ^a) (3,43)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

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

Subgruppe	24 h	48 h	72 h	96 h
	n (%) (MW [I.E./dl])			
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				
Europa (N = 25)	25 (100,0 ^a) (16,2)	21 (84,0 ^a) (3,94)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
USA (N = 4)	4 (100,0 ^a) (13,9)	3 (75,0 ^a) (2,25)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
Japan ^c (N = 0)	n.b.	n.b.	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
Rest der Welt (N = 10)	10 (100,0 ^a) (13,1)	8 (80,0 ^a) (3,23)	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
PK-Population				
a: Eigene Berechnungen, gerundet auf die erste Nachkommastelle.				
b: In der Studie CSL627_3002 wurden zum Zeitpunkt 72 und 96 Stunden keine PK-Parameter erhoben.				
c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in der Subgruppe Japan.				
Quelle: (10, 11, 34, 36, 37)				
ChS: Chromogenic Substrate; dl: Deziliter; h: Stunde; I.E.: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; USA: United States of America				

Tabelle 4-74: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) (ChS Assay)

Subgruppe	I.E.*h/dl	
CSL627_1001 N = 27		
	Lonococog alfa	Octocog alfa (Advate)
Alter		
12 bis < 18 Jahre ^a (N = 0)	n.b.	n.b.
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 27)	2.000	1.750
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)		
Europa (N = 18)	1.920	1.650
USA (N = 9)	2.160	1.940
Japan ^b (N = 0)	n.b.	n.b.
Rest der Welt ^b (N = 0)	n.b.	n.b.
CSL627_3002 N = 39		
	Lonococog alfa	
Alter		
0 bis < 6 Jahre (N = 20)		1.010
6 bis < 12 Jahre (N = 19)		1.090

Subgruppe	I.E.*h/dl
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)	
Europa (N = 25)	1.080
USA (N = 4)	1.010
Japan ^c (N = 0)	n.b.
Rest der Welt (N = 10)	987
PK-Population a: Alle Patienten in Teil 1 der Studie CSL627_1001 waren in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre. Die Darstellung entspricht daher der Hauptanalyse. b: In Teil 1 der Studie CSL627_1001 gab es keine Patienten aus Japan und dem Rest der Welt, die den Kriterien der PK-Population genügten. c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten aus Japan, die den Kriterien der PK-Population genügten. Quelle: (10, 11, 34, 36, 37) AUC _{0-t} : Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration; ChS: Chromogenic Substrate; dl: Deziliter; h: Stunde; dl: deziliter; h: Stunde; I.E.: Internationale Einheit; N: Gruppengröße; PK: Pharmakokinetik; USA: United States of America	

In der Studie CSL627_1001 hatten in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre nach 24 Stunden 100 % der Patienten eine Faktor VIII-Aktivität über 1 I.E./dl. Nach 96 Stunden konnte noch bei 20 % eine Aktivität > 1 I.E./dl gemessen werden. In der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre zeigten nach 24 Stunden 98,8 % der Patienten und nach 96 Stunden noch 37,0 % der Patienten einen Faktorspiegel über 1 I.E./dl.

In den Subgruppendaten nach Region konnte in allen Regionen bei ebenfalls knapp 100 % der Patienten nach 24 Stunden eine Faktor VIII-Aktivität über dem Schwellenwert von 1 I.E./dl nachgewiesen werden. Während in Europa und den USA bei ca. 20 % der Patienten (23,8 % bzw. 20,0 %) und in der Gruppe Rest der Welt noch bei 35,7 %, konnte in Japan sogar noch bei 60 % der Patienten nach 96 Stunden eine Restaktivität von über 1 I.E./dl festgestellt werden.

In der Studie CSL627_3002 wurde die Faktor VIII-Aktivität nur nach 24 und 48 Stunden gemessen. Sowohl in allen Altersgruppen (0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) als auch in allen Regionen (außer Japan, da es hier keine Patienten gab) wurde nach 24 Stunden bei 100 % der Patienten ein Faktorspiegel von über 1 I.E./dl nachgewiesen. Nach 48 Stunden konnte in ≥ 75 % der Patienten eine Aktivität > 1 I.E./dl gemessen werden (Tabelle 4-73).

In der Studie CSL627_1001 gab es in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre keine Patienten, von denen die AUC_{0-t} bestimmt werden konnte. In der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre entsprach die AUC_{0-t} den Ergebnissen der Primäranalyse mit 2.000 I.E.*h/dl für Lonoctocog alfa und 1.750 I.E.*h/dl für Ocotocog alfa (Tabelle 4-55).

In der Auswertung nach Region gab es ebenfalls für Patienten aus Japan und der Gruppe Rest der Welt keine Angaben zur AUC_{0-t}. Dagegen konnte von Patienten aus den USA und Europa die AUC_{0-t} bestimmt werden. Im Vergleich war in beiden Regionen die AUC_{0-t} für

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

Lonococog alfa gegenüber Ocotocog alfa höher (USA: 2.160 vs. 1.940 I.E.*h/dl; Europa: 1.920 vs. 1.650 I.E.*h/dl).

In der Studie CSL627_3002 wurde in den Altersgruppen 0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre eine vergleichbare AUC_{0-t} bestimmt (1.010 bzw. 1.090 I.E.*h/dl). In der Aufteilung nach Region gab es für Japan keine Patienten für die die AUC_{0-t} berechnet werden konnte. In Europa, in den USA und in der Gruppen Rest der Welt konnten keine großen Unterschiede in der AUC_{0-t} festgestellt werden (1.080, 1.010 bzw. 987 I.E.*h/dl) (Tabelle 4-74).

Subgruppenanalyse - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Subgruppe	Anzahl Patienten mit		
	≥ 1 UE	≥ 1 SUE	UE mit Schweregrad schwerwiegend
	n (%)		
CSL627_1001			
Gesamt N = 174			
Alter			
12 bis < 18 Jahre (N = 14)	10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 160)	103 (64,4)	5 (3,1)	3 (1,9)
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa (N = 86)	53 (61,6)	4 (4,7)	1 (1,2)
USA (N = 22)	17 (77,3)	2 (9,1)	2 (9,1)
Japan (N = 10)	8 (80,0)	0	0
Rest der Welt (N = 56)	35 (62,5)	1 (1,8)	2 (3,6)
CSL627_3002			
Gesamt^a N = 84			
Alter			
0 bis < 6 Jahre (N = 35)	28 (80,0)	4 (11,4)	3 (8,6)
6 bis < 12 Jahre (N = 49)	36 (73,5)	5 (10,2)	1 (2,0)

Subgruppe	Anzahl Patienten mit		
	≥ 1 UE	≥ 1 SUE	UE mit Schweregrad schwerwiegend
	n (%)		
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
Europa (N = 49)	35 (71,4)	3 (6,1)	2 (4,1)
USA (N = 4)	4 (100,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Japan ^c (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.
Rest der Welt (N = 31)	25 (80,6)	5 (16,1)	1 (3,2)
BMI			
< 30 kg/m ² (N = 84) ^b	64 (76,2)	9 (10,7)	4 (4,8)
≥ 30 kg/m ^{2c} (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.
Abstammung			
hellhäutig (N = 61)	47 (77,0)	5 (8,2)	3 (4,9)
dunkelhäutig ^c (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.
asiatisch (N = 22)	16 (72,7)	4 (18,2)	1 (4,5)
andere (N = 1)	1 (100,0)	0	0
<p>Safety-Population</p> <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.</p> <p>b: Darstellung entspricht der Hauptanalyse, da es in der Subgruppe BMI ≥ 30kg/m² keine Patienten gab.</p> <p>c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI ≥ 30kg/m², Japan und dunkelhäutig.</p> <p>Quelle: (10, 11, 34, 36, 37)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America</p>			

Tabelle 4-76: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten (CSL627_1001)^a

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
	12 bis < 18 Jahre (N = 14)	≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 160)	Europa (N = 86)	USA (N = 22)	Japan (N = 10)	Rest der Welt (N = 56)
	n (%)					
CSL627_1001						
Gesamt N = 174						
Alle UE	10 (71,4)	103 (64,4)	53 (61,6)	17 (77,3)	8 (80,0)	35 (62,5)
mild	7 (50,0)	87 (54,4)	32 (37,2)	9 (40,9)	6 (60,0)	20 (35,7)
moderat	2 (21,4)	39 (24,4)	20 (23,3)	6 (27,3)	2 (20,0)	13 (23,2)
schwerwiegend	2 (14,3)	3 (1,9)	1 (1,2)	2 (9,1)	0	2 (3,6)
SOC						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (42,9)	39 (24,4)	23 (26,7)	7 (31,8)	6 (60,0)	12 (21,4)
mild	5 (35,7)	32 (20,0)	15 (17,4)	6 (27,3)	6 (60,0)	10 (17,9)
moderat	1 (7,1)	10 (6,3)	8 (9,3)	1 (4,5)	0	2 (3,6)
schwerwiegend	0	0	0	0	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	26 (16,3)	14 (16,3)	3 (13,6)	0	11 (19,6)
mild	n.b.	17 (10,6)	10 (11,6)	1 (4,5)	n.b.	6 (10,7)
moderat	n.b.	10 (6,3)	4 (4,7)	2 (9,1)	n.b.	4 (7,1)
schwerwiegend	n.b.	1 (0,6)	0	0	n.b.	1 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (28,6)	22 (13,8)	10 (11,6)	8 (36,4)	4 (40,0)	5 (8,9)
mild	3 (21,4)	13 (8,1)	6 (7,0)	4 (18,2)	3 (30,0)	3 (5,4)
moderat	1 (7,1)	9 (5,6)	4 (4,7)	3 (13,6)	1 (10,0)	2 (3,6)
schwerwiegend	0	1 (0,6)	0	1 (4,5)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,1)	18 (11,3)	9 (10,5)	2 (9,1)	2 (20,0)	6 (10,7)
mild	1 (7,1)	16 (10,0)	9 (10,5)	2 (9,1)	2 (20,0)	4 (7,1)
moderat	0	2 (1,3)	0	0	0	2 (3,6)
schwerwiegend	0	0	0	0	0	0

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
	12 bis < 18 Jahre (N = 14)	≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 160)	Europa (N = 86)	USA (N = 22)	Japan (N = 10)	Rest der Welt (N = 56)
	n (%)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (7,1)	16 (10,0)	10 (11,6)	1 (4,5)	0	6 (10,7)
mild	0	12 (7,5)	8 (9,3)	1 (4,5)	n.b.	3 (5,4)
moderat	1 (7,1)	4 (2,5)	2 (2,3)	0	n.b.	3 (5,4)
schwerwiegend	0	0	0	0	n.b.	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (21,4)	14 (8,8)	7 (8,1)	3 (13,6)	3 (30,0)	4 (7,1)
mild	3 (21,4)	11 (6,9)	5 (5,8)	2 (9,1)	3 (30,0)	4 (7,1)
moderat	0	3 (1,9)	2 (2,3)	1 (4,5)	0	0
schwerwiegend	0	0	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (7,1)	16 (10,0)	10 (11,6)	2 (9,1)	0	5 (8,9)
mild	1 (7,1)	15 (9,4)	10 (11,6)	2 (9,1)	n.b.	4 (7,1)
moderat	0	1 (0,6)	0	0	n.b.	1 (1,8)
schwerwiegend	0	0	0	0	n.b.	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	9 (5,6)	4 (4,7)	4 (18,2)	0	1 (1,8)
mild	n.b.	8 (5,0)	3 (3,5)	4 (18,2)	n.b.	1 (1,8)
moderat	n.b.	1 (0,6)	1 (1,2)	0	n.b.	0
schwerwiegend	n.b.	0	0	0	n.b.	0
Untersuchungen	0	9 (5,6)	5 (5,8)	2 (9,1)	0	2 (3,6)
mild	n.b.	9 (5,6)	5 (5,8)	2 (9,1)	n.b.	2 (3,6)
moderat	n.b.	0	0	0	n.b.	0
schwerwiegend	n.b.	0	0	0	n.b.	0
Gefäßerkrankungen	1 (7,1)	6 (3,8)	5 (5,8)	0	0	2 (3,6)
mild	1 (7,1)	4 (2,5)	3 (3,5)	n.b.	n.b.	2 (3,6)
moderat	0	2 (1,3)	2 (2,3)	n.b.	n.b.	0
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)			
	12 bis < 18 Jahre (N = 14)	≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 160)	Europa (N = 86)	USA (N = 22)	Japan (N = 10)	Rest der Welt (N = 56)
	n (%)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	6 (3,8)	1 (1,2)	1 (4,5)	0	4 (7,1)
mild	n.b.	5 (3,1)	0	1 (4,5)	n.b.	4 (7,1)
moderat	n.b.	0	0	0	n.b.	0
schwerwiegend	n.b.	1 (0,6)	1 (1,2)	0	n.b.	0
Safety-Population a: Bei einem Patienten konnten mehrere UE aufgetreten sein. Quelle: (10, 36) N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America						

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

Tabelle 4-77: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten (CSL627_3002)^a

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				BMI		Abstammung			
	0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 bis < 12 Jahre (N = 49)	Europa (N = 49)	USA (N = 4)	Japan ^b (N = 0)	Rest der Welt (N = 31)	< 30 kg/ m ² (N = 84)	≥ 30 kg/ m ^{2b} (N = 0)	hell- häutig (N = 61)	dunkel- häutig ^b (N = 0)	asiatisch (N = 22)	Andere ^c (N = 1)
	n (%)											
CSL627_3002												
Gesamt^d N = 84												
Alle UE	28 (80,0)	36 (73,5)	35 (71,4)	4 (100,0)	n.b.	25 (80,6)	64 (76,2)	n.b.	47 (77,0)	n.b.	16 (72,7)	1 (100,0)
mild	15 (42,9)	21 (42,9)	19 (38,8)	2 (50,0)	n.b.	15 (48,4)	36 (42,9)	n.b.	23 (37,7)	n.b.	13 (59,1)	0
moderat	10 (28,6)	14 (28,6)	14 (28,6)	1 (25,0)	n.b.	9 (29,0)	24 (28,6)	n.b.	21 (34,4)	n.b.	2 (9,1)	1 (100,0)
schwerwiegend	3 (8,6)	1 (2,0)	2 (4,1)	1 (25,0)	n.b.	1 (3,2)	4 (4,8)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	1 (4,5)	0
SOC												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (57,1)	23 (46,9)	24 (49,0)	2 (50,0)	n.b.	17 (54,8)	43 (51,2)	n.b.	33 (54,1)	n.b.	10 (45,5)	0
mild	13 (37,1)	17 (34,7)	16 (32,7)	1 (25,0)	n.b.	13 (41,9)	30 (35,7)	n.b.	21 (34,4)	n.b.	9 (40,9)	n.b.
moderat	6 (17,1)	6 (12,2)	7 (14,3)	1 (25,0)	n.b.	4 (12,9)	12 (14,3)	n.b.	11 (18,0)	n.b.	1 (4,5)	n.b.
schwerwiegend	1 (2,9)	0	1 (2,0)	0	n.b.	0	1 (1,2)	n.b.	1 (1,6)	n.b.	0	n.b.

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

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				BMI		Abstammung			
	0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 bis < 12 Jahre (N = 49)	Europa (N = 49)	USA (N = 4)	Japan ^b (N = 0)	Rest der Welt (N = 31)	< 30 kg/ m ² (N = 84)	≥ 30 kg/ m ^{2b} (N = 0)	hell- häutig (N = 61)	dunkel- häutig ^b (N = 0)	asiatisch (N = 22)	Andere ^c (N = 1)
	n (%)											
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (28,6)	11 (22,4)	8 (16,3)	3 (75,0)	n.b.	10 (32,3)	21 (25,0)	n.b.	14 (23,0)	n.b.	7 (31,8)	0
mild	8 (22,9)	5 (10,2)	5 (10,2)	2 (50,0)	n.b.	6 (19,4)	13 (15,5)	n.b.	7 (11,5)	n.b.	6 (27,3)	n.b.
moderat	2 (5,7)	5 (10,2)	3 (6,1)	0	n.b.	4 (12,9)	7 (8,3)	n.b.	6 (9,8)	n.b.	1 (4,5)	n.b.
schwerwiegend	0	1 (2,0)	0	1 (25,0)	n.b.	0	1 (1,2)	n.b.	1 (1,6)	n.b.	0	n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (11,4)	12 (24,5)	11 (22,4)	1 (25,0)	n.b.	4 (12,9)	16 (19,0)	n.b.	16 (26,2)	n.b.	0	0
mild	3 (8,6)	8 (16,3)	7 (14,3)	1 (25,0)	n.b.	3 (9,7)	11 (13,1)	n.b.	11 (18,0)	n.b.	n.b.	n.b.
moderat	1 (2,9)	4 (8,2)	4 (8,2)	0	n.b.	1 (3,2)	5 (6,0)	n.b.	5 (8,2)	n.b.	n.b.	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	0	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (11,4)	9 (18,4)	5 (10,2)	0	n.b.	8 (25,8)	13 (15,5)	n.b.	8 (13,1)	n.b.	5 (22,7)	0
mild	2 (5,7)	7 (14,3)	4 (8,2)	n.b.	n.b.	5 (16,1)	9 (10,7)	n.b.	4 (6,6)	n.b.	5 (22,7)	n.b.
moderat	2 (5,7)	2 (4,1)	1 (2,0)	n.b.	n.b.	3 (9,7)	4 (4,8)	n.b.	4 (6,6)	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.

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

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				BMI		Abstammung			
	0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 bis < 12 Jahre (N = 49)	Europa (N = 49)	USA (N = 4)	Japan ^b (N = 0)	Rest der Welt (N = 31)	< 30 kg/ m ² (N = 84)	≥ 30 kg/ m ^{2b} (N = 0)	hell- häutig (N = 61)	dunkel- häutig ^b (N = 0)	asiatisch (N = 22)	Andere ^c (N = 1)
	n (%)											
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,9)	7 (14,3)	5 (10,2)	0	n.b.	3 (9,7)	8 (9,5)	n.b.	6 (9,8)	n.b.	2 (9,1)	0
mild	1 (2,9)	6 (12,2)	4 (8,2)	n.b.	n.b.	3 (9,7)	7 (8,3)	n.b.	5 (8,2)	n.b.	2 (9,1)	n.b.
moderat	0	1 (2,0)	1 (2,0)	n.b.	n.b.	0	1 (1,2)	n.b.	1 (1,6)	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (14,3)	3 (6,1)	5 (10,2)	0	n.b.	3 (9,7)	8 (9,5)	n.b.	5 (8,2)	n.b.	3 (13,6)	0
mild	3 (8,6)	3 (6,1)	4 (8,2)	n.b.	n.b.	2 (6,5)	6 (7,1)	n.b.	4 (6,6)	n.b.	2 (9,1)	n.b.
moderat	1 (2,9)	0	1 (2,0)	n.b.	n.b.	0	1 (1,2)	n.b.	1 (1,6)	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	1 (2,9)	0	0	n.b.	n.b.	1 (3,2)	1 (1,2)	n.b.	0	n.b.	1 (4,5)	n.b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (8,6)	4 (8,2)	3 (6,1)	0	n.b.	4 (12,9)	7 (8,3)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	4 (18,2)	0
mild	2 (5,7)	4 (8,2)	2 (4,1)	n.b.	n.b.	4 (12,9)	6 (7,1)	n.b.	2 (3,3)	n.b.	4 (18,2)	n.b.
moderat	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	1 (2,9)	0	1 (2,0)	n.b.	n.b.	0	1 (1,2)	n.b.	1 (1,6)	n.b.	0	n.b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (5,7)	4 (8,2)	4 (8,2)	0	n.b.	2 (6,5)	6 (7,1)	n.b.	4 (6,6)	n.b.	2 (9,1)	0
mild	1 (2,9)	3 (6,1)	2 (4,1)	n.b.	n.b.	2 (6,5)	4 (4,8)	n.b.	2 (3,3)	n.b.	2 (9,1)	n.b.
moderat	1 (2,9)	1 (2,0)	2 (4,1)	n.b.	n.b.	0	2 (2,4)	n.b.	2 (3,3)	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.

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

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				BMI		Abstammung			
	0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 bis < 12 Jahre (N = 49)	Europa (N = 49)	USA (N = 4)	Japan ^b (N = 0)	Rest der Welt (N = 31)	< 30 kg/ m ² (N = 84)	≥ 30 kg/ m ^{2b} (N = 0)	hell- häutig (N = 61)	dunkel- häutig ^b (N = 0)	asiatisch (N = 22)	Andere ^c (N = 1)
	n (%)											
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (8,6)	1 (2,0)	3 (6,1)	0	n.b.	1 (3,2)	4 (4,8)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	1 (4,5)	0
mild	3 (8,6)	1 (2,0)	3 (6,1)	n.b.	n.b.	1 (3,2)	4 (4,8)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	1 (4,5)	n.b.
moderat	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (5,7)	1 (2,0)	2 (4,1)	0	n.b.	1 (3,2)	3 (3,6)	n.b.	2 (3,3)	n.b.	1 (4,5)	0
mild	2 (5,7)	1 (2,0)	2 (4,1)	n.b.	n.b.	1 (3,2)	3 (3,6)	n.b.	2 (3,3)	n.b.	1 (4,5)	n.b.
moderat	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	0	n.b.	0	n.b.
Augenerkrankungen	2 (5,7)	1 (2,0)	3 (6,1)	0	n.b.	0	3 (3,6)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	0	0
mild	2 (5,7)	1 (2,0)	3 (6,1)	n.b.	n.b.	n.b.	3 (3,6)	n.b.	3 (4,9)	n.b.	n.b.	n.b.
moderat	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
schwerwiegend	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.

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

	Alter		Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)				BMI		Abstammung			
	0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 bis < 12 Jahre (N = 49)	Europa (N = 49)	USA (N = 4)	Japan ^b (N = 0)	Rest der Welt (N = 31)	< 30 kg/ m ² (N = 84)	≥ 30 kg/ m ^{2b} (N = 0)	hell- häutig (N = 61)	dunkel- häutig ^b (N = 0)	asiatisch (N = 22)	Andere ^c (N = 1)
n (%)												
<p>Safety-Population</p> <p>a: Bei einem Patienten konnten mehrere UE aufgetreten sein.</p> <p>b: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI ≥ 30kg/m², Japan und dunkelhäutig.</p> <p>c: In der Subgruppenanalyse nach Abstammung war in der Gruppe andere mindestens 1 UE aufgetreten. Dabei handelt es sich um Herzgeräusche, die unter das SOC Untersuchungen fallen. Da in der Hauptanalyse das SOC Untersuchungen nicht dargestellt wurde, wird dieses UE hier nicht angezeigt.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.</p> <p>Quelle: (37)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America</p>												

Tabelle 4-78: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Subgruppe	Alle UE von besonderem Interesse ^a	Anaphylaktische Reaktionen	Hyper-sensitivität	TEE	Hemmkörper ^b
	n (%)				
CSL627_1001					
Gesamt N = 174					
Alter					
12 bis < 18 Jahre (N = 14)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
≥ 18 bis ≤ 65 Jahre (N = 160)	14 (8,8)	13 (8,1)	1 (0,6)	0	0
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)					
Europa (N = 86)	6 (7,0)	6 (7,0)	0	0	0
USA (N = 22)	5 (22,7)	5 (22,7)	0	0	0
Japan (N = 10)	1 (10,0)	1 (10,0)	0	0	0
Rest der Welt (N = 56)	3 (5,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	0
CSL627_3002					
Gesamt^c N = 84					
Alter					
0 bis < 6 Jahre (N = 35)	6 (17,1)	4 (11,4)	4 (11,4)	0	0
6 bis < 12 Jahre (N = 49)	8 (16,3)	5 (10,2)	3 (6,1)	1 (2,0)	0
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)					
Europa (N = 49)	7 (14,3)	4 (8,2)	3 (6,1)	1 (2,0)	0
USA (N = 4)	0	0	0	0	0
Japan ^d (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Rest der Welt (N = 31)	7 (22,6)	5 (16,1)	4 (12,9)	0	0
BMI					
< 30 kg/m ² (N = 84)	14 (16,7)	9 (10,7)	7 (8,3)	1 (1,2)	0
≥ 30 kg/m ^{2d} (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Subgruppe	Alle UE von besonderem Interesse ^a	Anaphylaktische Reaktionen	Hyper-sensitivität	TEE	Hemmkörper ^b
Abstammung					
hellhäutig (N = 61)	9 (14,8)	5 (8,2)	5 (8,2)	1 (1,6)	0
dunkelhäutig ^d (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
asiatisch (N = 22)	5 (22,7)	4 (18,2)	2 (9,1)	0	0
andere (N = 1)	0	0	0	0	0
Safety-Population					
a: Bei einem Patienten konnten mehrere UE von besonderem Interesse aufgetreten sein.					
b: Bei der Studie CSL627_3002 wurde ein Patient fälschlich trotz bereits existierender Hemmkörper eingeschlossen, die bei einer Nachtestung der initialen Probe entdeckt wurden. Dieser Patient wurde hier bei der Darstellung der Hemmkörper in der pädiatrischen Studie ausgeschlossen (N = 83).					
c: Unerwünschte Ereignisse wurden für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Diese umfasst zusätzlich zu den prophylaktisch behandelten Patienten drei Patienten, die episodisch behandelt wurden und einen Patienten, der trotz bereits existierender Hemmkörper fälschlich eingeschlossen wurde.					
d: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI \geq 30kg/m ² , Japan und dunkelhäutig.					
Quelle: (10, 34, 36, 37)					
BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; TEE: Thromboembolische Ereignisse; USA: United States of America					

Tabelle 4-79: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: lokale Verträglichkeit

Reaktionen	keine	sehr leicht	leicht	moderat	schwer
Subgruppe	n^a (%)				
CSL627_1001					
Gesamt N = 13.580^b					
Alter					
12 bis < 18 Jahre (N = 793)	791 (99,7)	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0
\geq 18 bis \leq 65 Jahre (N = 12.787)	12.700 (99,3)	64 (0,5)	17 (0,1)	6 (0,0)	0
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)					
Europa (N = 7.714)	7.650 (99,2)	53 (0,7)	7 (0,1)	4 (0,1)	0
USA (N = 1.964)	1.963 (99,9)	0	1 (0,1)	0	0
Japan (N = 651)	650 (99,8)	1 (0,2)	0	0	0
Rest der Welt (N = 3.251)	3.228 (99,3)	11 (0,3)	9 (0,3)	3 (0,1)	0

Reaktionen	keine	sehr leicht	leicht	moderat	schwer
CSL627_3002					
Gesamt N = 4.774^b					
Alter					
0 bis < 6 Jahre (N = 1.797)	1.789 (99,6)	4 (0,2)	0	4 (0,2)	0
6 bis < 12 Jahre (N = 2.977)	2.958 (99,4)	6 (0,2)	5 (0,2)	8 (0,3)	0
Zentrums- und Ländereffekte (Geographische Region)					
Europa (N = 2.464)	2.438 (98,9)	10 (0,4)	5 (0,2)	11 (0,4)	0
USA (N = 274)	274 (100,0)	0	0	0	0
Japan ^c (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Rest der Welt (N = 2.036)	2.035 (100,0)	0	0	1 (0,0)	0
BMI					
< 30 kg/m ² (N = 4.774)	4.747 (99,4)	10 (0,2)	5 (0,1)	12 (0,3)	0
≥ 30 kg/m ^{2c} (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Abstammung					
hellhäutig (N = 3.295)	3.268 (99,2)	10 (0,3)	5 (0,2)	12 (0,4)	0
dunkelhäutig ^c (N = 0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
asiatisch (N = 1.439)	1.439 (100,0)	0	0	0	0
andere (N = 40)	40 (100,0)	0	0	0	0
Safety-Population a: Anzahl der Bewertungen der lokalen Verträglichkeit an der Einstichstelle. b: Für die lokale Verträglichkeit werden die bewerteten Ereignisse dargestellt. c: In der Studie CSL627_3002 gab es keine Patienten in den Subgruppen BMI ≥ 30kg/m ² , Japan und dunkelhäutig. Quelle: (10, 34, 36, 37) BMI: Body-Mass-Index; E: Ereignis; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; N: Gruppengröße; n.b.: nicht bestimmbar; USA: United States of America					

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hat nur in der Studie CSL627_3002 ein Patient die Therapie aufgrund eines UE beendet. In der Studie CSL627_1001 ist es zu keinem Therapieabbruch gekommen. Deshalb wurde hierfür keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Das gleiche gilt auch für die Todesfälle. Da in beiden Studien keine Todesfälle aufgetreten sind, stehen keine Subgruppendaten zur Verfügung.

In der Studie CSL627_1001 traten in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre bei zehn Patienten (71,4 %) und in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre bei 103 Patienten (64,4 %) mindestens ein UE auf, während in zwei (14,3 %) bzw. fünf Patienten (3,1 %) mindestens ein SUE auftrat. UE, die als schwerwiegend eingestuft wurden, kamen ebenfalls nur in zwei bzw. drei Patienten vor (14,3 % bzw. 1,9 %).

In Japan und den USA traten mit 80,0 % bzw. 77,3 % bei den meisten Patienten ≥ 1 UE auf, während in Europa und in der Gruppe Rest der Welt ca. 60 % der Patienten mindestens ein UE hatten (61,6 % bzw. 62,5 %). Mindestens ein SUE konnte in Europa bei vier, in den USA bei zwei und in der Gruppe Rest der Welt nur bei einem Patienten festgestellt werden. Aus Japan gab es keine Patienten. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich auch in den UE, die als schwerwiegend eingestuft wurden (Tabelle 4-75).

In der Studie CSL627_3002 wiesen in der Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre 80,0 % der Patienten und in der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre 73,5 % der Patienten mindestens ein UE auf. In 11,4 % bzw. 10,2 % der Patienten wurde ≥ 1 SUE festgestellt. Während in der jüngeren Altersgruppe drei Patienten mit einem UE mit Schweregrad schwerwiegend quantifiziert wurden, konnte in der älteren Altersgruppe nur ein Patient nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Subgruppendaten nach Region überein. In der Subgruppenanalyse nach BMI gab es keine Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² (N = 0) und die Ergebnisse für Patienten mit < 30 kg/m² (N = 84) entsprechen der Gesamtübersicht in Tabelle 4-61. Da es in der Kinder-Studie keine dunkelhäutigen Patienten gab, konnten keine UE oder SUE nachgewiesen werden. Mindestens ein UE wurde bei hellhäutigen Patienten bei 77,0 %, bei asiatischen Patienten bei 72,7 % und bei der Gruppe andere bei 100,0 % der Patienten festgestellt, wobei die Gruppe andere insgesamt nur einen Patienten enthielt (N = 1). In dieser Gruppe konnten keine SUE und keine schwerwiegenden UE verzeichnet werden. Dagegen hatten fünf hellhäutige und vier asiatische Patienten mindestens ein SUE und drei Patienten bzw. ein Patient ein UE vom Schweregrad schwerwiegend (Tabelle 4-75).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten

In der Studie CSL627_1001 sind in der Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre mit 24,4 % am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetreten, gefolgt von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen bei 26 Patienten (16,3 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei 22 Patienten (13,8 %). Bei 11,3 % der Patienten traten Erkrankungen des Nervensystems und bei 10,0 % Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Seltener waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums oder Untersuchungen, die bei < 10 % der Patienten vorkommen. Von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Gefäßerkrankungen waren weniger als 5 % der Patienten dieser Altersklasse betroffen.

In der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre traten ebenfalls am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (42,9 %). Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes kamen bei vier bzw. drei Patienten vor (28,6 % bzw. 21,4 %). Alle weiteren UE, wie Erkrankungen des Nervensystems, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie

Gefäßerkrankungen konnten jeweils bei nur einem Patienten dieser Altersgruppe festgestellt werden (7,1 %).

In den Subgruppendaten nach Region sind in allen Regionen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetreten, gefolgt von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in Europa (16,3 %) und der Gruppe Rest der Welt (19,6 %) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den USA (36,4 %) und Japan (40,0 %). In Japan waren ebenfalls besonders häufig Erkrankungen des Nervensystems (20 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (30,0 %). In den USA waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit 18,2 % ebenfalls häufig. Andere UE, wie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Gefäßerkrankungen oder Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sind in allen Regionen seltener aufgetreten (Tabelle 4-76).

In der Studie CSL627_3002 traten in beiden Altersgruppe 0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre in absteigender Reihenfolge am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (57,1 % bzw. 46,9 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (28,6 % bzw. 22,4 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf (11,4 % und 24,5 %). Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen des Nervensystems kamen häufiger in der älteren Altersklasse (18,4 % bzw. 14,3 %) als in der jüngeren vor (11,4 % bzw. 2,9 %). Dagegen erlitten Kinder im Alter von 0 bis < 6 Jahren häufiger allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (14,3 % vs. 6,1 %). In der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre litten jeweils vier Patienten (8,2 %) an Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie an Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Diese unerwünschten Ereignisse traten nur bei drei bzw. zwei Patienten der jüngeren Altersklasse auf (8,6 % bzw. 5,7 %). Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths kamen bei beiden Altersgruppen bei weniger als drei Patienten vor.

In der Kinder-Studie wurden keine japanischen Patienten eingeschlossen. In den anderen Regionen sind besonders häufig Infektionen und parasitäre Erkrankungen (> 49 %), aber auch Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (USA: 75,0 %, Rest der Welt: 32,3 %, Europa: 16,3 %) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (USA: 25,0 %, Europa: 22,4 %, Rest der Welt: 12,9 %) vorgekommen. In der Gruppe Rest der Welt waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit 25,8 % ebenfalls häufig aufgetreten.

Für die Subgruppendaten nach BMI gab es keine Patienten mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (N = 0). In der Patientengruppe mit einem BMI < 30 kg/m^2 sind zum Größtenteils Infektionen und parasitäre Erkrankungen (51,2 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (25,0 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (19,0 %) aufgetreten.

In der Subgruppenanalyse nach Abstammung konnten nur für hellhäutige und asiatische Patienten UE nach SOC, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten, festgestellt werden, wobei es keine dunkelhäutigen Patienten gab und die Gruppe andere nur aus einem Patienten bestand. Am häufigsten sind sowohl bei hellhäutigen als auch bei asiatischen Kindern Infektionen und

parasitäre Erkrankungen (54,1 % bzw. 45,5 %) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (23,0 % bzw. 31,8 %) vorgekommen. Bei hellhäutigen Patienten waren Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ebenfalls häufig (26,2 %) während bei asiatischen Patienten mit 22,7 % Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums öfter aufgetreten sind (Tabelle 4-77).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie CSL627_1001 ist bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) jeweils nur eine anaphylaktische und eine hypersensitive Reaktion vorgekommen. Bei Erwachsenen (≥ 18 bis ≤ 65 Jahre) sind dagegen 13 anaphylaktische Reaktionen verzeichnet worden. Es ist ebenfalls nur eine hypersensitive Reaktion aufgetreten.

In den Subgruppendaten nach Region wurden in den USA mit 22,7 % die meisten anaphylaktischen Reaktionen verzeichnet und in der Gruppe Rest der Welt mit 3,6 % die wenigsten. Diese Gruppe war die einzige mit zwei Patienten, die eine hypersensitive Reaktion zeigten.

TEE und Hemmkörper sind in der Erwachsenen-Studie nicht aufgetreten (Tabelle 4-78).

In der Studie CSL627_3002 ist es in beiden Altersgruppen 0 bis < 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre bei vier bzw. fünf Patienten zu anaphylaktischen Reaktionen gekommen. Hypersensitive Reaktionen sind bei vier bzw. drei Patienten dokumentiert worden. Ein TEE wurde nur in der älteren Altersklasse bei einem Patienten festgestellt.

In den USA und in Japan wurden keine UE von besonderem Interesse angezeigt. Allerdings wurden aus Japan keine Patienten in der Kinder-Studie eingeschlossen und in den USA waren es insgesamt vier Patienten. Bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt ist es sowohl zu anaphylaktischen Reaktionen (8,2 % bzw. 16,1 %) als auch zu hypersensitiven Reaktionen (6,1 % bzw. 12,9 %) gekommen. Bei einem europäischen Kind konnte ein TEE nachgewiesen werden.

In der Subgruppenanalyse nach BMI gab es keine Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² (N = 0). Die UE von besonderem Interesse der anderen Gruppe (BMI < 30 kg/m²) stimmten mit der Gesamtübersicht überein (Tabelle 4-63).

In der Auswertung zur Abstammung wurden nur bei hellhäutigen und asiatischen Kindern anaphylaktische oder hypersensitive Reaktionen festgestellt (fünf bzw. vier Patienten und fünf bzw. zwei Patienten). In der hellhäutigen Patientengruppe wurde bei einem Kind ein TEE dokumentiert.

Hemmkörper sind in der pädiatrischen Studie nicht detektiert worden (Tabelle 4-78).

Für die lokale Verträglichkeit werden die Reaktionen an der Einstichstelle dargestellt. In der Studie CSL627_1001 sind insgesamt 13.580 Einstichstellen bewertet worden. Von den 793 bewerteten Einstichstellen in der Altersklasse 12 bis < 18 Jahre konnte nur bei zwei Bewertungen eine sehr leichte bzw. moderate Reaktion festgestellt werden. Bei den Erwachsenen im Alter von ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre wurden von den insgesamt

12.787 Bewertungen 0,5 % mit einer sehr leichten und ca. 0,1 % mit einer leichten bis moderaten Reaktion dokumentiert.

In der Aufteilung nach Region konnte alle Gruppen bei über 99 % der bewerteten Einstichstellen keine Reaktion festgestellt werden. Nur in seltenen Fällen, bei < 1 %, sind Reaktionen von sehr leicht bis moderate aufgetreten. Insgesamt wurden keine schweren Reaktionen dokumentiert (Tabelle 4-79).

In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 sind insgesamt 4.774 Reaktionen an der Einstichstelle bewertet worden. In beiden Altersgruppen (0 bis < 6 Jahre; 6 bis < 12 Jahre) wurden bei $\geq 99,4$ % keine Reaktionen dokumentiert. Sehr leichte bis moderate Reaktionen sind bei weniger als 0,7 % der Bewertungen verzeichnet worden.

In den Subgruppendaten nach Region wurde in den USA bei allen Bewertungen der Einstichstelle keine Reaktion vermerkt. In der Gruppe Rest der Welt konnte lediglich eine moderate Reaktion verzeichnet werden. In Europa sind dagegen bei 98,9 % keine Reaktionen und bei ca. 1 % der Einstichstellen sehr leichte bis moderate Reaktionen vorgekommen. In Japan gab es keine Patienten, deren Bewertung mit eingeschlossen werden konnte.

Bei der Aufteilung nach BMI gab es keine Patienten in der Gruppe $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Deshalb stimmen die Ergebnisse der Gruppe $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ mit der Gesamtauswertung überein (siehe Tabelle 4-64).

In der Subgruppenanalyse nach Abstammung konnten für dunkelhäutige Patienten keine Ergebnisse angezeigt werden, da es hier keine Patienten gab. In asiatischen Patienten und in der Gruppe andere wurden bei 100,0 % der bewerteten Einstichstellen keine Reaktionen dokumentiert. Nur in Europa konnten bei ca. 0,9 % der Einstichstellen sehr leichte bis moderate Reaktionen festgestellt werden. Insgesamt sind in der pädiatrischen Studie keine schweren Reaktionen vermerkt worden (Tabelle 4-79).

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.

Mortalität

Während der Behandlung mit Lonoctocog alfa gab es in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 keine Todesfälle.

Morbidität

Die hämostatische Wirksamkeit des Faktor VIII Lonoctocog alfa wurde in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 durch den Prüfarzt bewertet. Anhand einer Vierpunkteskala

wurde das Ansprechen nach Injektion bei einer Blutungsepisode bewertet und die Erfolgsrate bestimmt. Lonoctocog alfa zeichnet sich hier durch eine Erfolgsrate (definiert als Anteil der Blutungen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von über 92 % (CSL627_1001: 783 von 848 Blutungsepisoden bzw. CSL627_3002: 202 von 215 Blutungsepisoden) sowohl in der Bedarfsbehandlung (92,4 %) und Prophylaxe (92,2 %) bei Erwachsenen als auch in der prophylaktischen Therapie bei Kindern (94,0 %) aus. Diese hohen Erfolgsraten konnte auch in Sensitivitätsanalysen gezeigt werden.

Die annualisierte Spontanblutungsrate lag im Prophylaxearm der Studie CSL627_1001 im Median bei 0,00 (Min: 0,00; Max: 40,6). Auch in der Subgruppenanalyse nach Behandlungsregime zeigte sich, dass eine mediane AsBR von 0,00 erreicht wurde, unabhängig davon, ob Lonoctocog alfa in der Prophylaxe zweimal oder dreimal wöchentlich angewendet wurde. Die AsBR in der Bedarfsbehandlung lag mit 11,73 (Min: 0,0; Max: 151,0) im Median über diesem Wert, was den Wert der prophylaktischen Behandlung bestätigt. In der Studie CSL627_3002 lag die AsBR bei prophylaktischer Therapie ebenfalls im Median bei 0,00.

Die annualisierte Blutungsrate über alle Blutungsarten hinweg zeigte ebenfalls eine geringere Rate bei Patienten der Studie CSL627_1001 im Prophylaxearm (Median: 1,14 (Min: 0,0; Max: 40,6) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (Median: 19,64 (Min: 0,0; Max: 163,3)). Auch bei Blutungsepisoden traumatischer Ursache lag in der Prophylaxe die mediane ABR bei 0,00 (Min: 0,0; Max: 9,3). Bei Patienten der Studie CSL627_3002 im prophylaktischen Behandlungsregime lag die ABR der Gesamtblutungen im Median bei 3,69 während die mediane ABR für traumatische und Gelenkblutungen mit 1,97 bzw. 1,62 niedriger war.

Von den in der Studie CSL627_1001 aufgetretenen Blutungen (n = 872) wurden 848 Blutungen mit Lonoctocog alfa behandelt. Unabhängig vom Behandlungsregime konnten 80,9 % der versorgten Blutungen mit nur einer Injektion gestoppt werden, 12,6 % benötigten zwei Injektionen während ca. 6 % der Blutungsepisoden drei bzw. mehr als drei Injektionen benötigten. Dieses Ergebnis war für die getrennte Darstellung der Behandlungsregime übertragbar. In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 zeigte sich ebenfalls, dass der Großteil der Blutungen mit einer Injektion bzw. zwei Injektionen ausreichend gestillt werden konnte (77,7 bzw. 15,8 %).

Die Ergebnisse des Faktorverbrauchs während der Routine-Prophylaxe legten für beide Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 offen, dass bei einer zweimalige Gabe pro Woche der jährliche Verbrauch von Lonoctocog alfa insgesamt niedriger war im Vergleich zum dreimal wöchentlichen Behandlungsregime.

Die Messung der mittleren Faktor VIII-Aktivität nach 24, 48, 72 und 96 Stunden (CSL627_1001) bzw. nach 24 und 48 Stunden (CSL627_3002) demonstrierte, dass in der Erwachsenen-Studie ein Drittel der Patienten (34,38 %) nach vier Tagen immer noch einen Faktor VIII-Spiegel von > 1 I.E./dl zeigten. In der Kinder-Studie lagen bis zum letzten gemessenen Zeitpunkt von 48 Stunden noch knapp 82 % der pädiatrischen Patienten über dem wichtigen Schwellenwert von > 1 %.

Mit Bestimmung der AUC_{0-t} konnte in Teil 1 der Erwachsenen-Studie CSL627_1001 gezeigt werden, dass Lonoctocog alfa einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) über
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)

eine längere Zeit besitzt. Die mit dem ChS Assay ermittelte AUC_{0-t} lag für Lonoctocog alfa über der AUC_{0-t} von Octocog alfa (Advate; 2.000 I.E.*h/dl im Vergleich zu 1.750 I.E.*h/dl). In der pädiatrischen Studie CSL627_3002 wurde für Lonoctocog alfa eine mittlere AUC_{0-t} von 1.050 I.E.*h/dl ermittelt.

Neben der Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit von Lonoctocog alfa durch den Prüfarzt in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 wurde in der Erwachsenen-Studie ebenfalls die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa während chirurgischen Eingriffen beurteilt. Anhand einer Vierpunkteskala wurde die Wirkung von Lonoctocog alfa während einer Operation durch den behandelnden Arzt bewertet und anschließend die Erfolgsrate bestimmt. Lonoctocog alfa zeichnet sich hier bei insgesamt 16 Operationen durch eine Erfolgsrate (definiert als Anteil der Blutungen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von 100 % aus.

Sicherheit

Grundsätzlich konnte in den Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa demonstriert werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Bildung von Hemmkörpern. Nur ein Patient der Studie CSL627_3002 brach die Studie aufgrund eines UE ab. Zusammenfassend traten bei 64,9 % der Patienten der Studie CSL627_1001 und bei 76,2 % der Patienten der Studie CSL627_3002 UE und bei 4,0 % (CSL627_1001) bzw. 10,7 % (CSL627_3002) SUE auf. Am häufigsten waren die Patienten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (CSL627_1001: 27,6 % bzw. CSL627_3002: 51,2%) betroffen, wobei überwiegend eine kombinierte Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis) aufgetreten ist. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CSL627_1001: 15,5 % bzw. CSL627_3002: 25,0 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (CSL627_1001: 16,1 % bzw. CSL627_3002: 19,0 %) sind ebenfalls häufiger vorgekommen. Insgesamt waren die aufgetretenen UE in ihrer Ausprägung vorwiegend mild.

Subgruppenanalysen

Für die dargestellten Subgruppen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei den beiden Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt. Außerdem erfolgten weder eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht noch nach Krankheitsschwere, da die Studienteilnehmer der beiden Studien nur männlichen Geschlechts bzw. nur an der schweren Form der Hämophilie A erkrankt waren.

Die deskriptive Darstellung der Subgruppendaten für die vom G-BA geforderten und a priori definierten Subgruppen der beschriebenen Endpunkte diente ausschließlich der transparenten Darlegung und kann nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes genutzt werden.

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.

Aufgrund des jahrzehntelangen Einsatzes von Faktor VIII in der Therapie der Hämophilie A ist die Wirksamkeit dieser Produkte gut untersucht und erwiesen. Die EMA verlangt daher zur Zulassung nur nicht vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Die in diesem Dossier dargestellten, zulassungsrelevanten Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 sind in Absprache mit der EMA gemäß der Leitlinie zur klinischen Prüfung humanplasmatischer und rekombinanter Faktor VIII-Produkte konzipiert worden (2).

Die Qualität der Studien entspricht den Anforderungen der EMA. Die untersuchten Endpunkte sind regelhaft in klinischen Studien in der Hämophilie A eingesetzte Endpunkte und werden neben der EMA auch von der WFH empfohlen (2, 6).

Die dargelegten Studien entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und besitzen aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aufgrund der besonderen Situation in der Hämophilie A, in der die auf Substitution des fehlenden Faktor VIII basierende Therapie bereits jahrzehntelang erfolgreich in der Praxis eingesetzt wird und ihre Wirksamkeit hierdurch belegt ist, sind einarmige Studien hier dennoch geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes festzustellen.

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):

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

- *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.

Die Hämophilie A ist eine Blutgerinnungsstörung, die auf einem Mangel des Gerinnungsfaktors VIII beruht. Durch das Fehlen des Faktor VIII in der Gerinnungskaskade kann die Blutgerinnung nicht vollständig ablaufen. Verlängerte und vermehrte Blutungen sind die Folge sowie das Auftreten von spontanen Blutungen in Gelenke, Muskel- oder Bindegewebe. Auch lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise intrakranielle Blutungen sind bedingt durch die Blutungsneigung häufig (7, 16).

Zur Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit Hämophilie A in der Prophylaxe und Bedarfsbehandlung wurden die pivotalen Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 herangezogen. In diesen Studien konnte für Lonoctocog alfa eine hervorragende Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden. Tabelle 4-80 zeigt das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.

Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar
Annualisierte Blutungsraten <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Spontanblutungsrate • Annualisierte Blutungsrate • Annualisierte Blutungsrate traumatische Blutungsepisoden • Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden (CSL627_3002) 	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar
Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar
Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar
Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC _{0-t})	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar
Zusätzliche Analyse: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der	Surgical-Population	nicht quantifizierbar

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
chirurgischen Substudie (CSL627_1001)		
Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	gesamte Zielpopulation	kein größerer Schaden

Lonoctocog alfa konnte in den hier dargestellten Studien zeigen, dass die Wirksamkeit in der Behandlung von Blutungsepisoden bei Hämophilie A-Patienten mit schwerer Form überwiegend mit exzellent oder gut bewertet wurde. Die Erfolgsrate lag in beiden Studien bei mindestens 92 %. Ein schneller Wirkeintritt mit wenigen Injektionen verkürzt die Blutungsdauer und die Zeit, in der der Patient Schmerzen hat und in seiner Bewegungsfähigkeit eingeschränkt ist. Die exzellente hämostatische Wirksamkeit lässt sich nicht nur an der Prüfarztbewertung ableiten: auch die Anzahl der Injektionen, die bis zum Erreichen der Hämostase notwendig waren, sind ein Maß für die hämostatische Wirksamkeit. Eine Reduktion der benötigten Injektionen verringert den Zeitaufwand für die Behandlung und die mit der Injektion verbundenen Schmerzen und Ängste, die ein psychosoziales Hindernis für die Patienten sein können (19). Hierbei konnte Lonoctocog alfa zeigen, dass im Durchschnitt bei 80,9 % der Blutungen bei Erwachsenen eine Injektion und bei 93,5 % der Patienten nur eine bis zwei Injektionen ausreichend waren. Auch Kinder kamen in 77,7 % der behandelten Blutungen mit einer Injektion aus, was insbesondere in dieser Population eine geringere Belastung für die pädiatrischen Patienten und auch der betreuenden Personen bedeutet.

Diese exzellente Wirksamkeit konnte auch im peri-operativen Bereich für Lonoctocog alfa gezeigt werden (Erfolgsrate 100 % in der Studie CSL627_1001). Eine gute hämostatische Wirksamkeit während Operationen erhöht die Sicherheit für an Hämophilie A-Erkrankte bei chirurgischen Eingriffen und verringert die Anzahl nötiger Nachdosierungen während des Eingriffs.

Die hervorragende Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Prophylaxe zeigt sich eindrucksvoll in der medianen annualisierten Blutungsrate. So lag in beiden Studien die annualisierte Spontanblutungsrate im Median bei 0,00 (CSL627_1001: Min: 0,00; Max: 40,6 bzw. CSL627_3002: Min: 0,00; Max: 14,0) während in der Bedarfsbehandlung der Studie CSL627_1001 die AsBR weit höher lag, da Lonoctocog alfa nur nach Auftreten einer Blutung verabreicht wurde. Die hervorragende AsBR in der Prophylaxe konnte auch in der Dosierung zweimal wöchentlich gezeigt werden (CSL627_1001: Median: 0,00; Min: 0,0; Max: 1,2). Die Reduktion von Blutungen ist eines der wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A (3). Diese Blutungen umfassen nicht nur Gelenkblutungen oder Weichteilblutungen sondern auch potenziell lebensbedrohliche Blutungen im Schädel des Patienten (7). Eine niedrige Blutungsrate bedeutet auch, dass das Risiko solcher Blutungen gesenkt ist und Folgeschäden vermieden werden (8).

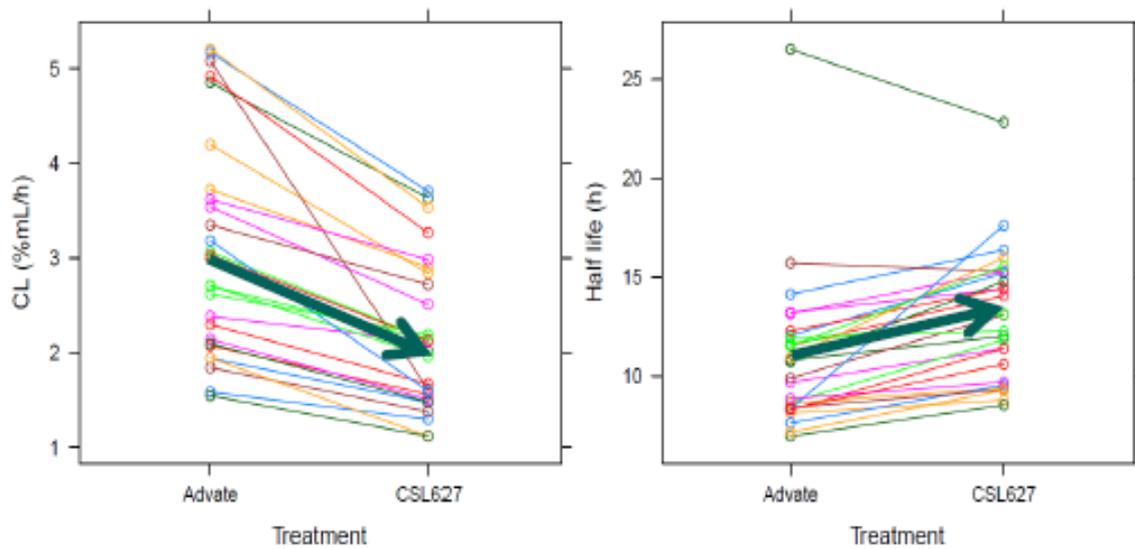
Der jährliche Verbrauch an Lonoctocog alfa in der Prophylaxe ist bei Anwendung zweimal pro Woche niedriger im Vergleich zur Verabreichung dreimal pro Woche und das bei gleichbleibender Blutungsrate. Ein Zusammenhang zwischen dem Faktor VIII-Spiegel und

der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Blutungen ist wissenschaftlich anerkannt. Einige Studien haben sich mit dieser Fragestellung speziell auseinandersetzt (9, 38, 39).

Bei der schweren Form der Hämophilie A wird durch die Verabreichung von Faktor VIII für einen kurzen Zeitraum ein Faktorspiegel im Blut erzielt, der dem einer mittelschweren bis milden Hämophilie A entspricht (7). Grundsätzlich ist das Ziel einen Talspiegel über 1% (niedrigste Faktor VIII-Konzentration im Blut, vor Einnahme der nächsten Dosis) zu erreichen, der möglichst lang aufrechterhalten werden kann (3). Das gewährleistet nicht nur einen Schutz über mehrere Tage, sondern verringert auch die Applikationshäufigkeit der Faktor VIII-Präparate und ist mit einer Reduktion von Durchbruchblutungen während der Prophylaxe assoziiert (9). Daher ist die Faktoraktivität ein wichtiger Maßstab für die Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates (2). Es konnte gezeigt werden, dass Lonoctocog alfa einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) über eine längere Zeit besitzt. So lag in Teil 1 der Studie CSL627_1001 die mit dem ChS Assay ermittelte AUC_{0-t} für Lonoctocog alfa über der AUC_{0-t} von Octocog alfa (Advate) und besitzt somit eine bessere Bioverfügbarkeit als Advate (2.000 I.E.*h/dl im Vergleich zu 1.750 I.E.*h/dl). Auch die Faktor VIII-Aktivität selbst, gemessen im ChS Assay, lag in der Studie CSL627_1001 bei einem Teil der Patienten (34,38 %) auch nach vier Tagen über dem wichtigen Schwellenwert 1 I.E./dl. Es ist daher davon auszugehen, dass für einen Teil der Hämophilie A-Patienten ein Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche ausreichend sein wird und das bei gleichbleibendem jährlichen Faktorverbrauch und bei einer medianen AsBR von 0,00. Dies führt zu einer verbesserten Sicherheit und erhöhten Flexibilität in der Anwendung von Lonoctocog alfa im Vergleich zu anderen Faktor VIII-Präparaten, insbesondere Octocog alfa (Advate).

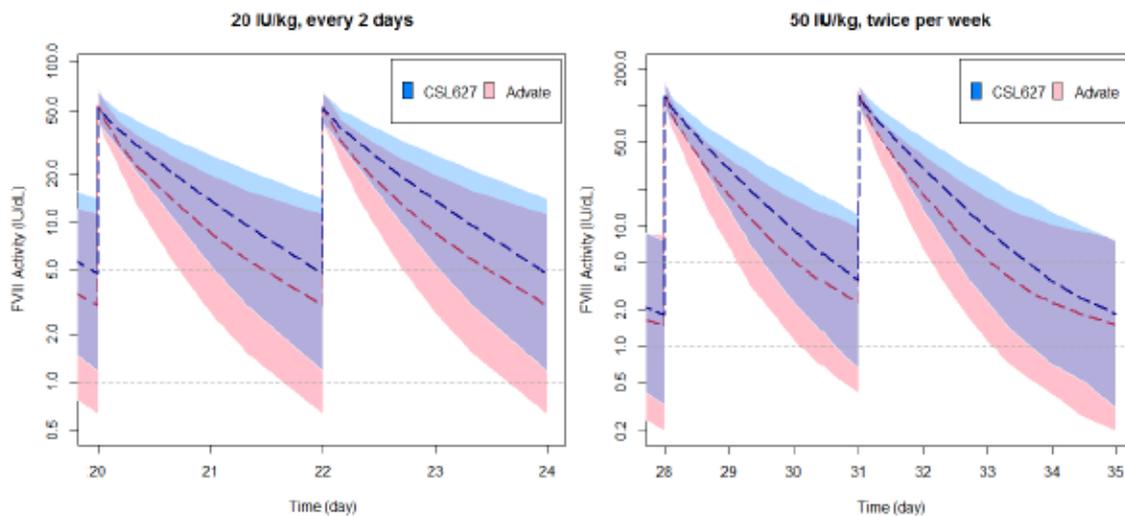
Basierend auf den Ergebnissen der Studie CSL627_1001 wurde von Zhang et al. eine PK-Populations-Analyse durchgeführt. Es wurde jeweils für Lonoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) eine separate Modellierung entwickelt. Hierzu wurde die NONMEM[®] Software mit der FOCEI-Methode verwendet. Die Simulation wurde für 1000 Patienten und Dosierungen von 20 bis 50 I.E./kg jeden zweiten oder dritten bzw. zweimal oder dreimal wöchentlich durchgeführt. Es wurden der Median sowie das 5 % und 95 % Perzentil der Konzentrations-Zeit-Profile berechnet und grafisch dargestellt (siehe Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Weiterhin wurde der prozentuale Anteil von Patienten mit Steady-State Konzentrationen über 1 % Faktor VIII-Aktivität berechnet (siehe Tabelle 4-81) (40, 41).

Diese Simulationen demonstrierten, dass Lonoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Advate) bei mehr Patienten zu einem Talspiegel über 1 % Faktor VIII-Aktivität führt (73 bis 90 % im Vergleich zu 65 bis 80 %) (Tabelle 4-81) (40, 41).



Die dunkelgrünen Pfeile zeigen den Median des jeweiligen Parameters für Lonoctocog alfa und Octocog alfa (Advate)

Abbildung 4-6: Vergleich der individuellen Clearance (CL) und Halbwertszeit zwischen Lonoctocog alfa und Octocog alfa (Advate).



Blaue und pinke gestrichelte Linien repräsentieren den Median der jeweiligen Behandlung. Blaue und pinke Schatten repräsentieren das 5 - 95 %-Vorhersage-Intervall.

Abbildung 4-7: Simulierte PK-Profile von Lonoctocog alfa und Octocog alfa (Advate).

Tabelle 4-81: Prozentanteil der Teilnehmer (N = 1000) mit mindestens 1 % Faktor VIII-Aktivität am Ende des Steady-State Dosierungsintervalls

Dosis [I.E./kg]	Frequenz	Lonoctocog alfa [%]	Octocog alfa (Advate) [%]
20	alle 2 Tage	96,9	89,0
40	alle 3 Tage	87,5	80,1
50	alle 3 Tage	90,2	83,3
50	zweimal wöchentlich (Tag 3)	90,7	80,1
50	zweimal wöchentlich (Tag 4)	72,9	65,5

I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm

Zusätzlich zur ausgezeichneten Wirksamkeit konnte in den hier dargestellten Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa gezeigt werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Nur ein Patient der Studie CSL627_3002 brach die Studie aufgrund eines UE ab. Insgesamt traten nur 64,9 % (CSL627_1001) und 76,2 % (CSL627_3002) UE und 4,0 % (CSL627_1001) bzw. 10,7 % (CSL627_3002) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung. Die häufigsten UE waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CSL627_1001: 27,6 % bzw. CSL627_3002: 51,2 %; vorwiegend Nasopharyngitis), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CSL627_1001: 15,5 % bzw. CSL627_3002: 25,0 %) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CSL627_1001: 16,1 % bzw. CSL627_3002: 19,0%). Diese Ergebnisse zeigen, dass es **keinen größeren Schaden** für Lonoctocog alfa gibt.

Fazit

Das Therapieziel der Behandlung der Hämophilie A ist die Vermeidung und die Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden. Um dieses Ziel zu erreichen wird seit Jahrzehnten erfolgreich der fehlende Blutgerinnungsfaktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII substituiert. Insbesondere die prophylaktische Behandlung bereits ab dem Kindesalter ist wichtig, um langfristig blutungsbedingte Schäden zu vermeiden und eine normale Teilhabe am alltäglichen Leben zu gewährleisten.

Lonoctocog alfa ist ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat mit einer einzigartigen einkettigen Struktur. Wie hier gezeigt wurde, bietet Lonoctocog alfa eine verlängerte Wirksamkeit bei gleichbleibendem Faktor VIII-Verbrauch und einer medianen AsBR von 0,00 und ist dabei sicher und verträglich.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Hämophilie A handelt es sich bei den Zulassungsstudien um nicht vergleichende Studien. Daher kann kein Vergleich gegen eine zVT erfolgen und der Zusatznutzen ist nicht zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

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 4-82: 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 nicht randomisierte 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.

Aufgrund des jahrzehntelangen Einsatzes von Faktor VIII in der Therapie der Hämophilie A ist die Wirksamkeit dieser Produkte gut untersucht und erwiesen. Die EMA verlangt daher zur Zulassung nur nicht vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Die in diesem Dossier dargestellten, zulassungsrelevanten Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 sind in Absprache mit der EMA gemäß der Leitlinie zur klinischen Prüfung humanplasmatischer und rekombinanter Faktor VIII-Produkte konzipiert worden (2).

Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der BÄK und gibt die Behandlungsrealität wieder.

Darüberhinausgehend verlangt die EMA keine vergleichenden Studien und trägt damit der Erfahrung und dem langen Einsatz von Faktor VIII-Präparaten in der Hämophilie A Rechnung. Wie in dieser Indikation üblich, sind auch die in diesem Dossier präsentierten Zulassungsstudien zu Lonoctocog alfa nicht vergleichend.

Es wird davon ausgegangen, dass das Faktor VIII-Präparat mit den genannten zulassungsrelevanten Studien ausreichend untersucht worden ist. Die Ergebnisse dieser Studien werden daher im vorliegenden Dossier 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Gemäß den EMA-Guidelines werden die genannten Parameter ebenfalls als wichtige Surrogatendpunkte für die Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten angesehen (2).

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktor VIII verursacht. Der Faktor fehlt in der Blutgerinnungskaskade, das Blutgerinnungssystem ist gestört und der an der Hämophilie A-Erkrankte leidet zeitlebens an einer erhöhten Blutungsneigung (3, 4). Die Faktor VIII-Aktivität und das erhöhte Blutungsrisiko stehen demnach in einem direkten Zusammenhang zueinander. Die erniedrigte endogene Faktor VIII-Aktivität ist darüber hinaus nicht nur der verursachende Faktor in der Erkrankung, sondern auch eine zentrale Größe für die Bestimmung der Krankheitsschwere. Je weniger der endogene Faktor VIII im Blutplasma vorhanden ist, desto schwerer wiegt die Erkrankung und desto häufiger treten spontane Blutungen auf (3). Diese Blutungen umfassen neben Gelenkblutungen oder Weichteilblutungen auch potenziell lebensbedrohliche Blutungen, wie intrakranielle Hämorrhagien (7). Ohne Behandlung sind die Blutungen oft schmerzhaft und mit chronischen Folgeschäden verbunden, was eine geeignete Therapie unverzichtbar macht (4).

Das therapeutische Konzept, den fehlenden Faktor VIII zu ersetzen, besteht seit über 50 Jahren erfolgreich in der Hämophilie A. Dabei spielt erneut die endogene Restaktivität von Faktor VIII eine wichtige Rolle und bedingt sowohl das Behandlungs- als auch das Dosierungsregime der Therapie (3, 6). Mit Beginn der Therapie rückt die Aktivität des verabreichten Faktor VIII in den Vordergrund und stellt ein unverzichtbares Hilfsmittel während der Therapie dar. Der Faktor VIII-Spiegel gibt Auskunft über die Wirksamkeit des verabreichten Faktor VIII-Präparates und zeigt durch die Bestimmung der Aktivität während der Behandlung, wie lange der Faktor VIII wirkt und wie lange ein Schutz vor spontanen Blutungen besteht.

Ein Faktor VIII-Spiegel < 1 % wird mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (9). Die Zugabe von Faktor VIII in den Blutkreislauf, so dass mindestens eine Faktor VIII-Aktivität

über 1 % gewährleistet wird, reduziert die Blutungsneigung erheblich. Je länger der Faktorspiegel über dem Schwellenwert von 1 % gehalten werden kann, desto länger kann ein Schutz vor vermehrten Blutungen bestehen. Neben der Faktor VIII-Konzentration über die Zeit gibt die AUC_{0-t} ebenfalls Auskunft über die Bioverfügbarkeit eines Faktor VIII-Präparates im Körper und bestimmt wie lange ein Schutz vor Durchbruchblutungen besteht.

Die Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität und die darauf basierende Substitutionstherapie mit dem selbigen Faktor bilden seit Jahrzehnten das Fundament der Behandlung von Hämophilie A-Erkrankten. Die über 50 Jahre lang bewährte ärztliche Behandlungspraxis stellt einen Beleg für den direkten Zusammenhang zwischen der Faktor VIII-Aktivität und dem erhöhten Blutungsrisiko dar.

Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen dem Faktor VIII-Spiegel und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Blutungen wissenschaftlich anerkannt. Einige Studien haben sich mit dieser Fragestellung speziell auseinandergesetzt (9, 38, 39).

Den Uijl und Kollegen prüften 2011 in einer retrospektiven Studie die Assoziation des Faktor VIII-Spiegels mit der Blutungshäufigkeit in Hämophilie A-Patienten (38). Die Studie wurde im Rahmen einer Befragung von insgesamt 1.587 Hämophilie-Patienten in den Niederlanden durchgeführt. Innerhalb der Befragung wurden unter anderem die Blutungshäufigkeit, die Behandlung sowie die Faktor VIII-Aktivitätsspiegel jedes Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr abgefragt (Erhebungsjahr: 2000). Alle Angaben wurden durch die Patienten selbst berichtet. Der angegebene Faktorspiegel der teilnehmenden Patienten wurde mit den Werten der betreuenden Hämophiliezentren abgeglichen. In die Studie wurden 433 Patienten mit mittelschwerer bis milder Hämophilie A mit einem Faktor VIII-Spiegel zwischen 0,01 - 0,40 I.E./ml eingeschlossen. 119 Patienten litten an der mittelschweren Verlaufsform der Hämophilie A und 314 Patienten an der milden Form. Eine Kontrollgruppe wurde nicht definiert. Alle Patienten wurden bei Bedarf behandelt, welche Medikation sie bei einer Blutung im Detail erhielten, wurde nicht näher beschrieben. Insbesondere wurden die Daten über die Häufigkeit von Gelenkblutungen und die endogene Faktor VIII-Aktivität gesammelt und für die Auswertung herangezogen. Die Analyse der Daten erfolgte anhand der Verteilung nach Poisson (negativ binomial, zero-inflated, zero-inflated binomial). Dabei handelt es sich um eine anerkannte statistische Methode zur Datenanalyse, die als robust bewertet werden kann. Mit der Studie konnte eine Korrelation zwischen der Faktor VIII-Aktivität und der Häufigkeit der auftretenden Gelenkblutungen demonstriert werden. Ein Anstieg der residualen Aktivität um 1 % bedeutete eine Reduktion der Frequenz der auftretenden Gelenkblutungen um 18 % (Relatives Risiko 0,82; 95 %-KI 0,77 - 0,86) (38).

Collins und Kollegen untersuchten 2009 die Assoziation von einem Faktor VIII-Spiegel > 1 I.E./dl mit einer erhöhten Blutungsrate und dem Auftreten hämophiler Gelenkarthropathie (9). Es wurden die Daten von Patienten aus drei klinischen Studien zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit des rekombinanten Faktor VIII-Präparates Advate herangezogen. Insgesamt wurden für die publizierte Studie 143 Patienten mit schwerer Hämophilie A mit einer Faktor VIII-Aktivität > 1 I.E./dl, die vorher bereits mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt wurden, eingeschlossen (44 Patienten im Alter von 1 - 6 Jahre und 99 Patienten im Alter von 10 - 65 Jahre). Eine Kontrollgruppe wurde nicht definiert. Die Patienten erhielten Advate in einem prophylaktischen Behandlungsregime mit Heimselbstbehandlung. Die

Faktor VIII-Infusionen sowie die auftretenden Blutungen wurden im Patiententagebuch dokumentiert. Eine physische Untersuchung, um eine Gelenkarthropathie festzustellen, wurde im Studienzentrum durchgeführt. PK-Parameter wurden ebenfalls im Studienzentrum nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bestimmt. Die Erhebung der Zeit pro Woche, die jeder Patienten unter einem Faktor VIII-Spiegel von $> 1, 2$ oder 5 I.E./dl lag, wurde anhand der gemessenen PK-Werte und der tatsächlichen Zeit und Dosis der prophylaktischen Infusionen berechnet. Die Effekte der Zeit mit einem Faktor VIII-Spiegel < 1 I.E./dl auf spontane Blutungen wurde anhand einer multivariaten Analyse analysiert. Aufgrund der Verwendung von anerkannten statischen Methoden kann die Untersuchung als robust angesehen werden. Die Daten demonstrierten, dass mit zunehmender Zeit bei einem Faktor VIII-Spiegel < 1 I.E./dl die Anzahl der Gesamtblutungen und Hämarthrosen steigt (9).

Beide Studien zeigen, dass es eine Korrelation zwischen der endogenen Faktor VIII-Aktivität und dem Auftreten von Blutungen gibt. Den Uijl et al. demonstrierten, dass je höher die Aktivität von Faktor VIII ist, desto weniger Gelenkblutungen auftreten (38). Collins und Kollegen stellten dar, dass mehr Spontanblutungen vorkommen, wenn die Faktor VIII-Aktivität < 1 % fällt (9).

Demnach stehen die Faktor VIII-Aktivität sowie die AUC_{0-t} in direkter Verbindung mit dem Auftreten von Blutungen. Eine ausreichende Aktivität und Verfügbarkeit des Faktors ist maßgeblich für die Verhinderung von Blutungen. Die genannten Parameter können somit als mittelbar patientenrelevant angesehen und als wichtige Surrogatparameter für die Wirksamkeit von Lonoctocog alfa anerkannt 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).

Studie	Quelle
CSL627_1001	<u>Studienprotokoll</u> (13) <u>Studienbericht</u> (10) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov NCT01486927 (26) clinicaltrialsregister.eu 2011-002393-23 (27) ICTRP EUCTR2011-002393-23-DE (28) PharmNet.Bund 2011-002393-23 (29) <u>Publikationen:</u> Mahlangu et al., 2016 (24), Klamroth et al., 2016 (25)
CSL627_3002	<u>Studienprotokoll</u> (14) <u>Studienbericht</u> (11) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov NCT02093897 (30) clinicaltrialsregister.eu 2012-001336-65 (31) ICTRP EUCTR2012-001336-65-HU (32) PharmNet.Bund 2012-001336-65 (33)

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-160. 2016.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2011.
3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014.
4. Tallen G. Hämophilie A und B. Kinderblutkrankheiten.de: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2014.
5. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
7. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*. 2008;28:335-347.
8. Bauer KA. Current challenges in the management of hemophilia. *Am J Manag Care*. 2015;21(6 Suppl):S112-122.
9. 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. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413-420.
10. CSL Behring GmbH. Clinical Study Report: A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study (CSL627_1001). 2015.
11. CSL Behring GmbH. Clinical Study Report: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A (CSL627_3002). 2015.
12. CSL Behring GmbH. Statistical Analysis Plan: Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study, Version 2, Final (CSL627_1001). 2014.

13. CSL Behring GmbH. Clinical Study Protocol: A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study, Amendment 4 (CSL627_1001). 2014.
14. CSL Behring GmbH. Clinical Study Protocol: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A, Amendment 2 (CSL627_3002). 2014.
15. CSL Behring GmbH. Statistical Analysis Plan: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A, Version 2 Final (CSL627_3002). 2015.
16. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014;483-490.
17. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol. 2007;140(4):378-384.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Therapie von Hämophilie-Patienten Rapid Report A13-07. 2015.
19. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. J Blood Med. 2013;4:49-56.
20. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1687-1694.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015.
22. Duncan E, Collett M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. Methods Mol Biol. 2013;992:321-333.
23. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. J Thromb Haemost. 2011;9(10):2003-2008.
24. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-637.
25. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2016.
26. CSL Behring. NCT01486927 (clinicaltrials.gov): An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. 2016; 13.12.2016; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01486927?term=NCT01486927&rank=1>.

27. CSL Behring GmbH. 2011-002393-23 (clinicaltrialsregister.eu): A Phase I/III Openlabel, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study. 2016; 13.12.2016; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002393-23/DE>.
28. CSL Behring GmbH. EUCTR2011-002393-23-DE (ICTRP): A study of the safety and effectiveness of a new treatment from human blood source that replaces the missing clotting factor VIII, including determination of drug level in hemophilia A patients. 2016; 13.12.2016; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002393-23-DE>.
29. CSL Behring GmbH. 2011-002393-23 (PharmNet.Bund): A Phase I/III Openlabel, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study. 2016; 13.12.2016.
30. CSL Behring. NCT02093897 (clinicaltrials.gov): Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A. 2016; 13.12.2016; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02093897?term=NCT02093897&rank=1>.
31. CSL Behring GmbH. 2012-001336-65 (clinicaltrialsregister.eu): A Phase III Openlabel Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIISingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A. 2016; 13.12.2016; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001336-65/DE>.
32. CSL Behring GmbH. EUCTR2012-001336-65-HU (ICTRP): Pharmacokinetic, efficacy, and safety study of recombinant factor VIII single chain (rVIISingleChain) in children with severe hemophilia A. 2016; 13.12.2016; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001336-65-HU>.
33. CSL Behring GmbH. 2012-001336-65 (PharmNet.Bund): A Phase III Openlabel Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIISingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A. 2016; 13.12.2016.
34. CSL Behring GmbH. Clinical Study Report: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A (CSL627_3002): Ergebnistabellen 14.1.1.1 bis 14.3.6. 2015.
35. CSL Behring GmbH. Table 99.2.6.1 Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis by Frequency (Efficacy Population). Studie CSL627_1001. 2016.
36. CSL Behring GmbH. Additional Analysis CSL627_1001 (Nachberechnungen zur Zielpopulation, Studie CSL627_1001 (Stand: Dezember 2016)). 2016.
37. CSL Behring GmbH. Additional Analysis CSL627_3002 (Nachberechnungen zur Zielpopulation, Studie CSL627_3002 (Stand: Dezember 2016)). 2016.

38. 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*. 2011;17(1):41-44.
39. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 1:s330-336.
40. Zhang Y, Limsakun T, Bensen-Kennedy DM, Veldman A, Yao Z. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Recombinant Single-Chain Factor VIII (rVIII-SingleChain) in Patients with Hemophilia A. *Blood*. 2014;124(21):2814.
41. Zhang Y, Limsakun T, Bensen-Kennedy D, Veldman A, Yao Z. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Recombinant Single Chain Factor VIII (rVIII-SingleChain) in Hemophilia A Patients. For presentation at ASH December 7, 2014. 2014.
42. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-366.

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 ¹⁷] - 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

¹⁷ 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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1948 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	56.295.919
2	CCTR93	979.430
3	FT=LONOCOCOG?	0
4	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	1
5	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	5
6	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	4
7	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	4
8	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	3
9	CT DOWN FACTOR VIII AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	0
10	3 TO 9	6
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1960 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	ME60	26.717.444
12	FT=LONOCOCOG?	0
13	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	4
14	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	13
15	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	9
16	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	14
17	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	10
18	CT DOWN FACTOR VIII AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	24
19	12 TO 18	38
20	19 AND LA=(ENGL; GERM)	38
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1974 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	EM74	28.599.045
22	FT=LONOCOTOCOG?	0
23	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	20
24	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	41
25	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	36
26	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	39
27	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	42
28	CT DOWN RECOMBINANT BLOOD CLOTTING FACTOR 8 AND FT=(SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC)	51
29	CT DOWN FACTOR 8 AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	52
30	22 TO 29	112
31	30 NOT SU=MEDLINE	105
32	31 AND LA=(ENGL; GERM)	104
33	CCTR93; ME60; EM74	56.295.919
34	10 OR 20 OR 32	148
35	check duplicates: unique in s=34	116
36	32 AND 35	74
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1948 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	56.295.919
2	CCTR93	979.430
3	FT=LONOCOCOG?	0
4	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	1
5	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	5
6	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	4
7	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	4
8	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	3
9	CT DOWN FACTOR VIII AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	0
10	3 TO 9	6
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1960 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	ME60	26.717.444
12	FT=LONOCOTOCOG?	0
13	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	4
14	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	13
15	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	9
16	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	14
17	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	10
18	CT DOWN FACTOR VIII AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	24
19	12 TO 18	38
20	19 AND LA=(ENGL; GERM)	38
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.12.2016	
Zeitsegment	1974 bis zum Datum der Suche	
Suchfilter	- ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	EM74	28.599.045
22	FT=LONOCOCOG?	0
23	FT=(CSL627 OR CSL-627 OR NBP-601 OR NBP601 OR AFSTYLA)	20
24	FT=(RVIII-SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR RVIII-SC)	41
25	FT=(RVIII, ### SINGLECHAIN OR RVIII, ### SINGLE-CHAIN OR RVIII, ### SC OR R8, ### SINGLECHAIN OR R8, ### SINGLE-CHAIN OR R8, ### SC)	36
26	FT=(SINGLE-CHAIN, ### FACTOR VIII OR SINGLECHAIN, ### FACTOR VIII OR SC, ### FACTOR VIII OR SINGLE-CHAIN, ### FACTOR 8 OR SINGLECHAIN, ### FACTOR 8 OR SC, ### FACTOR 8)	39
27	FT=(SINGLE-CHAIN, ### F VIII OR SINGLECHAIN, ### F VIII OR SC, ### F VIII OR SINGLE-CHAIN, ### F 8 OR SINGLECHAIN, ### F 8 OR SC, ### F 8 OR SINGLE-CHAIN, ### FVIII OR SINGLECHAIN, ### FVIII OR SC, ### FVIII OR SINGLE-CHAIN, ### F8 OR SINGLECHAIN, ### F8 OR SC, ### F8)	42
28	CT DOWN RECOMBINANT BLOOD CLOTTING FACTOR 8 AND FT=(SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC)	51
29	CT DOWN FACTOR 8 AND FT=((R8 OR RVIII OR RECOMBINANT) AND (SINGLECHAIN OR SINGLE-CHAIN OR SC))	52
30	22 TO 29	112
31	30 NOT SU=MEDLINE	105
32	31 AND LA=(ENGL; GERM)	104
33	CCTR93; ME60; EM74	56.295.919
34	10 OR 20 OR 32	148
35	check duplicates: unique in s=34	116
36	32 AND 35	74
a: Es wurde kein Suchfilter verwendet, da bei der Suche nicht auf einen Studientyp eingeschränkt wurde.		

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	(LONOCTOCOG AND ALFA) OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR (rVIII-SINGLE AND CHAIN) OR (RECOMBINANT AND COAGULATION AND SINGLE-CHAIN AND FACTOR AND VIII) OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	306

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	"LONOCTOCOG ALFA" OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR "rVIII-SINGLE CHAIN" OR "RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII" OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	3

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

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	LONTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	4

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie 1	LONTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Textfelder]
Treffer Suche 1	3
Suchstrategie 2	LONTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Title]
Treffer Suche 2	2
Suchstrategie 3	LONTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Active Substance]
Treffer Suche 3	3
Suchstrategie 4	LONTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Product name/code]
Treffer Suche 4	3
Gesamtzahl Treffer^a	3
a. nach Ausschluss der Duplikate	

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	(LONOCOTOCOG AND ALFA) OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR (rVIII-SINGLE AND CHAIN) OR (RECOMBINANT AND COAGULATION AND SINGLE-CHAIN AND FACTOR AND VIII) OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	306

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	"LONOCOTOCOG ALFA" OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR "rVIII-SINGLE CHAIN" OR "RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII" OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	3

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie	LONOCOTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Search Terms]
Treffer	4

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

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.11.2016
Suchstrategie 1	LONCTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Textfelder]
Treffer Suche 1	3
Suchstrategie 2	LONCTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Title]
Treffer Suche 2	2
Suchstrategie 3	LONCTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Active Substance]
Treffer Suche 3	3
Suchstrategie 4	LONCTOCOG ALFA OR CSL627 OR AFSTYLA OR rVIII-SINGLECHAIN OR rVIII-SC OR rVIII-SINGLE CHAIN OR RECOMBINANT COAGULATION SINGLE-CHAIN FACTOR VIII OR NBP-601 [Product name/code]
Treffer Suche 4	3
Gesamtzahl Treffer^a	3
a. nach Ausschluss der Duplikate	

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	AbbVie European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406	<i>Andere Population</i>
2	Ablynx. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733	<i>Andere Population</i>
3	Alnylam Pharmaceuticals. 12-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605	<i>Andere Intervention</i>
4	Alnylam Pharmaceuticals. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773	<i>Andere Intervention</i>
5	American Thrombosis and Hemostasis Network Biogen Shire (Baxalta) CSL Behring. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: ATHN 2: Factor Switching Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	<i>Keine Ergebnisse</i>
6	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Baxter Healthcare Corporation. 1-9-2016. ClinicalTrials.gov: PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424	<i>Andere Intervention</i>
7	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris French Health Products Safety Agency FRM Solvay Pharmaceuticals. 16-1-2008. ClinicalTrials.gov: Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301	<i>Andere Population</i>
8	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536	<i>Andere Intervention</i>
9	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982	<i>Andere Intervention</i>

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

10	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157	<i>Andere Intervention</i>
11	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721	<i>Andere Intervention</i>
12	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655	<i>Andere Intervention</i>
13	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406	<i>Andere Intervention</i>
14	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032	<i>Andere Intervention</i>
15	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822	<i>Andere Intervention</i>
16	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660	<i>Andere Population</i>
17	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019	<i>Andere Intervention</i>
18	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386	<i>Andere Intervention</i>
19	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105	<i>Andere Intervention</i>
20	Baxalta US Inc. 17-11-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294	<i>Andere Population</i>
21	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511	<i>Andere Intervention</i>
22	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053	<i>Andere Intervention</i>
23	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040	<i>Andere Intervention</i>

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

24	Baxalta US Inc. 9-2-2016. ClinicalTrials.gov: ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741	<i>Andere Intervention</i>
25	Baxalta US Inc. 8-9-2016. ClinicalTrials.gov: ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427	<i>Andere Intervention</i>
26	Baxalta US Inc. 31-10-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 111 rVWF in Pediatrics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618	<i>Andere Population</i>
27	Baxalta US Inc. 6-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 802 in CHA With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945	<i>Andere Intervention</i>
28	Baxalta US Inc. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 826 Dose-Escalation Safety Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194	<i>Andere Intervention</i>
29	Baxalta US Inc. 20-10-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Pediatric Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091	<i>Andere Intervention</i>
30	Baxalta US Inc. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 PK-Guided Dosing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960	<i>Andere Intervention</i>
31	Baxalta US Inc. 20-8-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691	<i>Andere Intervention</i>
32	Baxalta US Inc. 7-7-2016. ClinicalTrials.gov: China ADVATE PTP Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402	<i>Andere Intervention</i>
33	Baxalta US Inc. 24-10-2016. ClinicalTrials.gov: FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489	<i>Andere Intervention</i>
34	Baxalta US Inc. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: GAS-Hem Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997	<i>Keine Ergebnisse</i>
35	Baxalta US Inc. 21-3-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227	<i>Andere Population</i>
36	Baxalta US Inc. 6-9-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405	<i>Andere Intervention</i>
37	Baxalta US Inc. 5-2-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656	<i>Andere Intervention</i>
38	Baxalta US Inc. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593	<i>Andere Intervention</i>
39	Baxalta US Inc. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127	<i>Andere Population</i>
40	Baxalta US Inc. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405	<i>Andere Intervention</i>

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

41	Baxalta US Inc. 14-7-2016. ClinicalTrials.gov: Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268	<i>Andere Population</i>
42	Baxalta US Inc. 28-6-2016. ClinicalTrials.gov: Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723	<i>Andere Intervention</i>
43	Baxalta US Inc. 22-11-2016. ClinicalTrials.gov: rVWF IN PROPHYLAXIS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087	<i>Andere Population</i>
44	Baxalta US Inc. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475	<i>Andere Intervention</i>
45	Baxalta US Inc. 13-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149	<i>Andere Intervention</i>
46	Baxalta US Inc. Baxter Innovations GmbH. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819	<i>Andere Intervention</i>
47	Baxalta US Inc. Baxter Innovations GmbH. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700	<i>Andere Intervention</i>
48	Bayer. 29-6-2009. ClinicalTrials.gov: International PMS Study - KOGENATE Bayer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552	<i>Andere Intervention</i>
49	Bayer. 12-4-2010. ClinicalTrials.gov: BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060	<i>Andere Intervention</i>
50	Bayer. 12-4-2011. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587	<i>Andere Intervention</i>
51	Bayer. 13-3-2012. ClinicalTrials.gov: EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555	<i>Andere Intervention</i>
52	Bayer. 8-7-2013. ClinicalTrials.gov: BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727	<i>Andere Intervention</i>
53	Bayer. 16-2-2013. ClinicalTrials.gov: Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667	<i>Andere Intervention</i>
54	Bayer. 17-12-2014. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673	<i>Andere Intervention</i>
55	Bayer. 27-10-2014. ClinicalTrials.gov: BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521	<i>Andere Intervention</i>
56	Bayer. 8-1-2014. ClinicalTrials.gov: Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639	<i>Andere Intervention</i>
57	Bayer. 28-1-2014. ClinicalTrials.gov: EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926	<i>Andere Intervention</i>

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

58	Bayer. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470	<i>Andere Intervention</i>
59	Bayer. 29-12-2014. ClinicalTrials.gov: Investigate Impact of Yasmin vs Microgynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846	<i>Andere Population</i>
60	Bayer. 20-8-2014. ClinicalTrials.gov: Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268	<i>Andere Intervention</i>
61	Bayer. 17-11-2014. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837	<i>Andere Intervention</i>
62	Bayer. 5-11-2014. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480	<i>Andere Intervention</i>
63	Bayer. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820	<i>Andere Intervention</i>
64	Bayer. 2-12-2015. ClinicalTrials.gov: Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789	<i>Andere Intervention</i>
65	Bayer. 16-1-2015. ClinicalTrials.gov: Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319	<i>Andere Intervention</i>
66	Bayer. 17-4-2015. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597	<i>Andere Intervention</i>
67	Bayer. 30-4-2015. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666	<i>Andere Intervention</i>
68	Bayer. 16-7-2015. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFVIII Contained Regular Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066	<i>Andere Intervention</i>
69	Bayer. 4-6-2015. ClinicalTrials.gov: Russian Kogenate Pediatric Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814	<i>Andere Intervention</i>
70	Bayer. 7-8-2015. ClinicalTrials.gov: Validation Study of a cComputer Pharmacokinetic Tool to assist in the Follow up Care of haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825	<i>Andere Intervention</i>
71	Bayer. 2-9-2016. ClinicalTrials.gov: 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070	<i>Andere Intervention</i>
72	Bayer. 3-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293	<i>Andere Intervention</i>
73	Bayer. 14-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258	<i>Andere Intervention</i>

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

74	Bayer. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648	<i>Andere Intervention</i>
75	Bayer. 30-9-2016. ClinicalTrials.gov: Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868	<i>Andere Intervention</i>
76	Bayer. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783	<i>Andere Intervention</i>
77	Bayer. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930	<i>Andere Intervention</i>
78	Bayer. 8-11-2016. ClinicalTrials.gov: Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A." https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969	<i>Andere Intervention</i>
79	Bayer. 24-11-2016. ClinicalTrials.gov: Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862	<i>Keine Ergebnisse</i>
80	Bayer. 30-9-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618	<i>Andere Intervention</i>
81	Bayer. 15-2-2016. ClinicalTrials.gov: Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208	<i>Andere Intervention</i>
82	Bayer. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477	<i>Andere Intervention</i>
83	Bayer. 14-10-2016. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340	<i>Andere Intervention</i>
84	Beijing Children's Hospital. 15-4-2014. ClinicalTrials.gov: Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855	<i>Keine Ergebnisse</i>
85	Bio Products Laboratory. 2-3-2010. ClinicalTrials.gov: A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192	<i>Andere Population</i>
86	Bio Products Laboratory. 2-3-2010. ClinicalTrials.gov: Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300	<i>Andere Population</i>
87	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881	<i>Andere Intervention</i>
88	Bio Products Laboratory. 24-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate P® in Patients With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508	<i>Andere Population</i>

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

89	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894	<i>Andere Intervention</i>
90	Bio Products Laboratory. 24-9-2014. ClinicalTrials.gov: An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482	<i>Andere Intervention</i>
91	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868	<i>Andere Intervention</i>
92	Bio Products Laboratory. 30-3-2015. ClinicalTrials.gov: Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875	<i>Andere Intervention</i>
93	Biogen. 12-9-2013. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377	<i>Andere Intervention</i>
94	Biogen. 11-11-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739	<i>Andere Intervention</i>
95	Biogen. 12-7-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of rFVIII Fc at Two Vial Strengths. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965	<i>Andere Intervention</i>
96	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 15-6-2015. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106	<i>Andere Intervention</i>
97	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 4-6-2015. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128	<i>Andere Intervention</i>
98	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 10-8-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323	<i>Andere Intervention</i>
99	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 14-1-2016. ClinicalTrials.gov: Fc factors and Real-World hemophilia A Patient-Reported Outcomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	<i>Andere Intervention</i>
100	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 16-11-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of rFVIII Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149	<i>Andere Intervention</i>
101	BioMarin Pharmaceutical. 7-11-2016. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795	<i>Andere Intervention</i>
102	Boston Children's Hospital Baxter Healthcare Corporation. 4-9-2015. ClinicalTrials.gov: Platelet Function in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065	<i>Andere Intervention</i>

103	Boston VA Research Institute, Inc. I.B.U.I.E.U.U.o.M. 31-3-2016. ClinicalTrials.gov: Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139	<i>Andere Endpunkte</i>
104	Brugmann University Hospital. 14-6-2016. ClinicalTrials.gov: Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502	<i>Andere Intervention</i>
105	Brugmann University Hospital. 6-6-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941	<i>Andere Population</i>
106	Cairo University Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. 5-4-2014. ClinicalTrials.gov: Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132	<i>Andere Intervention</i>
107	CancerCare Manitoba The Hospital for Sick Children Novo Nordisk A/S. 27-1-2016. ClinicalTrials.gov: Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483	<i>Andere Intervention</i>
108	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. 24-3-2015. ClinicalTrials.gov: Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479	<i>Andere Population</i>
109	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer. 9-3-2016. ClinicalTrials.gov: Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187	<i>Andere Intervention</i>
110	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. 12-8-2015. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519	<i>Andere Intervention</i>
111	Chang Gung Memorial Hospital. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765	<i>Andere Population</i>
112	Children's Hospital Los Angeles University of Vermont. 6-2-2009. ClinicalTrials.gov: Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202	<i>Andere Intervention</i>
113	Children's Mercy Hospital Kansas City. 27-3-2015. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829	<i>Andere Intervention</i>
114	Christian Medical College, V.I. 29-11-2006. ClinicalTrials.gov: Musculoskeletal Function in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493	<i>Andere Intervention</i>
115	Chulalongkorn University. 9-2-2015. ClinicalTrials.gov: Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581	<i>Andere Intervention</i>

116	Chulalongkorn University. 1-4-2016. ClinicalTrials.gov: Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647	<i>Andere Intervention</i>
117	City of Hope Medical Center Charta Fondazione Grifols Biologicals Inc.CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics Inc. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)- Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076	<i>Andere Intervention</i>
118	City of Hope Medical Center Charta Fondazione Grifols Biologicals Inc.CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics Inc. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544	<i>Andere Intervention</i>
119	CSL Behring. 10-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090	<i>Andere Population</i>
120	CSL Behring. 8-12-2013. ClinicalTrials.gov: Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904	<i>Andere Intervention</i>
121	CSL Behring. 8-4-2014. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808	<i>Andere Population</i>
122	CSL Behring. 7-5-2014. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197	<i>Andere Intervention</i>
123	CSL Behring. 10-9-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897	<i>Anderer Studientyp</i>
124	CSL Behring. 18-3-2015. ClinicalTrials.gov: Quality of Life Study of Helixate NexGen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715	<i>Andere Intervention</i>
125	CSL Behring. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950	<i>Anderer Studientyp</i>
126	CSL Behring. 24-6-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927	<i>Anderer Studientyp</i>
127	CSL Behring. 11-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576	<i>Andere Population</i>
128	CSL Behring Parexel. 10-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541	<i>Andere Intervention</i>
129	CSL Behring Parexel. 4-4-2013. ClinicalTrials.gov: Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616	<i>Andere Population</i>

130	CSL Behring Parexel. 12-11-2013. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate® in Children With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446	<i>Andere Population</i>
131	CSL Behring Parexel. 8-7-2014. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate® in Children With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007	<i>Andere Intervention</i>
132	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418	<i>Andere Intervention</i>
133	Donesta Bioscience Chiltern International Inc. 28-7-2016. ClinicalTrials.gov: E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flashes). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312	<i>Andere Population</i>
134	Emory University. 10-8-2016. ClinicalTrials.gov: Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023	<i>Andere Intervention</i>
135	Emory University National Institutes of Health (NIH) National Heart, L.a.B.I.N. 17-10-2016. ClinicalTrials.gov: Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934	<i>Andere Intervention</i>
136	Estetra. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study". https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630	<i>Andere Population</i>
137	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. 16-11-2015. ClinicalTrials.gov: Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284	<i>Andere Intervention</i>
138	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. 19-4-2016. ClinicalTrials.gov: Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458	<i>Andere Population</i>
139	Fondazione IRCCS Ca' Granda, O.M.P. 5-4-2013. ClinicalTrials.gov: rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546	<i>Andere Intervention</i>
140	Fondazione IRCCS Ca' Granda, O.M.P.S.R.S. 22-6-2015. ClinicalTrials.gov: Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087	<i>Andere Intervention</i>
141	Georgetown University Genentech, Inc. 9-1-2014. ClinicalTrials.gov: Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670	<i>Andere Population</i>
142	Green Cross Corporation. 29-3-2012. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580	<i>Andere Intervention</i>
143	Green Cross Corporation Atlantic Research Group. 3-1-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779	<i>Andere Intervention</i>
144	Green Cross Corporation Atlantic Research Group. 2-7-2014. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046	<i>Andere Intervention</i>

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

145	Grifols Biologicals Inc. 17-2-2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555	<i>Andere Population</i>
146	Grifols Biologicals Inc. 17-2-2014. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856	<i>Andere Intervention</i>
147	Grifols Italia S.p.A Thrombinoscope. 14-6-2013. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946	<i>Andere Intervention</i>
148	Groene Hart Ziekenhuis Leiden University Medical Center. 2-10-2015. ClinicalTrials.gov: Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903	<i>Andere Intervention</i>
149	HaEmek Medical Center, I. 30-8-2015. ClinicalTrials.gov: Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748	<i>Andere Population</i>
150	Haemophilia Centre Rhine Main University of Bonn Malmö University Hospital, P.H.L.P.H.D.L.D.o.H.C.M.O.M.B.B. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894	<i>Andere Intervention</i>
151	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968	<i>Andere Intervention</i>
152	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust University of Wales Cardiff United Kingdom (UK) Uppsala University. 26-2-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370	<i>Keine Ergebnisse</i>
153	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942	<i>Keine Ergebnisse</i>
154	Hoffmann-La Roche. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Once-Weekly Emicizumab in Children and Adolescents With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767	<i>Andere Intervention</i>
155	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637	<i>Andere Intervention</i>
156	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients With Inhibitors (HAVEN 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321	<i>Andere Intervention</i>
157	Hospices Civils de Lyon. 13-5-2013. ClinicalTrials.gov: Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046	<i>Andere Intervention</i>

158	Hospices Civils de Lyon. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766	<i>Andere Intervention</i>
159	Hospital Universitario La Fe. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646	<i>Andere Intervention</i>
160	Instituto Grifols, S.A.G.B.I. 10-9-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665	<i>Andere Population</i>
161	Jia Ji-Dong Beijing Friendship Hospital. 26-7-2015. ClinicalTrials.gov: Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457	<i>Andere Population</i>
162	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd. 11-10-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII) Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317	<i>Keine Ergebnisse</i>
163	Leiden University Medical Center. 6-11-2015. ClinicalTrials.gov: The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053	<i>Andere Population</i>
164	Leiden University Medical Center Netherlands Heart Foundation. 2-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794	<i>Andere Population</i>
165	LFB USA, I.L.f.a.d.F.e.d.B. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680	<i>Andere Intervention</i>
166	LFB USA, I.L.f.a.d.F.e.d.B. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) LR769 for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143	<i>Andere Intervention</i>
167	McMaster University Canadian Hemophilia Society. 18-3-2016. ClinicalTrials.gov: Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072	<i>Andere Intervention</i>
168	Medical University of Vienna. 19-4-2007. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323	<i>Andere Intervention</i>
169	Merck Sharp & Dohme Corp. 14-11-2014. ClinicalTrials.gov: Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355	<i>Andere Population</i>
170	Merck Sharp & Dohme Corp.NIH AIDS Clinical Trials Information Service. 23-6-2005. ClinicalTrials.gov: Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386	<i>Andere Intervention</i>
171	Nanjing Medical University. 29-10-2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265	<i>Andere Intervention</i>

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

172	Nantes University Hospital. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205	<i>Andere Population</i>
173	Nara Medical University Baxalta US Inc. 17-9-2015. ClinicalTrials.gov: Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526	<i>Andere Invervention</i>
174	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 6-4-2016. ClinicalTrials.gov: Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435	<i>Andere Invervention</i>
175	National Heart, L.a.B.I.N. 26-4-2012. ClinicalTrials.gov: Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582	<i>Andere Invervention</i>
176	New England Research Institutes National Heart, L.a.B.I.N.G.I. 7-6-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006	<i>Andere Invervention</i>
177	New York Presbyterian Hospital Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust. 4-12-2009. ClinicalTrials.gov: International Immune Tolerance Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472	<i>Andere Invervention</i>
178	Nipro Europe N.V. 13-9-2012. ClinicalTrials.gov: In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio™ Dialyzer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808	<i>Andere Population</i>
179	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 18-7-2015. ClinicalTrials.gov: 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731	<i>Andere Population</i>
180	Novo Nordisk A/S. 24-5-2012. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587	<i>Andere Invervention</i>
181	Novo Nordisk A/S. 5-12-2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391	<i>Andere Invervention</i>
182	Novo Nordisk A/S. 10-6-2013. ClinicalTrials.gov: A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367	<i>Andere Invervention</i>
183	Novo Nordisk A/S. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792	<i>Andere Invervention</i>
184	Novo Nordisk A/S. 18-11-2014. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356	<i>Andere Invervention</i>
185	Novo Nordisk A/S. 18-11-2014. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925	<i>Andere Invervention</i>

186	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955	<i>Andere Intervention</i>
187	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968	<i>Andere Intervention</i>
188	Novo Nordisk A/S. 6-8-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911	<i>Andere Intervention</i>
189	Novo Nordisk A/S. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545	<i>Andere Intervention</i>
190	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320	<i>Andere Intervention</i>
191	Novo Nordisk A/S. 26-6-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405	<i>Andere Intervention</i>
192	Novo Nordisk A/S. 7-7-2015. ClinicalTrials.gov: A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520	<i>Andere Intervention</i>
193	Novo Nordisk A/S. 8-12-2015. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180	<i>Andere Intervention</i>
194	Novo Nordisk A/S. 15-4-2015. ClinicalTrials.gov: Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141	<i>Andere Intervention</i>
195	Novo Nordisk A/S. 7-1-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086	<i>Andere Intervention</i>
196	Novo Nordisk A/S. 8-4-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501	<i>Andere Intervention</i>
197	Novo Nordisk A/S. 20-2-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724	<i>Andere Intervention</i>
198	Novo Nordisk A/S. 5-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398	<i>Andere Intervention</i>
199	Novo Nordisk A/S. 27-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600	<i>Andere Intervention</i>

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

200	Novo Nordisk A/S. 18-10-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585	<i>Andere Intervention</i>
201	Novo Nordisk A/S. 20-9-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111	<i>Andere Intervention</i>
202	Novo Nordisk A/S. 20-10-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354	<i>Andere Intervention</i>
203	Novo Nordisk A/S. 12-5-2016. ClinicalTrials.gov: Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391	<i>Andere Intervention</i>
204	Novo Nordisk A/S. 16-11-2016. ClinicalTrials.gov: Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619	<i>Andere Intervention</i>
205	Novo Nordisk A/S. 22-11-2016. ClinicalTrials.gov: Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924	<i>Andere Intervention</i>
206	Novo Nordisk A/S. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126	<i>Andere Intervention</i>
207	Novo Nordisk A/S. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384	<i>Andere Intervention</i>
208	Novo Nordisk A/S. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778	<i>Andere Intervention</i>
209	Novo Nordisk A/S. 28-9-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850	<i>Andere Intervention</i>
210	Novo Nordisk A/S. 12-5-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792	<i>Andere Intervention</i>
211	Novo Nordisk A/S. 5-9-2016. ClinicalTrials.gov: To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218	<i>Andere Intervention</i>
212	Novo Nordisk A/S. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787	<i>Andere Intervention</i>

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

213	Octagen Corporation Biomeasure Inc, I.G. 2-10-2007. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245	<i>Andere Intervention</i>
214	Octapharma. 16-12-2013. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196	<i>Andere Intervention</i>
215	Octapharma. 11-3-2013. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813	<i>Andere Intervention</i>
216	Octapharma. 20-1-2015. ClinicalTrials.gov: Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758	<i>Andere Intervention</i>
217	Octapharma. 19-10-2016. ClinicalTrials.gov: Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917	<i>Andere Intervention</i>
218	Octapharma. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575	<i>Andere Intervention</i>
219	Octapharma. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962765	<i>Andere Intervention</i>
220	Opko Biologics. 13-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793	<i>Andere Intervention</i>
221	Oregon Health and Science University. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614	<i>Andere Population</i>
222	Oregon Health and Science University Baxter Healthcare Corporation. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694	<i>Andere Intervention</i>
223	Oslo University Hospital. 28-2-2013. ClinicalTrials.gov: A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435	<i>Andere Intervention</i>
224	Pfizer. 16-12-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726	<i>Andere Intervention</i>
225	Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903	<i>Andere Intervention</i>
226	Pfizer. 20-8-2014. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390	<i>Andere Intervention</i>
227	Pfizer. 21-7-2015. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828	<i>Andere Intervention</i>

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

228	Pfizer. 28-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of PF-05280602, A Recombinant Factor VIIa Variant (813d), In Adult Subjects With Hemophilia A Or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971	<i>Andere Intervention</i>
229	Pfizer. 15-11-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677	<i>Andere Intervention</i>
230	Pfizer. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919	<i>Andere Intervention</i>
231	Pfizer. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984	<i>Andere Intervention</i>
232	Pfizer. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037	<i>Andere Intervention</i>
233	Pfizer. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439	<i>Andere Intervention</i>
234	Pfizer. 10-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459	<i>Andere Intervention</i>
235	Pfizer. 28-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992	<i>Andere Intervention</i>
236	Pfizer. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170	<i>Andere Intervention</i>
237	Pfizer. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413	<i>Andere Intervention</i>
238	PTC Therapeutics Genzyme, a.S.C. 31-10-2011. ClinicalTrials.gov: Study of Ataluren (PTC124 [®]) in Hemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193	<i>Andere Intervention</i>
239	Recoy N.V. 15-10-2007. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297	<i>Andere Intervention</i>
240	rEVO Biologics. 29-7-2013. ClinicalTrials.gov: A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564	<i>Andere Intervention</i>
241	rEVO Biologics Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. 3-9-2015. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369	<i>Andere Intervention</i>
242	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. 17-10-2016. ClinicalTrials.gov: UK - EHL Outcomes Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156	<i>Keine Ergebnisse</i>

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

243	Sahlgrenska University Hospital, S. 18-10-2016. ClinicalTrials.gov: Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808	<i>Andere Intervention</i>
244	Samsung Medical Center. 16-8-2007. ClinicalTrials.gov: Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544	<i>Andere Population</i>
245	Samsung Medical Center. 28-6-2016. ClinicalTrials.gov: Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176	<i>Andere Population</i>
246	Sheba Medical Center. 26-7-2012. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193	<i>Andere Intervention</i>
247	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) North American Brain Tumor Consortium. 24-5-2012. ClinicalTrials.gov: Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669	<i>Andere Population</i>
248	Sinocelltech Ltd. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945	<i>Andere Intervention</i>
249	Sinocelltech Ltd. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223	<i>Andere Intervention</i>
250	Skane University Hospital. 24-3-2014. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387	<i>Andere Intervention</i>
251	St.James's Hospital, I.B.B. 10-12-2014. ClinicalTrials.gov: Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325	<i>Andere Intervention</i>
252	St.Jude Children's Research Hospital. 24-6-2016. ClinicalTrials.gov: Long Term Effects of Erythrocyte Lysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621	<i>Andere Population</i>
253	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicęj Skazy Krwotocznej Thrombus. 17-12-2015. ClinicalTrials.gov: Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751	<i>Andere Intervention</i>
254	Swedish Orphan Biovitrum. 11-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099	<i>Andere Intervention</i>
255	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis Changhua Christian Hospital Taipei Medical University Hospital Taipei Veterans General Hospital, T.T.M.U.S.H.H.T.V.G.H.C.M.U.H. 16-9-2016. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243	<i>Andere Intervention</i>
256	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 12-12-2007. ClinicalTrials.gov: Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118	<i>Andere Population</i>

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

257	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 23-9-2013. ClinicalTrials.gov: A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491	<i>Andere Population</i>
258	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 20-8-2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004	<i>Andere Population</i>
259	Teva Women's Health Teva Pharmaceutical Industries. 27-2-2015. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186	<i>Andere Population</i>
260	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410	<i>Andere Intervention</i>
261	The Hospital for Sick Children. 17-12-2013. ClinicalTrials.gov: Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626	<i>Andere Intervention</i>
262	The Hospital for Sick Children. 4-6-2015. ClinicalTrials.gov: Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344	<i>Andere Intervention</i>
263	The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society. 27-5-2015. ClinicalTrials.gov: An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717	<i>Andere Intervention</i>
264	The University of Texas Health Science Center, H. 10-5-2016. ClinicalTrials.gov: Covalent Tolerance Induction to Factor VIII- Prediction of Inhibitors in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607	<i>Andere Intervention</i>
265	The University of Texas Health Science Center, H.R.I.B.H.C. 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027	<i>Andere Endpunkte</i>
266	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196	<i>Andere Population</i>
267	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417	<i>Andere Population</i>
268	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579	<i>Andere Population</i>
269	Turkish Society of Hematology. 26-7-2011. ClinicalTrials.gov: Turkish Acquired Haemophilia Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740	<i>Andere Population</i>

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

270	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. 28-8-2014. ClinicalTrials.gov: Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331	<i>Andere Intervention</i>
271	University Hospital, C. 20-9-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233	<i>Andere Intervention</i>
272	University Hospital, T. 27-7-2016. ClinicalTrials.gov: Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082	<i>Andere Intervention</i>
273	University of Aarhus. 15-11-2006. ClinicalTrials.gov: Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578	<i>Andere Intervention</i>
274	University of British Columbia Biogen. 6-6-2016. ClinicalTrials.gov: Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222	<i>Keine Ergebnisse</i>
275	University of Colorado, D.B.R.U.M.C.P.C.H.T.U.o.T.H.S.C.H.O.H.a.S.U.E.U.U.o.T.S.M.C.P. 15-6-2016. ClinicalTrials.gov: Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844	<i>Andere Intervention</i>
276	University of Miami. 5-5-2014. ClinicalTrials.gov: Coagulation Changes in Trauma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743	<i>Andere Population</i>
277	University of Pittsburgh. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207	<i>Andere Intervention</i>
278	University of Pittsburgh. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Weight-based Dosing in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012	<i>Andere Intervention</i>
279	University of Pittsburgh National Heart, L.a.B.I.N. 16-9-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742	<i>Publikationstyp</i>
280	University of Reading Massey University. 10-10-2013. ClinicalTrials.gov: The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561	<i>Andere Population</i>
281	University of Rochester. 9-4-2010. ClinicalTrials.gov: Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520	<i>Andere Population</i>
282	University of Toronto. 25-7-2007. ClinicalTrials.gov: Almond Dose Response Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520	<i>Andere Population</i>
283	University of Utah Sheila B.Terry Memorial Research Fund. 2-8-2011. ClinicalTrials.gov: Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812	<i>Andere Population</i>

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

284	University of Valencia Baxter Healthcare Corporation. 25-10-2016. ClinicalTrials.gov: Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693	<i>Andere Intervention</i>
285	University of Vermont. 24-6-2010. ClinicalTrials.gov: The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424	<i>Andere Population</i>
286	University of Vermont. 27-12-2015. ClinicalTrials.gov: Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653	<i>Andere Population</i>
287	University of Vermont University of Vermont Medical Center. 6-11-2007. ClinicalTrials.gov: Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632	<i>Andere Population</i>
288	Uppsala University Hospital Swedish Heart Lung Foundation Cardiome Pharma. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004	<i>Andere Population</i>
289	Victor Blanchette St.Paul's Hospital, V.P.H.C.M.C.H.o.t.M.Q.U.T.H.f.S.C. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085	<i>Andere Intervention</i>
290	Victor J Marder, M.D.B.H.C.L.A.O.H. 25-7-2012. ClinicalTrials.gov: Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105	<i>Andere Intervention</i>
291	Weill Medical College of Cornell University Bayer University Hospital, B. 6-12-2012. ClinicalTrials.gov: Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312	<i>Andere Intervention</i>
292	Weill Medical College of Cornell University CSL Behring University of Pennsylvania. 6-12-2012. ClinicalTrials.gov: Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845	<i>Andere Intervention</i>
293	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 26-12-2007. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438	<i>Andere Intervention</i>
294	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 19-12-2007. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976	<i>Andere Intervention</i>
295	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 18-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating BDDrFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935	<i>Andere Intervention</i>
296	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 18-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544	<i>Andere Intervention</i>
297	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 21-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843	<i>Andere Intervention</i>

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

298	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2-6-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659	<i>Andere Intervention</i>
299	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 1-4-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530	<i>Andere Intervention</i>
300	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442	<i>Andere Intervention</i>
301	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 3-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655	<i>Andere Intervention</i>
302	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 26-6-2012. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385	<i>Andere Intervention</i>
303	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051	<i>Andere Intervention</i>
304	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909	<i>Andere Intervention</i>
305	Yonsei University. 12-3-2007. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059	<i>Andere Population</i>
306	Zhujiang Hospital Guangdong Province, D.o.S.a.T. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818	<i>Andere Population</i>
EU Clinical Trials Register^a		
-	-	-
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a		
-	-	-
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund		
-	-	-
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. <i>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</i> <i>clinical trials.gov: Last updated</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO): Daten Registration</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i></p>		

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	AbbVie European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406	<i>Andere Population</i>
2	Ablynx. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733	<i>Andere Population</i>
3	Alnylam Pharmaceuticals. 12-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605	<i>Andere Intervention</i>
4	Alnylam Pharmaceuticals. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773	<i>Andere Intervention</i>
5	American Thrombosis and Hemostasis Network Biogen Shire (Baxalta) CSL Behring. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: ATHN 2: Factor Switching Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622	<i>Keine Ergebnisse</i>
6	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Baxter Healthcare Corporation. 1-9-2016. ClinicalTrials.gov: PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424	<i>Andere Intervention</i>
7	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris French Health Products Safety Agency FRM Solvay Pharmaceuticals. 16-1-2008. ClinicalTrials.gov: Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301	<i>Andere Population</i>
8	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536	<i>Andere Intervention</i>
9	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982	<i>Andere Intervention</i>
10	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157	<i>Andere Intervention</i>

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

11	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721	<i>Andere Intervention</i>
12	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655	<i>Andere Intervention</i>
13	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406	<i>Andere Intervention</i>
14	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032	<i>Andere Intervention</i>
15	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822	<i>Andere Intervention</i>
16	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660	<i>Andere Population</i>
17	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019	<i>Andere Intervention</i>
18	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386	<i>Andere Intervention</i>
19	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105	<i>Andere Intervention</i>
20	Baxalta US Inc. 17-11-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294	<i>Andere Population</i>
21	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511	<i>Andere Intervention</i>
22	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053	<i>Andere Intervention</i>
23	Baxalta US Inc. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040	<i>Andere Intervention</i>
24	Baxalta US Inc. 9-2-2016. ClinicalTrials.gov: ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741	<i>Andere Intervention</i>

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

25	Baxalta US Inc. 8-9-2016. ClinicalTrials.gov: ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427	<i>Andere Intervention</i>
26	Baxalta US Inc. 31-10-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 111 rVWF in Pediatrics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618	<i>Andere Population</i>
27	Baxalta US Inc. 6-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 802 in CHA With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945	<i>Andere Intervention</i>
28	Baxalta US Inc. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 826 Dose-Escalation Safety Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194	<i>Andere Intervention</i>
29	Baxalta US Inc. 20-10-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Pediatric Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091	<i>Andere Intervention</i>
30	Baxalta US Inc. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 PK-Guided Dosing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960	<i>Andere Intervention</i>
31	Baxalta US Inc. 20-8-2016. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691	<i>Andere Intervention</i>
32	Baxalta US Inc. 7-7-2016. ClinicalTrials.gov: China ADVATE PTP Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402	<i>Andere Intervention</i>
33	Baxalta US Inc. 24-10-2016. ClinicalTrials.gov: FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489	<i>Andere Intervention</i>
34	Baxalta US Inc. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: GAS-Hem Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997	<i>Keine Ergebnisse</i>
35	Baxalta US Inc. 21-3-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227	<i>Andere Population</i>
36	Baxalta US Inc. 6-9-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405	<i>Andere Intervention</i>
37	Baxalta US Inc. 5-2-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656	<i>Andere Intervention</i>
38	Baxalta US Inc. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593	<i>Andere Intervention</i>
39	Baxalta US Inc. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127	<i>Andere Population</i>
40	Baxalta US Inc. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405	<i>Andere Intervention</i>
41	Baxalta US Inc. 14-7-2016. ClinicalTrials.gov: Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268	<i>Andere Population</i>

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

42	Baxalta US Inc. 28-6-2016. ClinicalTrials.gov: Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723	<i>Andere Intervention</i>
43	Baxalta US Inc. 22-11-2016. ClinicalTrials.gov: rVWF IN PROPHYLAXIS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087	<i>Andere Population</i>
44	Baxalta US Inc. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475	<i>Andere Intervention</i>
45	Baxalta US Inc. 13-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149	<i>Andere Intervention</i>
46	Baxalta US Inc. Baxter Innovations GmbH. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819	<i>Andere Intervention</i>
47	Baxalta US Inc. Baxter Innovations GmbH. 26-6-2015. ClinicalTrials.gov: Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700	<i>Andere Intervention</i>
48	Bayer. 29-6-2009. ClinicalTrials.gov: International PMS Study - KOGENATE Bayer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552	<i>Andere Intervention</i>
49	Bayer. 12-4-2010. ClinicalTrials.gov: BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060	<i>Andere Intervention</i>
50	Bayer. 12-4-2011. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587	<i>Andere Intervention</i>
51	Bayer. 13-3-2012. ClinicalTrials.gov: EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555	<i>Andere Intervention</i>
52	Bayer. 8-7-2013. ClinicalTrials.gov: BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727	<i>Andere Intervention</i>
53	Bayer. 16-2-2013. ClinicalTrials.gov: Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667	<i>Andere Intervention</i>
54	Bayer. 17-12-2014. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673	<i>Andere Intervention</i>
55	Bayer. 27-10-2014. ClinicalTrials.gov: BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521	<i>Andere Intervention</i>
56	Bayer. 8-1-2014. ClinicalTrials.gov: Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639	<i>Andere Intervention</i>
57	Bayer. 28-1-2014. ClinicalTrials.gov: EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926	<i>Andere Intervention</i>

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

58	Bayer. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470	<i>Andere Intervention</i>
59	Bayer. 29-12-2014. ClinicalTrials.gov: Investigate Impact of Yasmin vs Microgynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846	<i>Andere Population</i>
60	Bayer. 20-8-2014. ClinicalTrials.gov: Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268	<i>Andere Intervention</i>
61	Bayer. 17-11-2014. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837	<i>Andere Intervention</i>
62	Bayer. 5-11-2014. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480	<i>Andere Intervention</i>
63	Bayer. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820	<i>Andere Intervention</i>
64	Bayer. 2-12-2015. ClinicalTrials.gov: Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789	<i>Andere Intervention</i>
65	Bayer. 16-1-2015. ClinicalTrials.gov: Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319	<i>Andere Intervention</i>
66	Bayer. 17-4-2015. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597	<i>Andere Intervention</i>
67	Bayer. 30-4-2015. ClinicalTrials.gov: Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666	<i>Andere Intervention</i>
68	Bayer. 16-7-2015. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFVIII Contained Regular Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066	<i>Andere Intervention</i>
69	Bayer. 4-6-2015. ClinicalTrials.gov: Russian Kogenate Pediatric Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814	<i>Andere Intervention</i>
70	Bayer. 7-8-2015. ClinicalTrials.gov: Validation Study of a cComputer Pharmacokinetic Tool to assist in the Follow up Care of haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825	<i>Andere Intervention</i>
71	Bayer. 2-9-2016. ClinicalTrials.gov: 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070	<i>Andere Intervention</i>
72	Bayer. 3-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293	<i>Andere Intervention</i>
73	Bayer. 14-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258	<i>Andere Intervention</i>

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

74	Bayer. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648	<i>Andere Intervention</i>
75	Bayer. 30-9-2016. ClinicalTrials.gov: Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868	<i>Andere Intervention</i>
76	Bayer. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783	<i>Andere Intervention</i>
77	Bayer. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930	<i>Andere Intervention</i>
78	Bayer. 8-11-2016. ClinicalTrials.gov: Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.". https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969	<i>Andere Intervention</i>
79	Bayer. 24-11-2016. ClinicalTrials.gov: Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862	<i>Keine Ergebnisse</i>
80	Bayer. 30-9-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618	<i>Andere Intervention</i>
81	Bayer. 15-2-2016. ClinicalTrials.gov: Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208	<i>Andere Intervention</i>
82	Bayer. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477	<i>Andere Intervention</i>
83	Bayer. 14-10-2016. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340	<i>Andere Intervention</i>
84	Beijing Children's Hospital. 15-4-2014. ClinicalTrials.gov: Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855	<i>Keine Ergebnisse</i>
85	Bio Products Laboratory. 2-3-2010. ClinicalTrials.gov: A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192	<i>Andere Population</i>
86	Bio Products Laboratory. 2-3-2010. ClinicalTrials.gov: Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300	<i>Andere Population</i>
87	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881	<i>Andere Intervention</i>
88	Bio Products Laboratory. 24-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate P® in Patients With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508	<i>Andere Population</i>

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

89	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894	<i>Andere Intervention</i>
90	Bio Products Laboratory. 24-9-2014. ClinicalTrials.gov: An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482	<i>Andere Intervention</i>
91	Bio Products Laboratory. 19-9-2014. ClinicalTrials.gov: An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868	<i>Andere Intervention</i>
92	Bio Products Laboratory. 30-3-2015. ClinicalTrials.gov: Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875	<i>Andere Intervention</i>
93	Biogen. 12-9-2013. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377	<i>Andere Intervention</i>
94	Biogen. 11-11-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739	<i>Andere Intervention</i>
95	Biogen. 12-7-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of rFVIII Fc at Two Vial Strengths. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965	<i>Andere Intervention</i>
96	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 15-6-2015. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106	<i>Andere Intervention</i>
97	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 4-6-2015. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128	<i>Andere Intervention</i>
98	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 10-8-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323	<i>Andere Intervention</i>
99	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 14-1-2016. ClinicalTrials.gov: Fc factors and Real-World hemophilia A Patient-Reported Outcomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156	<i>Andere Intervention</i>
100	Biogen Swedish Orphan Biovitrum. 16-11-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of rFVIII Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149	<i>Andere Intervention</i>
101	BioMarin Pharmaceutical. 7-11-2016. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795	<i>Andere Intervention</i>
102	Boston Children's Hospital Baxter Healthcare Corporation. 4-9-2015. ClinicalTrials.gov: Platelet Function in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065	<i>Andere Intervention</i>

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

103	Boston VA Research Institute, I.B.U.I.E.U.U.o.M. 31-3-2016. ClinicalTrials.gov: Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139	<i>Andere Endpunkte</i>
104	Brugmann University Hospital. 14-6-2016. ClinicalTrials.gov: Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502	<i>Andere Intervention</i>
105	Brugmann University Hospital. 6-6-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941	<i>Andere Population</i>
106	Cairo University Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. 5-4-2014. ClinicalTrials.gov: Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132	<i>Andere Intervention</i>
107	CancerCare Manitoba The Hospital for Sick Children Novo Nordisk A/S. 27-1-2016. ClinicalTrials.gov: Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483	<i>Andere Intervention</i>
108	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. 24-3-2015. ClinicalTrials.gov: Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479	<i>Andere Population</i>
109	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer. 9-3-2016. ClinicalTrials.gov: Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187	<i>Andere Intervention</i>
110	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. 12-8-2015. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519	<i>Andere Intervention</i>
111	Chang Gung Memorial Hospital. 28-10-2016. ClinicalTrials.gov: Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765	<i>Andere Population</i>
112	Children's Hospital Los Angeles University of Vermont. 6-2-2009. ClinicalTrials.gov: Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202	<i>Andere Intervention</i>
113	Children's Mercy Hospital Kansas City. 27-3-2015. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829	<i>Andere Intervention</i>
114	Christian Medical College, V.I. 29-11-2006. ClinicalTrials.gov: Musculoskeletal Function in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493	<i>Andere Intervention</i>
115	Chulalongkorn University. 9-2-2015. ClinicalTrials.gov: Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581	<i>Andere Intervention</i>

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

116	Chulalongkorn University. 1-4-2016. ClinicalTrials.gov: Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647	<i>Andere Intervention</i>
117	City of Hope Medical Center Charta Fondazione Grifols Biologicals Inc.CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics Inc. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076	<i>Andere Intervention</i>
118	City of Hope Medical Center Charta Fondazione Grifols Biologicals Inc.CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics Inc. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544	<i>Andere Intervention</i>
119	CSL Behring. 10-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090	<i>Andere Population</i>
120	CSL Behring. 8-12-2013. ClinicalTrials.gov: Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904	<i>Andere Intervention</i>
121	CSL Behring. 8-4-2014. ClinicalTrials.gov: Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808	<i>Andere Population</i>
122	CSL Behring. 7-5-2014. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197	<i>Andere Intervention</i>
123	CSL Behring. 18-3-2015. ClinicalTrials.gov: Quality of Life Study of Helixate NexGen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715	<i>Andere Intervention</i>
124	CSL Behring. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950	<i>Keine Ergebnisse</i>
125	CSL Behring. 11-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576	<i>Andere Population</i>
126	CSL Behring Parexel. 10-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541	<i>Andere Intervention</i>
127	CSL Behring Parexel. 4-4-2013. ClinicalTrials.gov: Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616	<i>Andere Population</i>
128	CSL Behring Parexel. 12-11-2013. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate® in Children With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446	<i>Andere Population</i>
129	CSL Behring Parexel. 8-7-2014. ClinicalTrials.gov: Study of Biostate® in Children With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007	<i>Andere Intervention</i>
130	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418	<i>Andere Intervention</i>

131	Donesta Bioscience Chiltern International Inc. 28-7-2016. ClinicalTrials.gov: E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flushes). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312	<i>Andere Population</i>
132	Emory University. 10-8-2016. ClinicalTrials.gov: Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023	<i>Andere Intervention</i>
133	Emory University National Institutes of Health (NIH) National Heart, L.a.B.I.N. 17-10-2016. ClinicalTrials.gov: Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934	<i>Andere Intervention</i>
134	Estetra. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study". https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630	<i>Andere Population</i>
135	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. 16-11-2015. ClinicalTrials.gov: Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284	<i>Andere Intervention</i>
136	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. 19-4-2016. ClinicalTrials.gov: Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458	<i>Andere Population</i>
137	Fondazione IRCCS Ca' Granda, O.M.P. 5-4-2013. ClinicalTrials.gov: rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546	<i>Andere Intervention</i>
138	Fondazione IRCCS Ca' Granda, O.M.P.S.R.S. 22-6-2015. ClinicalTrials.gov: Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087	<i>Andere Intervention</i>
139	Georgetown University Genentech, Inc. 9-1-2014. ClinicalTrials.gov: Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670	<i>Andere Population</i>
140	Green Cross Corporation. 29-3-2012. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580	<i>Andere Intervention</i>
141	Green Cross Corporation Atlantic Research Group. 3-1-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779	<i>Andere Intervention</i>
142	Green Cross Corporation Atlantic Research Group. 2-7-2014. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046	<i>Andere Intervention</i>
143	Grifols Biologicals Inc. 17-2-2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555	<i>Andere Population</i>
144	Grifols Biologicals Inc. 17-2-2014. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856	<i>Andere Intervention</i>
145	Grifols Italia S.p.A Thrombinoscope. 14-6-2013. ClinicalTrials.gov: Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946	<i>Andere Intervention</i>

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

146	Groene Hart Ziekenhuis Leiden University Medical Center. 2-10-2015. ClinicalTrials.gov: Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903	<i>Andere Population</i>
147	HaEmek Medical Center, I. 30-8-2015. ClinicalTrials.gov: Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748	<i>Andere Population</i>
148	Haemophilia Centre Rhine Main University of Bonn MalmöUniversity Hospital, P.H.L.P.H.D.L.D.o.H.C.M.O.M.B.B. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894	<i>Andere Intervention</i>
149	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968	<i>Andere Intervention</i>
150	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust University of Wales Cardiff United Kingdom (UK) Uppsala University. 26-2-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370	<i>Keine Ergebnisse</i>
151	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942	<i>Keine Ergebnisse</i>
152	Hoffmann-La Roche. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Once-Weekly Emicizumab in Children and Adolescents With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767	<i>Andere Intervention</i>
153	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637	<i>Andere Intervention</i>
154	Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. 4-11-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients With Inhibitors (HAVEN 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321	<i>Andere Intervention</i>
155	Hospices Civils de Lyon. 13-5-2013. ClinicalTrials.gov: Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046	<i>Andere Intervention</i>
156	Hospices Civils de Lyon. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766	<i>Andere Intervention</i>
157	Hospital Universitario La Fe. 16-8-2016. ClinicalTrials.gov: Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646	<i>Andere Intervention</i>
158	Instituto Grifols, S.A.G.B.I. 10-9-2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665	<i>Andere Population</i>

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

159	Jia Ji-Dong Beijing Friendship Hospital. 26-7-2015. ClinicalTrials.gov: Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457	<i>Andere Population</i>
160	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd. 11-10-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII) Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317	<i>Keine Ergebnisse</i>
161	Leiden University Medical Center. 6-11-2015. ClinicalTrials.gov: The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State? https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053	<i>Andere Population</i>
162	Leiden University Medical Center Netherlands Heart Foundation. 2-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794	<i>Andere Population</i>
163	LFB USA, I.L.f.a.d.F.e.d.B. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680	<i>Andere Invervention</i>
164	LFB USA, I.L.f.a.d.F.e.d.B. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) LR769 for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143	<i>Andere Invervention</i>
165	McMaster University Canadian Hemophilia Society. 18-3-2016. ClinicalTrials.gov: Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072	<i>Andere Invervention</i>
166	Medical University of Vienna. 19-4-2007. ClinicalTrials.gov: Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323	<i>Andere Invervention</i>
167	Merck Sharp & Dohme Corp. 14-11-2014. ClinicalTrials.gov: Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355	<i>Andere Population</i>
168	Merck Sharp & Dohme Corp.NIH AIDS Clinical Trials Information Service. 23-6-2005. ClinicalTrials.gov: Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386	<i>Andere Invervention</i>
169	Nanjing Medical University. 29-10-2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265	<i>Andere Invervention</i>
170	Nantes University Hospital. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205	<i>Andere Population</i>
171	Nara Medical University Baxalta US Inc. 17-9-2015. ClinicalTrials.gov: Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526	<i>Andere Invervention</i>

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

172	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 6-4-2016. ClinicalTrials.gov: Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435	<i>Andere Intervention</i>
173	National Heart, L.a.B.I.N. 26-4-2012. ClinicalTrials.gov: Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582	<i>Andere Intervention</i>
174	New England Research Institutes National Heart, L.a.B.I.N.G.I. 7-6-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006	<i>Andere Intervention</i>
175	New York Presbyterian Hospital Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust. 4-12-2009. ClinicalTrials.gov: International Immune Tolerance Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472	<i>Andere Intervention</i>
176	Nipro Europe N.V. 13-9-2012. ClinicalTrials.gov: In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio™ Dialyzer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808	<i>Andere Population</i>
177	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 18-7-2015. ClinicalTrials.gov: 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731	<i>Andere Population</i>
178	Novo Nordisk A/S. 24-5-2012. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587	<i>Andere Intervention</i>
179	Novo Nordisk A/S. 5-12-2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391	<i>Andere Intervention</i>
180	Novo Nordisk A/S. 10-6-2013. ClinicalTrials.gov: A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367	<i>Andere Intervention</i>
181	Novo Nordisk A/S. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792	<i>Andere Intervention</i>
182	Novo Nordisk A/S. 18-11-2014. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356	<i>Andere Intervention</i>
183	Novo Nordisk A/S. 18-11-2014. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925	<i>Andere Intervention</i>
184	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955	<i>Andere Intervention</i>
185	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968	<i>Andere Intervention</i>

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

186	Novo Nordisk A/S. 6-8-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911	<i>Andere Intervention</i>
187	Novo Nordisk A/S. 13-11-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545	<i>Andere Intervention</i>
188	Novo Nordisk A/S. 8-8-2014. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320	<i>Andere Intervention</i>
189	Novo Nordisk A/S. 26-6-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405	<i>Andere Intervention</i>
190	Novo Nordisk A/S. 7-7-2015. ClinicalTrials.gov: A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520	<i>Andere Intervention</i>
191	Novo Nordisk A/S. 8-12-2015. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180	<i>Andere Intervention</i>
192	Novo Nordisk A/S. 15-4-2015. ClinicalTrials.gov: Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141	<i>Andere Intervention</i>
193	Novo Nordisk A/S. 7-1-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086	<i>Andere Intervention</i>
194	Novo Nordisk A/S. 8-4-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501	<i>Andere Intervention</i>
195	Novo Nordisk A/S. 20-2-2015. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724	<i>Andere Intervention</i>
196	Novo Nordisk A/S. 5-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398	<i>Andere Intervention</i>
197	Novo Nordisk A/S. 27-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600	<i>Andere Intervention</i>
198	Novo Nordisk A/S. 18-10-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585	<i>Andere Intervention</i>
199	Novo Nordisk A/S. 20-9-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111	<i>Andere Intervention</i>

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

200	Novo Nordisk A/S. 20-10-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354	<i>Andere Intervention</i>
201	Novo Nordisk A/S. 12-5-2016. ClinicalTrials.gov: Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391	<i>Andere Intervention</i>
202	Novo Nordisk A/S. 16-11-2016. ClinicalTrials.gov: Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619	<i>Andere Intervention</i>
203	Novo Nordisk A/S. 22-11-2016. ClinicalTrials.gov: Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924	<i>Andere Intervention</i>
204	Novo Nordisk A/S. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126	<i>Andere Intervention</i>
205	Novo Nordisk A/S. 23-11-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384	<i>Andere Intervention</i>
206	Novo Nordisk A/S. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778	<i>Andere Intervention</i>
207	Novo Nordisk A/S. 28-9-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850	<i>Andere Intervention</i>
208	Novo Nordisk A/S. 12-5-2016. ClinicalTrials.gov: Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792	<i>Andere Intervention</i>
209	Novo Nordisk A/S. 5-9-2016. ClinicalTrials.gov: To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218	<i>Andere Intervention</i>
210	Novo Nordisk A/S. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787	<i>Andere Intervention</i>
211	Octagen Corporation Biomeasure Inc, I.G. 2-10-2007. ClinicalTrials.gov: Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245	<i>Andere Intervention</i>
212	Octapharma. 16-12-2013. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196	<i>Andere Intervention</i>

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

213	Octapharma. 11-3-2013. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813	<i>Andere Intervention</i>
214	Octapharma. 20-1-2015. ClinicalTrials.gov: Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758	<i>Andere Intervention</i>
215	Octapharma. 19-10-2016. ClinicalTrials.gov: Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917	<i>Andere Intervention</i>
216	Octapharma. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575	<i>Andere Intervention</i>
217	Octapharma. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962765	<i>Andere Intervention</i>
218	Opko Biologics. 13-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793	<i>Andere Intervention</i>
219	Oregon Health and Science University. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614	<i>Andere Population</i>
220	Oregon Health and Science University Baxter Healthcare Corporation. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694	<i>Andere Intervention</i>
221	Oslo University Hospital. 28-2-2013. ClinicalTrials.gov: A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435	<i>Andere Intervention</i>
222	Pfizer. 16-12-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726	<i>Andere Intervention</i>
223	Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903	<i>Andere Intervention</i>
224	Pfizer. 20-8-2014. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390	<i>Andere Intervention</i>
225	Pfizer. 21-7-2015. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828	<i>Andere Intervention</i>
226	Pfizer. 28-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of PF-05280602, A Recombinant Factor VIIa Variant (813d), In Adult Subjects With Hemophilia A Or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971	<i>Andere Intervention</i>
227	Pfizer. 15-11-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677	<i>Andere Intervention</i>
228	Pfizer. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919	<i>Andere Intervention</i>

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

229	Pfizer. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984	<i>Andere Intervention</i>
230	Pfizer. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037	<i>Andere Intervention</i>
231	Pfizer. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439	<i>Andere Intervention</i>
232	Pfizer. 10-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459	<i>Andere Intervention</i>
233	Pfizer. 28-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992	<i>Andere Intervention</i>
234	Pfizer. 9-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170	<i>Andere Intervention</i>
235	Pfizer. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413	<i>Andere Intervention</i>
236	PTC Therapeutics Genzyme, a.S.C. 31-10-2011. ClinicalTrials.gov: Study of Ataluren (PTC124 [®]) in Hemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193	<i>Andere Intervention</i>
237	Recoyl N.V. 15-10-2007. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297	<i>Andere Intervention</i>
238	rEVO Biologics. 29-7-2013. ClinicalTrials.gov: A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564	<i>Andere Intervention</i>
239	rEVO Biologics Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. 3-9-2015. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369	<i>Andere Intervention</i>
240	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. 17-10-2016. ClinicalTrials.gov: UK - EHL Outcomes Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156	<i>Keine Ergebnisse</i>
241	Sahlgrenska University Hospital, S. 18-10-2016. ClinicalTrials.gov: Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808	<i>Andere Intervention</i>
242	Samsung Medical Center. 16-8-2007. ClinicalTrials.gov: Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544	<i>Andere Population</i>
243	Samsung Medical Center. 28-6-2016. ClinicalTrials.gov: Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176	<i>Andere Population</i>

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

244	Sheba Medical Center. 26-7-2012. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193	<i>Andere Intervention</i>
245	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) North American Brain Tumor Consortium. 24-5-2012. ClinicalTrials.gov: Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669	<i>Andere Population</i>
246	Sinocelltech Ltd. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945	<i>Andere Intervention</i>
247	Sinocelltech Ltd. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223	<i>Andere Intervention</i>
248	Skane University Hospital. 24-3-2014. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387	<i>Andere Intervention</i>
249	St.James's Hospital, I.B.B. 10-12-2014. ClinicalTrials.gov: Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325	<i>Andere Intervention</i>
250	St.Jude Children's Research Hospital. 24-6-2016. ClinicalTrials.gov: Long Term Effects of Erythrocyte Lysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621	<i>Andere Population</i>
251	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus. 17-12-2015. ClinicalTrials.gov: Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751	<i>Andere Intervention</i>
252	Swedish Orphan Biovitrum. 11-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099	<i>Andere Intervention</i>
253	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis Changhua Christian Hospital Taipei Medical University Hospital Taipei Veterans General Hospital, T.T.M.U.S.H.H.T.V.G.H.C.M.U.H. 16-9-2016. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243	<i>Andere Intervention</i>
254	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 12-12-2007. ClinicalTrials.gov: Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118	<i>Andere Population</i>
255	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 23-9-2013. ClinicalTrials.gov: A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491	<i>Andere Population</i>
256	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 20-8-2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004	<i>Andere Population</i>

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

257	Teva Women's Health Teva Pharmaceutical Industries. 27-2-2015. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186	<i>Andere Population</i>
258	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410	<i>Andere Intervention</i>
259	The Hospital for Sick Children. 17-12-2013. ClinicalTrials.gov: Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626	<i>Andere Intervention</i>
260	The Hospital for Sick Children. 4-6-2015. ClinicalTrials.gov: Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344	<i>Andere Intervention</i>
261	The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society. 27-5-2015. ClinicalTrials.gov: An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717	<i>Andere Intervention</i>
262	The University of Texas Health Science Center, H. 10-5-2016. ClinicalTrials.gov: Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607	<i>Andere Intervention</i>
263	The University of Texas Health Science Center, H.R.I.B.H.C. 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027	<i>Andere Endpunkte</i>
264	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196	<i>Andere Population</i>
265	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417	<i>Andere Population</i>
266	ThromboGenics BioInvent International AB. 4-4-2014. ClinicalTrials.gov: Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579	<i>Andere Population</i>
267	Turkish Society of Hematology. 26-7-2011. ClinicalTrials.gov: Turkish Acquired Haemophilia Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740	<i>Andere Population</i>
268	Universitaire Ziekenhuizen Leuven Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. 28-8-2014. ClinicalTrials.gov: Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331	<i>Andere Intervention</i>
269	University Hospital, C. 20-9-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233	<i>Andere Intervention</i>

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

270	University Hospital, T. 27-7-2016. ClinicalTrials.gov: Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082	<i>Andere Intervention</i>
271	University of Aarhus. 15-11-2006. ClinicalTrials.gov: Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578	<i>Andere Intervention</i>
272	University of British Columbia Biogen. 6-6-2016. ClinicalTrials.gov: Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222	<i>Keine Ergebnisse</i>
273	University of Colorado, D.B.R.U.M.C.P.C.H.T.U.o.T.H.S.C.H.O.H.a.S.U.E.U.U.o.T.S.M.C.P. 15-6-2016. ClinicalTrials.gov: Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844	<i>Andere Intervention</i>
274	University of Miami. 5-5-2014. ClinicalTrials.gov: Coagulation Changes in Trauma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743	<i>Andere Population</i>
275	University of Pittsburgh. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207	<i>Andere Intervention</i>
276	University of Pittsburgh. 30-8-2016. ClinicalTrials.gov: Weight-based Dosing in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012	<i>Andere Intervention</i>
277	University of Pittsburgh National Heart, L.a.B.I.N. 16-9-2016. ClinicalTrials.gov: Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742	<i>Publikationstyp</i>
278	University of Reading Massey University. 10-10-2013. ClinicalTrials.gov: The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561	<i>Andere Population</i>
279	University of Rochester. 9-4-2010. ClinicalTrials.gov: Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520	<i>Andere Population</i>
280	University of Toronto. 25-7-2007. ClinicalTrials.gov: Almond Dose Response Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520	<i>Andere Population</i>
281	University of Utah Sheila B.Terry Memorial Research Fund. 2-8-2011. ClinicalTrials.gov: Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812	<i>Andere Population</i>
282	University of Valencia Baxter Healthcare Corporation. 25-10-2016. ClinicalTrials.gov: Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693	<i>Andere Intervention</i>
283	University of Vermont. 24-6-2010. ClinicalTrials.gov: The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424	<i>Andere Population</i>
284	University of Vermont. 27-12-2015. ClinicalTrials.gov: Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Emboic Events (DISOLVE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653	<i>Andere Population</i>
285	University of Vermont University of Vermont Medical Center. 6-11-2007. ClinicalTrials.gov: Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632	<i>Andere Population</i>

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

286	Uppsala University Hospital Swedish Heart Lung Foundation Cardiome Pharma. 1-11-2016. ClinicalTrials.gov: Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004	<i>Andere Population</i>
287	Victor Blanchette St.Paul's Hospital, V.P.H.C.M.C.H.o.t.M.Q.U.T.H.f.S.C. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085	<i>Andere Intervention</i>
288	Victor J Marder, M.D.B.H.C.L.A.O.H. 25-7-2012. ClinicalTrials.gov: Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105	<i>Andere Intervention</i>
289	Weill Medical College of Cornell University Bayer University Hospital, B. 6-12-2012. ClinicalTrials.gov: Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312	<i>Andere Intervention</i>
290	Weill Medical College of Cornell University CSL Behring University of Pennsylvania. 6-12-2012. ClinicalTrials.gov: Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845	<i>Andere Intervention</i>
291	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 26-12-2007. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438	<i>Andere Intervention</i>
292	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 19-12-2007. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976	<i>Andere Intervention</i>
293	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 18-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935	<i>Andere Intervention</i>
294	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 18-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544	<i>Andere Intervention</i>
295	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 21-4-2008. ClinicalTrials.gov: Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843	<i>Andere Intervention</i>
296	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2-6-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659	<i>Andere Intervention</i>
297	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 1-4-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530	<i>Andere Intervention</i>
298	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442	<i>Andere Intervention</i>

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

299	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 3-2-2011. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655	<i>Andere Intervention</i>
300	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 26-6-2012. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385	<i>Andere Intervention</i>
301	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051	<i>Andere Intervention</i>
302	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 7-2-2013. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909	<i>Andere Intervention</i>
303	Yonsei University. 12-3-2007. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059	<i>Andere Population</i>
304	Zhujiang Hospital Guangdong Province, D.o.S.a.T. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818	<i>Andere Population</i>
<i>EU Clinical Trials Register^a</i>		
-	-	-
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a</i>		
-	-	-
<i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund^a</i>		
-	-	-
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. <i>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</i> <i>clinical trials.gov: Last updated</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO): Daten Registration</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i></p>		

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 4-83 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 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL627_1001 Studie nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Rationale: Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der ein Mangel am Gerinnungsfaktor VIII vorliegt. Dies führt zu einer Blutungsneigung, da die Blutgerinnung nicht vollständig ablaufen kann. Patienten leiden unter nicht-traumatischen/spontanen Blutungsepisoden und verlängerter Blutung nach Verletzung. Der Schweregrad der Erkrankung ist abhängig vom Aktivitätslevel des Faktor VIII. Patienten mit einem Aktivitätslevel < 1 % haben eine schwere Hämophilie A und sind von spontanen Blutungen in Gelenken und Muskeln betroffen, die in permanenten, einschränkenden Gelenkschäden resultieren können. Die empfohlene Behandlung für diese Patienten ist die Substitution von Faktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII.</p> <p>Loonocog alfa ist ein einkettiger, rekombinanter Faktor VIII, bei dem Teile der B-Domäne deletiert wurde und die leichte und schwere Kette des Proteins kovalent verbunden sind. Eine starke Affinität zu VWF für Loonocog alfa konnte gezeigt werden und geht mit einer verlängerten Halbwertszeit und einer größeren Area Under The Curve (AUC) einher.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Rate an Faktor VIII, die Hemmkörperbildung, die Frequenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), im Zusammenhang mit der Gabe von Loonocog alfa zu bestimmen sowie die Pharmakokinetik bei 50 I.E./kg Loonocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Advate) zu bestimmen und die Wirksamkeit von Loonocog alfa bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit schwerer Hämophilie A zu zeigen. Die Studie enthielt eine chirurgische Substudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Prävention und Behandlung von Blutungen während operativer Maßnahmen.</p> <p>Die Studie wurde in 3 Teilen geplant:</p> <p>1. Teil: Patienten > 18 Jahre mit schwerer Hämophilie A, Single-Sequence-Cross-Over von Octocog alfa (Advate) zu Lonoctocog alfa (jeweils 50 I.E./kg) mit einer viertägigen Auswaschperiode zwischen den Interventionen. Es folgte eine PK-Interimsanalyse und Analyse der Sicherheitsdaten. Die Ergebnisse des PK-Teils bestätigten die Wahl der Dosierung und der Zeitpläne für Teil 3 der Studie anhand der WFH-Leitlinie.</p> <p>2. Teil: Weitergeführte Dosierung aus Teil 1, Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Fünf Patienten erhielten eine episodische Therapie zu Bestätigung des hämostatischen Potentials, die übrigen Patienten erhielten entweder Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung, basierend auf Patientenpräferenz und Entscheidung des Arztes.</p> <p>3. Teil: Patienten \geq 12 bis 65 Jahre mit schwerer Hämophilie A, Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit mit kontinuierlicher Dosierung neuer Patienten, inklusive einer wiederholten PK-Analyse von mindestens 13 Patienten (alle japanischen Patienten nahmen am PK-Teil der Studie teil). Nach der PK-Untersuchung begannen alle Patienten eine prophylaktische oder episodische Behandlung für mindestens 50 ED.</p> <p>Eine chirurgische Substudie wurde mit in Teil 2 oder 3 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die Dosierung wurde individuell anhand des chirurgischen Eingriffs und dem klinischen Status des Patienten festgelegt.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose mit schwerer Hämophilie A, definiert als < 1 % Faktor VIII-Aktivität 2. Männlich, zwischen \geq 18 und \leq 65 Jahren alt (Teil 1 und 2) Männlich, zwischen \geq 12 und \leq 65 Jahren alt (Teil 3) 3. Patienten erhielten oder erhalten aktuell Faktor VIII-Präparate 4. Schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnahme, erteilt vor der Durchführung jedweder studienspezifischer Prozeduren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemmkörper gegen Faktor VIII in der Geschichte oder aktuelle Hemmkörper 2. Hemmkörper gegen Faktor VIII bei Familienmitgliedern ersten Grades 3. Verabreichung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe von Lonoctocog alfa 4. Heimbehandlung nicht möglich 5. Verabreichung von Kryopräzipitat, Vollblut oder Plasma innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe von Lonoctocog alfa 6. Bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegen jedwedes Faktor VIII-Präparat oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hamster-Protein</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Jedwede bekannte kongenitale oder erworbene Koagulopathie anders als Faktor VIII-Mangel 8. Thrombozytenzahl < 100.000/μl bei Screening 9. HIV-positive Patienten mit CD4 Wert < 200/mm³ in der Geschichte oder bei Screening, falls verfügbare Werte älter als ein Jahr sind (HIV positive Patienten dürfen an der Studie teilnehmen und antivirale Therapie ist gestattet, basierend auf der Entscheidung des Arztes) 10. Patienten, die aktuell i.v. immunmodulierende Substanzen wie Immunglobuline oder chronische, systemische Kortikosteroide verabreicht bekommen 11. Patienten mit Serum-Asparat-Aminotransferase oder Serum-Alanin-Aminotransferase-Werten > 5fach der oberen Grenze des Normalwertes (> 5 x ULN) 12. Patienten mit Serum-Kreatinin-Werten > 2 x ULN 13. Hinweis auf Thrombose, inklusive tiefer Venenthrombose, Schlaganfall, pulmonare Embolie, Myokardinfarkt und arteriellen Embolus innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 14. Lebensbedrohliche Blutungsepisode oder großer chirurgischer Eingriff oder orthopädische, chirurgische Prozedur während der 3 Monate vor Tag 1 15. Unvermögen (z. B. Sprachprobleme oder mentaler Zustand) oder Widerwille das Studienprotokoll einzuhalten oder Geschichte von nicht Einhaltung 16. Arbeitnehmer am Studienzentrum oder Partner oder Verwandter des Leiters der klinischen Prüfung oder eines Prüfarztes 17. Patient war bereits eingeschlossen oder nimmt bereits an aktueller Studie teil 18. Mentaler Zustand, der es dem Patienten (oder dem legalen akzeptierten Vertreter des Patienten) unmöglich macht, die Natur, Ausmaß und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen 19. Vermutetes Unvermögen (z. B. Sprachprobleme oder mentaler Zustand) oder Widerwille das Studienprotokoll einzuhalten oder Geschichte von nicht Einhaltung 20. Jeglicher medizinischer Zustand der die Auswertung der Prüfmedikation oder befriedigende Durchführung der Studie beeinträchtigen kann <p>Studienorte: Multizentrische Studie mit Zentren in den USA, Japan, Europa und dem Rest der Welt (Australien, Deutschland, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Malaysia, Niederlande, Österreich, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika)</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Lonococog alfa und Octocog alfa (Advate) wurden als intravenöse Injektionen verabreicht. Die Dosis wurde individuell anhand des Gewichts des Patienten bestimmt.</p> <p>Für die PK-Beurteilung in Teil 1 wurden Dosen von 50 I.E./kg für Octocog alfa (Advate) und Lonococog alfa verwendet. Die Dosen während der Behandlungsperioden reichten von 20 bis 50 I.E./kg für Lonococog alfa. Höhere oder niedrigere Dosen wurden nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ermessen des Prüfarztes eingesetzt, je nach vorangegangener Behandlung mit einem anderen Faktor VIII-Produkt, dem Blutungstyp und den PK-Daten.</p> <p>1. Teil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzeldosis 50 I.E./kg Octocog alfa (Advate) i.v. an Tag 1, nach einer viertägigen Auswaschperiode • Blutentnahmen für die vollständige PK-Analyse bis 72 Stunden nach der Injektion • Einzeldosis 50 I.E./kg Lonoctocog alfa i.v. an Tag 8, nach einer viertägigen Auswaschperiode • Blutentnahmen für die vollständige PK-Analyse bis 72 Stunden nach der Injektion • Abschluss der Follow-up-Untersuchung und Beginn mit der Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe in Teil 2 <p>2. Teil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ersten fünf Teilnehmer, die mit dem 2. Teil anfangen, wurden der Bedarfsbehandlungs-Gruppe zugeordnet, um das hämostatische Potential von Lonoctocog alfa zu bestätigen • Die übrigen Patienten erhielten entweder Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung, basierend auf der Patientenpräferenz und der Entscheidung des Arztes <p>Prophylaxe-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lonoctocog alfa 20 - 40 I.E./kg jeden zweiten Tag oder 20 - 50 I.E./kg 2 - 3 x pro Woche oder in anderen Dosierungen oder Frequenzen nach Ermessen des Prüfarztes <p>Bedarfsbehandlungs-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lonoctocog alfa in vergleichbarer Dosierung, die für das Faktor VIII-Produkt vor Studieneintritt für dieselben Blutungsarten verwendet wurde • Fortsetzung der Behandlung bis zum Erreichen von 50 Expositionstagen oder bis mindestens 104 Teilnehmer 50 Expositionstage erreicht haben <p>3. Teil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiierung nach der Auswertung der Interim-PK-Analyse aus Teil 1 zur Bestätigung der Angemessenheit der WFH Dosierung für eine erweiterte Kohorte • Mindestens 13 Teilnehmer für die vollständige PK-Analyse für Lonoctocog alfa mit einer Einzeldosis von 50 I.E./kg • Repeat PK-Analyse mit derselben Dosierung von Lonoctocog alfa nach 3 - 6 Monaten • Nach der initialen PK-Analyse Beginn der Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe-Behandlung bis zum Erreichen von 50 Expositionstagen oder bis mindestens 104 Teilnehmer 50 Expositionstage erreicht haben <p>Substudie: Peri-operative Prophylaxe Behandlung (Teil 2 und 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Dosierung von Lonoctocog alfa, basierend auf Operationsart und klinischem Status des Teilnehmers

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Ziel der Studie ist es, die Rate an Faktor VIII-Hemmkörperbildung, die Frequenz UE und SUE, im Zusammenhang mit der Gabe von Lonoctocog alfa zu bestimmen sowie die Pharmakokinetik bei 50 I.E./kg Lonoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Advate) zu bestimmen und die Wirksamkeit von Lonoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zu zeigen. In einer chirurgischen Substudie sollen Sicherheit und Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Prävention und Behandlung von Blutungen während operativer Maßnahmen bestimmt werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<ul style="list-style-type: none"> • PK-Profil von Lonoctocog alfa • Demonstration der Wirksamkeit in der Prävention und Behandlung von Blutungsepisoden • Demonstration der Wirksamkeit in der Routine-Prophylaxe gegenüber Bedarfsbehandlung • Demonstration der Wirksamkeit in der chirurgischen Prophylaxe • Hemmkörperentstehung • Charakterisierung des Sicherheitsprofils • Vergleich der PK von Lonoctocog alfa gegenüber Octocog alfa (Advate) <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erfolgsrate der Behandlung von Blutungsepisoden definiert als eine Bewertung mit exzellent oder gut in der Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit • Annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) • Die Rate des Behandlungserfolgs in der chirurgischen Substudie definiert als eine Prüfarztbewertung mit exzellent oder gut auf der Vierpunkteskala • Die Rate der Hemmkörperentwicklung von dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis zur End-of-Study Visite <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Parameter von Lonoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) während Teil 1 der Studie inklusive incremental recovery, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, percent of area extrapolated, C_{max}, T_{max}, elimination constant, Halbwertszeit ($t_{1/2}$), $AUMC_{0-inf}$, mean residence time (MRT), Clearance (CL), und volume of distribution at steady-state (V_{ss}) • Annualisierte Blutungsrate für alle Blutungen, traumatische Blutungsepisoden • Anteil der Blutungsepisoden, die 1, 2, 3 oder > 3 Injektionen zum Erreichen der Hämostase benötigten <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung • Anzahl der Blutungsepisoden, die innerhalb eines Intervalls von ≤ 24, > 24 bis ≤ 48, > 48 bis ≤ 72, > 72 bis ≤ 96 und > 96 Stunden seit der letzten prophylaktischen Injektion aufgetreten sind • Die Erfolgsrate der Behandlung von schweren Blutungsepisoden definiert als eine Bewertung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>exzellent oder gut in der Prüfarztbewertung auf einer Vierpunkteskala</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Parameter der Wiederholung aus Teil 1 und Teil 3 der Studie inklusive incremental recovery, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, percent of area extrapolated, C_{max}, T_{max}, elimination constant, $t_{1/2}$, $AUMC_{0-inf}$, MRT, CL und V_{ss} • Faktorverbrauch von Lonococog alfa während der chirurgischen Substudie • Vorhergesagter und tatsächlicher, geschätzter Blutverlust während der jeweiligen Operation • Vorhergesagter und tatsächlicher Bedarf an Transfusionen während der jeweiligen Operation • Veränderung im Hämoglobin Level zwischen Baseline, intra-operativen und post-operativen Zeitpunkt <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Proteine und Hemmkörpern gegen Faktor VIII • Laborparameter (Hämatologie und Biochemie), Anzahl und Anteil von Patienten mit abnormalen Werten • Vitalzeichen (sitzender oder liegender Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) und physische Untersuchung, Anzahl und Anteil von Patienten mit abnormalen Werten • Klinische Zeichen von Thrombosen in jedwedem Gefäß (Schmerz, Schwellung, Rötung, erhöhte oder erniedrigte Hauttemperatur) sowie Organmanifestationen (z. B. Myokradinfarkt) • Lokale Verträglichkeit • Tod
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Teil 1 Aufnahme von ca. 30 Teilnehmern, um 26 auswertbare Teilnehmer für den PK-Vergleich sicherzustellen</p> <p>Teil 3 Aufnahme von ca. 100 Teilnehmern zusätzlich zu den 26 - 30 Teilnehmern aus Teil 1 und 2, um mind. 104 auswertbare Teilnehmer mit mind. eine Einzeldosis Lonococog alfa zu erhalten, die entweder Hemmkörper entwickelt haben oder 50 ED erreicht haben.</p> <p>Ausgehend von einem exakten binomialverteilten Konfidenzintervall (KI) von 95 %, wurde 6,8 % als obere akzeptable Grenze für die Rate an Hemmkörperbildung bestimmt, wie von der FDA empfohlen. Es wurde angenommen, dass nicht mehr als 2 von 104 Teilnehmern während der Studie Hemmkörper entwickeln würden. Wenn höchstens 2 von 104 Teilnehmern Hemmkörper entwickeln würden, wäre dies ausreichend, um eine obere Grenze des KI innerhalb der akzeptablen Obergrenze von 6,8 % zu erhalten.</p> <p>Geplante Interimsanalyse Nach Beendigung der letzten Untersuchung des letzten auswertbaren Teilnehmers in Teil 1 der Studie soll eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsanalyse der PK- und Sicherheitsdaten erfolgen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht randomisierte Studie, alle Patienten in Teil 2 und 3 der Studie erhielten Lonococog alfa. Die Zuordnung zu Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung erfolgte anhand der Präferenz des Patienten und der Entscheidung des Arztes.
9	Verblindung	Nicht zutreffend (Open Label Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Kontinuierliche Endpunkte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Andere deskriptive Auswertungen (z. B. Quartile, Variationskoeffizienten) wurden wo sinnvoll berichtet. Kategoriale Endpunkte wurden mit Angaben zur Häufigkeit und Prozenten zusammengefasst. Im Allgemeinen wurden die Daten für die gesamte Population zusammengefasst. Sofern nicht anderweitig spezifiziert waren alle KI und p-Werte zweiseitig und 2-seitige p-Werte < 0,05 galten als statistisch signifikant. Multiplizität wurde durch einen hierarchischen Stufen Vorgehen in den Analysen berücksichtigt.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer: Februar 2012 bis Dezember 2014 • Erster Patient am: 15. Februar 2012 • Letzter Patient am: 12. Dezember 2014 • Screening: < 28 Tage • Teil 1: Einzeldosen Octocog alfa bzw. Lonococog alfa, gefolgt von jeweils 72 h PK-Auswertung (Auswaschphase: 4 Tage) • Teil 2 und Teil 3: Fortführung der Behandlung bis zur Verfügbarkeit einer Extensionsstudie (verfügbar ab Erreichen des primären Sicherheits-Endpunktes, z. B. 50 ED bei 104 Patienten), bis zu 24 Monate • chirurgische Substudie: 1 bis 14 Tage
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Studienpopulation (Safety-Population) (N = 174) Demographische Merkmale Alter (Jahre) <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 31,3 (11,77), • Median (Spanne): 29,5 (12, 64) Altersgruppe (n (%)) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 bis < 18 Jahre: 14 (8,0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre: 160 (92,0) <p>Gewicht (kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 74,6 (16,99) • Median (Spanne): 75,0 (27, 120) <p>BMI (kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD); 24,3 (4,70) • Median (Spanne): 24,5 (13, 39) <p>BMI Kategorie (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 30 kg/m²: 156 (89,7) • ≥ 30 kg/m²: 18 (10,3) <p>Abstammung (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • asiatisch: 31 (17,8) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 14 (8,0) • kaukasisch: 126 (72,4) • andere: 3 (1,7) <p>Ethnizität (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • spanisch oder lateinamerikanisch: 12 (6,9) • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 161 (92,5) • not reported: 1 (0,6) <p>Geographische Region (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinigte Staaten von Amerika: 22 (12,6) • Japan: 10 (5,7) • Europa: 86 (49,4) • Rest der Welt: 56 (32,2) <p>Hämophilie A-Geschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Deletion von 2 oder mehr Exonen: 0 • Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (0,6) • Intron 22 Inversion: 18 (10,3) • Große Deletion eines oder weniger Exone: 0 • Kleine Insertion oder Deletion: 2 (1,1) • Intron 1 Inversion: 1 (0,6) • Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1 (0,6) • Missense-Mutation (andere Region): 0 • Andere: 12 (6,9) • Daten nicht verfügbar: 138 (79,3) <p>Blutgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: 42 (24,1) • B: 22 (12,6) • AB: 8 (4,6) • 0: 33 (19,0) • Daten nicht verfügbar: 69 (39,7) <p>Spontane Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • n: 171

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 21,3 (37,03) • Median (Spanne): 9,0 (0, 168) <p>Traumatische Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • n: 172 • Mittelwert (SD): 4,0 (8,17) • Median (Spanne): 1,0 (0, 66) <p>Blutungsepisoden unbekannter Ursache in den letzten 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • n: 171 • Mittelwert (SD): 1,8 (6,21) • Median (Spanne): 0,0 (0, 66) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte (n (%))</p> <p>Produktart</p> <ul style="list-style-type: none"> • aus Plasma gewonnenes FVIII Produkt: 83 (47,7) • Rekombinantes FVIII Produkt: 91 (52,3) <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 86 (49,4) • Bedarfsbehandlung: 92 (52,9) <p>Vergangene medizinische/chirurgische Vorgeschichte (n (%))</p> <p>jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 124 (71,3)</p> <p>Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 15 (8,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie-assoziierte Arthritis: 4 (2,3) • Eingeschränkter Bewegungsradius der Gelenke: 0 • Hämarthrose: 0 • Arthralgie: 1 (0,6) • Arthritis: 0 • Muskelatrophie: 0 • Synovitis: 3 (1,7) • Gelenkknirschen: 1 (0,6) • Arthropathie: 1 (0,6) • Gelenkkontraktur: 0 • Muskelblutung: 4 (2,3) • Sehnenstörung: 1 (0,6) • Osteoarthritis: 1 (0,6) • Gelenkankylose: 0 <p>Infektionen und Infestationen: 38 (21,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C: 17 (9,8) • HIV-Infektion: 0 • Hepatitis B: 6 (3,4) • Hepatitis A: 1 (0,6) • Hepatitis G: 0 • Post-Transfusions-Hepatitis: 0 <p>Aktuelle medizinische/chirurgische Vorgeschichte (n (%))</p> <p>jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 159 (91,4)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 119 (68,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie-assoziierte Arthritis: 87 (50,0) • Eingeschränkter Bewegungsradius der Gelenke: 9 (5,2) • Hämarthrose: 9 (5,2) • Arthralgie: 7 (4,0) • Arthritis: 5 (2,9) • Muskelatrophie: 5 (2,9) • Synovitis: 4 (2,3) • Gelenkknirschen: 4 (2,3) • Arthropathie: 4 (2,3) • Gelenkkontraktur: 4 (2,3) • Muskelblutung: 0 • Sehnenstörung: 3 (1,7) • Osteoarthritis: 3 (1,7) • Gelenkankylose: 3 (1,7) 0 <p>Infektionen und Infestationen: 54 (31,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C: 41 (23,6) • HIV-Infektion: 18 (10,3) • Hepatitis B: 4 (2,3) • Hepatitis A: 0 • Hepatitis G: 1 (0,6) • Post-Transfusions-Hepatitis: 1 (0,6)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Safety-Population: 174</p> <p>Efficacy-Population: 173</p> <p>PK-Population: 91</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1: 27 • Teil 3: 64 <p>Per Protocol-Population: 156</p> <p>Surgical-Population: 13</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppen für die Analyse von primären Endpunkten und wichtigen sekundären Endpunkten:</p> <p>Hämostatische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (USA, Europa, Japan, Rest der Welt) • Altersgruppe (12 bis <18 Jahre, ≥ 18 Jahre) <p>AsBR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (USA, Europa, Japan, Rest der Welt) • Prophylaxe: 20 - 40 I.E./kg jeden 2. Tag, 20 - 50 I.E./kg 2 x pro Woche, 20 - 50 I.E./kg 3 x pro Woche • Adhärenz (ja/nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Safety-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle unerwünschten Ereignisse: n = 121 (69,5 %) • therapiebedingte unerwünschte Ereignisse: n = 113 (64,9 %) • therapiebedingte unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation: n = 13 (7,5 %) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 8 (4,6 %) • therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 7 (4,0 %) • therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation: n = 1 (0,6 %) • Todesfälle: n = 0 • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: 0 • Hemmkörperbildung: n = 0
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Wirksamkeit zur Kontrolle und Prävention von Blutungsepisoden</p> <p>Die Behandlung von Blutungsepisoden in der Bedarfsbehandlung und von Durchbruchblutungen in der Prophylaxe-Gruppe zeigte eine erfolgreiche Behandlung bei 92,3 % (beide Behandlungen kombiniert) nach Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p>Wirksamkeit in der Routine-Prophylaxe</p> <p>54 % der Teilnehmer in der Prophylaxe-Gruppe erhielten 3 Dosen pro Woche, 32 % erhielten zwei Dosen pro Woche. Die ABR mit 1,14 und AsBR mit 0,00 im Median waren in beiden Gruppen niedrig und unterschieden sich nicht signifikant. Die erreichten Werte waren deutlich niedriger als in der Gruppe mit Bedarfsbehandlung mit 19,64 für ABR und 11,73 für AsBR. Jedoch erfolgte dieser Vergleich nicht randomisiert und enthält ein Risiko für Bias.</p> <p>Wirksamkeit bei Operationsprophylaxe</p> <p>Eingeschlossen wurden alle Operationen, bei denen allgemeine, spinale oder lokale Anästhesie nötig waren - insgesamt 13 Teilnehmer mit 16 Eingriffen. Die Prophylaxebehandlung zeigte sich erfolgreich: in 15 Fällen bewertet als exzellent, in einem Fall als gut.</p> <p>Pharmakokinetik</p> <p>Die vergleichende Pharmakokinetik zeigte ein günstigeres Profil für Lonococog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Advate), die sich durch eine geringere Clearance, eine längere Halbwertszeit und eine größere AUC zeigte.</p> <p>Darüber hinaus waren die PK-Parameter zwischen den untersuchten Altersgruppen gleich. Auch bei Messungen nach 3 - 6 Monaten fanden sich keine Unterschiede, was darauf hin deutet, dass sich keine Faktoren negativ auf die PK-Parameter auswirken.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit</p> <p>Lonococog alfa wurde gut vertragen, das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprach den Erwartungen für dieses Patientenkollektiv und ist konsistent mit anderen Produkten seiner Klasse. Von den 174 Teilnehmern der Safety-Population entwickelte keiner Hemmkörper oder Antikörper gegen CHO-Wirtszellen. Vier Teilnehmer hatten ADA (Anti-Drug Antikörper), aber kein Patient entwickelte damit in Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen. Ein Teilnehmer hatte eine Überempfindlichkeitsreaktion, erholte sich aber vollständig. Es traten keine Todesfälle, anaphylaktischen Reaktionen oder thromboembolischen Ereignisse auf.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	keine Angaben
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004 (42))</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; AsBR: annualisierte Spontanblutungsrate; ADA: Anti-Drug Antikörper; AUC: Area Under The Curve; AUMC: Area under the first moment versus time curve; BMI: Body-Mass-Index; bzw.: beziehungsweise; CD4: CD4-Rezeptor; CHO: Chinese Hamster Ovaries; CL: Clearance; ED: Exposure Days; FDA: Food and Drug Administration; h: Stunde; HIV: Human Immuno DeficiencyVirus; I.E.: Internationale Einheit; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; µl: Mikroliter; mm: Millimeter; mind.: mindestens; MRT: Mean Residence Time; PK: Pharmakokinetik; rFVIII: Recombinant Coagulation Factor VIII; SD: Standard Deviation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; t_{1/2}: Halbwertszeit; T_{max}: Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal Range; V_{ss}: Volume of Distribution at Steady-State; USA: United States of America; VWF: von Willebrand Faktor; WFH: World Federation of Hemophilia; z. B.: zum Beispiel.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

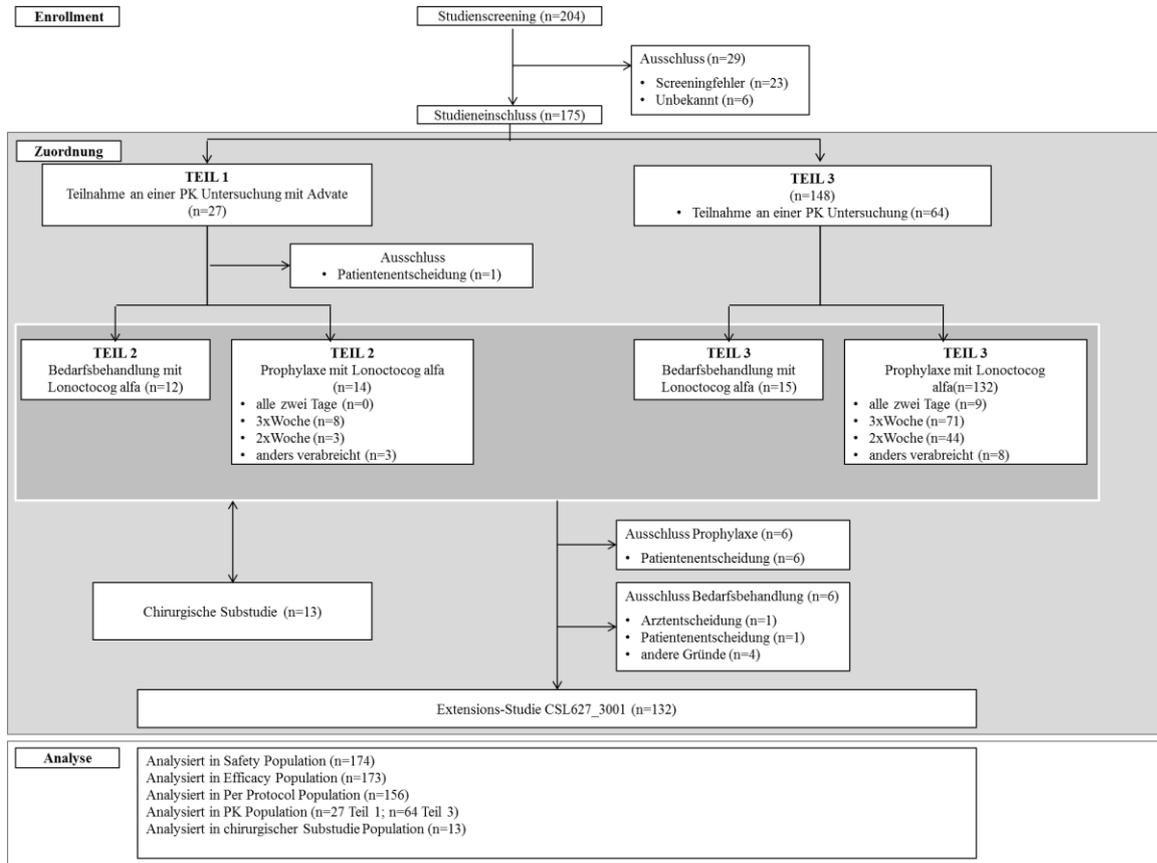


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie CSL627_1001

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSL627_3002 Studie nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Lonoctocog alfa bei Kindern (< 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Rationale: Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der ein Mangel am Gerinnungsfaktor VIII vorliegt. Dies führt zu einer Blutungsneigung, da die Blutgerinnung nicht vollständig ablaufen kann. Patienten leiden unter nicht-traumatischen/spontanen Blutungsepisoden und verlängerter Blutung nach Verletzung. Der Schweregrad der Erkrankung ist abhängig vom Aktivitätslevel des Faktor VIII. Patienten mit einem Aktivitätslevel < 1 % haben eine schwere Hämophilie A und sind von spontanen Blutungen in Gelenken und Muskeln betroffen, die in permanenten, einschränkenden Gelenkschäden resultieren können. Die empfohlene Behandlung für diese Patienten ist die Substitution von Faktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII.</p> <p>Lonoctocog alfa ist ein einkettiger, rekombinanter Faktor VIII, bei dem Teile der B-Domäne deletiert wurde und die leichte und schwere Kette des Proteins kovalent verbunden sind. Eine starke Affinität zu VWF für Lonoctocog alfa konnte gezeigt werden und geht mit einer verlängerten Halbwertszeit und einer größeren Area Under The Curve (AUC) Einheit.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa für die Prophylaxe, Verhinderung und Behandlung von Blutungsepisoden bei pädiatrischen Teilnehmern < 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A zu untersuchen, die bereits über 50 Expositionstage mit einem Faktor VIII-Produkt vor Studienaufnahme hatten.</p> <p>Die Studie wurde in zwei Perioden unterteilt:</p> <p><u>Pharmakokinetische Periode</u> Kinder (0 bis < 6 Jahre und ≥ 6 bis < 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A, insgesamt 39 Patienten, einmalige Gabe von Lonoctocog alfa (50 I.E./kg) und Probenentnahme für Pharmakokinetik (vor Gabe und 1, 5, 10, 24 und 48 Stunden danach), anschließend Zuweisung zum prophylaktischen oder episodischen Behandlungsregime (erste Gabe im Studienzentrum, danach Heimbehandlung)</p> <p><u>Behandlungsperiode</u> Kinder (0 bis < 6 Jahre und ≥ 6 bis < 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A, insgesamt 84 Patienten, Überprüfung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit monatlich bis zum 6. Monat, danach alle 3 Monate bis ≥ 50 ED. Nach 50 ED kehrten die Patienten ins Prüfzentrum zurück zur End-of-Study-Visite. Sobald 50 Patienten 50 ED erreicht hatten (oder 25 Patienten der jeweiligen Altersgruppe) konnten die Patienten in die Extensionsstudie CSL627_3001 eingeschlossen werden, unabhängig von den bisher erreichten ED.
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose mit schwerer Hämophilie A, definiert als $< 1\%$ FVIII Aktivität 2. Männlich, < 12 Jahre 3. Patienten > 50 ED mit Faktor VIII-Produkt 4. Schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnahme, erteilt vor der Durchführung jedweder studienspezifischer Prozeduren 5. Patienten, die an PK-Periode teilnehmen: bereits vorhandene PK-Daten (wenigstens IR und $t_{1/2}$) von vorherigen Faktor VIII-Gaben 6. Annahme des Prüfarztes, dass Patient bereit und in der Lage ist alle Protokollanforderungen einzuhalten und Annahme, dass die Eltern des Patienten oder seine gesetzlichen Vertreter bereit und in der Lage sind alle Protokollanforderungen einzuhalten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemmkörper gegen Faktor VIII in der Geschichte oder aktuelle Hemmkörper 2. Hemmkörper gegen Faktor VIII bei Familienmitgliedern ersten Grades 3. Verabreichung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe von Lonoctocog alfa 4. Gegenwärtige Teilnahme an einer Studie außer an einer nicht-interventionellen Studie, bei der kein Prüfpräparat verabreicht wird 5. Verabreichung von Kryopräzipitat, Vollblut oder Plasma innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe von Lonoctocog alfa 6. Bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegen jedwedes Faktor VIII-Präparat oder Hamster-Protein 7. Jedwede bekannte kongenitale oder erworbene Koagulopathie anders als Faktor VIII-Mangel 8. Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ bei Screening 9. HIV-positive Patienten mit CD4 Wert $< 200/\text{mm}^3$ in der Geschichte oder bei Screening, falls verfügbare Werte älter als ein Jahr sind (HIV-positive Patienten dürfen an der Studie teilnehmen und antivirale Therapie ist gestattet, basierend auf der Entscheidung des Arztes) 10. Patienten, die aktuell i.v. immunmodulierende Substanzen wie Immunglobuline oder chronische, systemische Kortikosteroide verabreicht bekommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 11. Patienten mit Serum-Asparat-Aminotransferase oder Serum-Alanin-Aminotransferase-Werten > 5fach der oberen Grenze des Normalwertes (> 5 x ULN) 12. Patienten mit Serum-Kreatinin-Werten > 2 x ULN 13. Hinweis auf Thrombose, inklusive tiefer Venenthrombose, Schlaganfall, pulmonare Embolie, Myokardinfarkt und arteriellen Embolus innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 14. Lebensbedrohliche Blutungsepisode oder großer chirurgischer Eingriff oder orthopädische, chirurgische Prozedur während der 3 Monate vor Gabe von Lonococog alfa 15. Angezeigtes oder vermutetes Unvermögen (z. B. Sprachprobleme oder mentaler Zustand) des Vormund/Betreuer oder Widerwille das Studienprotokoll einzuhalten oder Geschichte von nicht Einhaltung 16. Wiedereintritt von Patienten, die bereits teilgenommen haben 17. Jeglicher medizinischer Zustand der die Auswertung der Prüfmedikation oder befriedigenden Durchführung der Studie beeinträchtigen kann. 18. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie innerhalb von 30 Tage vor erster Gabe von Lonococog alfa oder jederzeit während der Studie 19. Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch innerhalb von einem Jahr vor Studienbeginn 20. Gegenwärtige Therapie, die nicht während der Studie erlaubt ist 21. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber Lonococog alfa oder gegen jegliche Hilfsstoffe von Lonococog alfa 22. Jeglicher Aspekt, der nach Meinung des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Studienteilnahme macht <p>Studienorte: Multizentrische Studie mit ca. 60 Zentren in Nordamerika, Europa und dem Rest der Welt (Australien, Österreich, Frankreich, Georgien, Deutschland, Italien, Libanon, Malaysia, Niederlande, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweiz, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigte Staaten von Amerika)</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Lonococog alfa wurde als intravenöse Injektionen verabreicht, in einer für junge Kinder geeigneten Frequenz, Entscheidung basierte auf der Beurteilung der Prüfarztes und der Verträglichkeit des Kindes.</p> <p>PK-Teil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 x 50 I.E./kg KG an Tag 1. <p>Behandlungsperiode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: nach Ermessen des Prüfarztes entweder 15 bis 50 I.E./kg KG jeden 2. Tag oder 2 bis 3 x wöchentlich oder eine Dosierung und Frequenz basierend auf der vergangenen Faktor VIII-Dosierung und verfügbaren PK-Daten. • Die Dosis wurde individuell anhand des Gewichts des Patienten bestimmt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bedarfsbehandlung: Dosierung durch den Prüfarzt festgelegt, basierend auf früheren Dosis zur Behandlung von Blutungsepisoden, basierend auf den Empfehlungen der WFH war die minimale Dosis 15 I.E./kg
5	Spezifisches Studienziel	Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Behandlung schwerer und leichter Blutungsepisoden basierend auf einer Vierpunktbewertungsskala durch den Prüfarzt
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungserfolg, definiert als Bewertung von „exzellent“ oder „gut“ gemäß der klinischen Gesamtbeurteilung der hämostatischen Wirksamkeit des Prüfarztes für alle Blutungen <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsraten (traumatisch und nicht-traumatisch/spontan) während Prophylaxe und Bedarfsbehandlung Auftreten von Blutungen (traumatisch und nicht-traumatisch/spontan), die 1, 2, 3, oder > 3 Injektionen von Lonoctocog alfa benötigen, um eine Hämostase zu erreichen Verbrauch von Lonoctocog alfa (Anzahl der Injektionen, I.E./kg pro Monat und pro Jahr, I.E./kg pro Event bei Bedarfsbehandlung und Prophylaxe) Charakterisierung des PK-Profiles von Lonoctocog alfa: Incremental Recovery (IR), Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Area under the Faktor VIII activity / concentration curve (AUC) from time point zero to the last quantifiable time point (AUC_{0-t}), Total Clearance (CL), AUC from zero extrapolated to infinity (AUC_{0-inf}), observed maximum plasma concentration (C_{max}), time to C_{max} (T_{max}), elimination constant (λ_z), area under the first moment vs. time curve extrapolated to infinity ($AUMC_{inf}$), mean residence time (MRT), volume of distribution at terminal state (V_z), volume at steady-state (V_{ss}) Entstehung von Hemmkörpern gegen Lonoctocog alfa Sicherheit während Studienlaufzeit <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE) Laborparameter Physische Untersuchung Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Atemfrequenz)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Die Fallzahlbestimmung basiert auf Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) für rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Produkte für Kinder < 12 Jahren. Ca. 75 Teilnehmer wurden aufgenommen, um sicherzustellen, dass mindestens 25 Teilnehmer ≥ 6 bis < 12 Jahre und 25 Teilnehmer < 6 Jahren 50 ED mit Lonoctocog alfa erreichen. 12 Teilnehmer jeder Altersgruppe werden in die PK-Untersuchung einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht randomisierte Studien, alle Patienten erhielten Lonococog alfa Die Zuordnung zu Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung erfolgte anhand der Präferenz des Patienten und der Entscheidung des Arztes.
9	Verblindung	Nicht zutreffend (Open Label Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne beschrieben. Andere Größen der deskriptiven Statistik wurden angegeben, wo es angemessen war. Kategoriale Variablen wurden mit Häufigkeits- und Prozentangaben zusammengefasst. Es gab keine a priori statistische Hypothese oder vordefinierte Erfolgskriterien. Die Bestimmung von p-Werten war nicht geplant. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden für ausgewählte Parameter angegeben.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer: März 2014 bis August 2015 • Erster Patient am: 26. März 2014 • Letzter Patient am: 24. August 2015 • Screening: < 28 Tage • PK-Phase: Einzeldosis Lonococog alfa, gefolgt von 48 h PK-Auswertung • Behandlungsphase: Fortführung der Behandlung bis zum Erreichen von 50 ED oder bis Studienende (Erreichen von 50 ED bei 50 Patienten), danach Möglichkeit der Teilnahme an einer Extensions-studie (unabhängig von ED), bis zu 24 Monate
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Safety-Population < 12 Jahre (N = 84) Demographische Merkmale Alter (Jahre) <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 6,6 (3,11), • Median (Spanne): 7,0 (1, 11) Gewicht (kg) <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 27,60 (13,447) • Median (Spanne): 25,00 (10,0, 87,5) BMI (kg/m ²) <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 17,38 (3,500) • Median (Spanne): 16,8 (11,9, 29,6) Abstammung (n (%)) <ul style="list-style-type: none"> • asiatisch: 22 (26,2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch: 61 (72,6) • andere: 1 (1,2) <p>Ethnizität (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • spanisch oder lateinamerikanisch: 2 (2,4) • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 81 (96,4) • nicht berichtet: 1 (1,2) <p>Hämophilie A-Geschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonsense-Mutation leichte Kette: 1 (1,2) • Intron 22 Inversion: 14 (16,7) • Große Deletion eines oder weniger Exone: 1 (1,2) • Kleine Insertion oder Deletion: 3 (3,6) • Intron 1 Inversion: 1 (1,2) • Missense-Mutation (A2, C1, C2 Domäne): 1 (1,2) • Missense-Mutation (andere Region): 2 (2,4) • Andere: 16 (19,0) • Unbekannt: 4 (4,8) • Nicht durchgeführt: 41 (48,8) <p>Blutgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: 16 (19,0) • B: 21 (25,0) • AB: 3 (3,6) • 0: 34 (40,5) • Daten nicht verfügbar: 10 (11,9) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte (n (%))</p> <p>Produktart</p> <ul style="list-style-type: none"> • aus Plasma gewonnenes Faktor VIII-Produkt: 33 (39,3) • Rekombinantes Faktor VIII-Produkt: 49 (58,3) • Unbekannt: 2 (2,4) <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 60 (71,4) • Bedarfsbehandlung: 24 (28,6) <p>Vergangene medizinische/chirurgische Vorgeschichte (n (%))</p> <p>jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 58 (69,0)</p> <p>Chirurgische und medizinische Prozeduren: 36 (42,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zirkumzision: 16 (19,0) • Zentralvenöse Katheterisierung: 10 (11,9) • Arteriovenöse Shunt-Operation: 2 (2,4) • Zahnärztliche Versorgung: 2 (2,4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen: 13 (15,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämarthrose: 9 (10,7) • Hämophilie-assoziierte Arthritis: 1 (1,2) • Arthralgie: 2 (2,4) • Gelenkkontraktur: 0 • Rachitis: 0 • Synovitis: 0 <p>Kongenitale, familiäre und genetische Störungen: 17 (20,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie: 14 (16,7) <p>Infektionen und Infestationen: 16 (19,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastroenteritis: 4 (4,8) • Nasopharyngitis: 3 (3,6) • Infekte der unteren Atemwege: 2 (2,4) • Windpocken: 2 (2,4) <p>Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen: 12 (14,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lazeration: 3 (3,6) • Kopfverletzungen: 2 (2,4) • Gelenkverstauchung: 2 (2,4) • Tierbisse: 2 (2,4) <p>Störungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinum: 3 (3,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma: 1 (1,2) • allergische Rhinitis: 1 (1,2) <p>Störungen des Nervensystems: 7 (8,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen: 3 (3,6) <p>Störungen des Blut- und lymphatischen Systems: 6 (7,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangelanämie: 3 (3,6) • Anämie: 3 (3,6) <p>Störungen des Magen-Darm-Systems: 3 (3,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahnkaries: 0 <p>Störungen des Immunsystems: 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple Allergien: 0 <p>Augenerkrankungen: 2 (2,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjunktivitis: 2 (2,4) <p>Aktuelle medizinische/chirurgische Vorgeschichte (n (%))</p> <p>jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 33 (39,3)</p> <p>Chirurgische und medizinische Prozeduren: 4 (4,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zirkumzision: 0 • Zentralvenöse Katheterisierung: 3 (3,6) • Arteriovenöse Shunt-Operation: 0 • Zahnärztliche Versorgung: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 19 (22,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämarthrose: 2 (2,4) • Hämophilie-assoziierte Arthritis: 10 (11,9) • Arthralgie: 0 • Gelenkkontraktur: 2 (2,4) • Rachitis: 2 (2,4) • Synovitis: 2 (2,4) <p>Kongenitale, familiäre und genetische Störungen: 3 (3,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie: 2 (2,4) <p>Infektionen und Infestationen: 1 (1,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastroenteritis: 0 • Nasopharyngitis: 0 • Infekte der unteren Atemwege: 0 • Windpocken: 0 <p>Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen: 1 (1,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lazeration: 0 • Kopfverletzungen: 0 • Gelenkverstauchung: 0 • Tierbisse: 0 <p>Störungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinum: 6 (7,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma: 3 (3,6) • allergische Rhinitis: 3 (3,6) <p>Störungen des Nervensystems: 2 (2,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen: 0 <p>Störungen des Blut- und lymphatischen Systems: 1 (1,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangelanämie: 0 • Anämie: 0 <p>Störungen des Magen-Darm-Systems 4 (4,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahnkaries: 2 (2,4) <p>Störungen des Immunsystems: 3 (3,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple Allergien: 2 (2,4) <p>Augenerkrankungen: 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjunktivitis: 0
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Safety-Population: 84</p> <p>Efficacy-Population: 83</p> <p>PK-Population: 39</p> <p>Per Protocol-Population: 75</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppen für die Analyse von primären Endpunkten und wichtigen sekundären Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (0 bis < 6 Jahre, ≥ 6 bis <12 Jahre) • Body Mass Index (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Abstammung (hellhäutig, dunkelhäutig/ afroamerikanisch, asiatisch, andere) • Region (USA, Japan, Europa, Rest der Welt)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Safety-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle unerwünschten Ereignisse: n = 64 (76,2 %) • therapiebedingte unerwünschte Ereignisse: n = 64 (76,2%) • therapiebedingte unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation: n = 1 (1,2 %) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 9 (10,7 %) • therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 9 (10,7 %) • therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation: n = 0 • Todesfälle: n = 0 • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: 1 (1,2 %) • Hemmkörperbildung: n = 0
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Pharmakokinetik</p> <p>Wie erwartet, war die durchschnittliche Halbwertszeit kürzer und die durchschnittliche Clearance größer bei den Teilnehmer dieser Studie < 12 Jahren im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen. Dennoch entsprachen die hier verwendeten Dosen denen für Jugendliche und Erwachsene, womit eine zu anderen Studien vergleichbare jährliche Blutungsrate erreicht wurde. Dies deutet darauf hin, dass trotz erhöhter Clearance bei Kindern nicht unbedingt eine höhere Dosis verwendet werden muss.</p> <p>Wirksamkeit: Prophylaxe</p> <p>81 von 84 Teilnehmern dieser Studie nahmen an der Prophylaxe-Behandlung teil. Die mediane ABR war hier etwas höher (3,69) als bei den Jugendlichen und Erwachsenen (1,14), bei beiden lag jedoch die mediane AsBR bei 0,00. Die ABR war höher mit zwei Injektionen pro Woche im Vergleich zu drei Injektionen pro Woche. Da die Einzeldosis bei zwei Injektionen pro Woche nicht erhöht wurde, erhielten Teilnehmer unter diesem Regime eine 30 % niedrigere Dosis als bei drei Injektionen pro Woche. Eine Dosiserhöhung müsste für diese Therapievariante also in Betracht gezogen werden. Die ABR war höher in der Gruppe von 6 - 12 Jahren als in der Gruppe < 6 Jahren, was vermutlich auf die stärkere Aktivität in diesem Alter zurückzuführen ist, da die AsBR in beiden Gruppen gleich niedrig war. Teilnehmer, bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		denen keine Dosisanpassung stattfand, hatten eine niedrigere ABR als solche bei denen eine Dosisanpassung stattfand oder die nach zwei spontanen Blutungen keine Anpassung hatten. Eine aktive Überwachung der Prophylaxe ist also ein wichtiger Punkt. Sicherheit Es traten keine anaphylaktischen Reaktionen, Hemmkörper, Antikörper gegen CHO Wirtszellen oder bestätigte Fälle intravaskulärer Thrombusbildung auf. 10 Teilnehmer entwickelten ADAs, die jedoch nicht mit UEs assoziiert waren.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	keine Angaben
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004 (42))</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; AsBR: annualisierte Spontanblutungsrate; ADA: Anti-Drug Antikörper; AUC: Area Under The Curve; AUMC: Area under the first moment versus time curve ; BMI: Body-Mass-Index; bzw.: beziehungsweise; C_{max}: Observed Maximum Plasma Concentration; CD4: CD4-Rezeptor; CHO: Chinese Hamster Ovaries; CL: Total Clearance; ED: Exposure Days; EMA: European Medicines Agency; λ_z: Elimination Constant; HIV: Human Immuno Deficiency Virus; I.E.: Internationale Einheit; IR: Incremental Recovery ; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; µl: Mikroliter; mm: Millimeter; MRT: Mean Residence Time; PK: Pharmakokinetik; rFVIII: Recombinant Coagulation Factor VIII; SD: Standard Deviation; T_{max}: Time to C_{max}; UE: unerwünschtes Ereignis; t_{1/2}: Halbwertszeit; ULN: Upper Limit of Normal Range; USA: United States of America; V_{ss}: Volume of Distribution at Steady-State; VWF: von Willdebrand Faktor; V_z: Volume of Distribution at Terminal State; WFH: World Federation of Hemophilia; z. B.: zum Beispiel.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

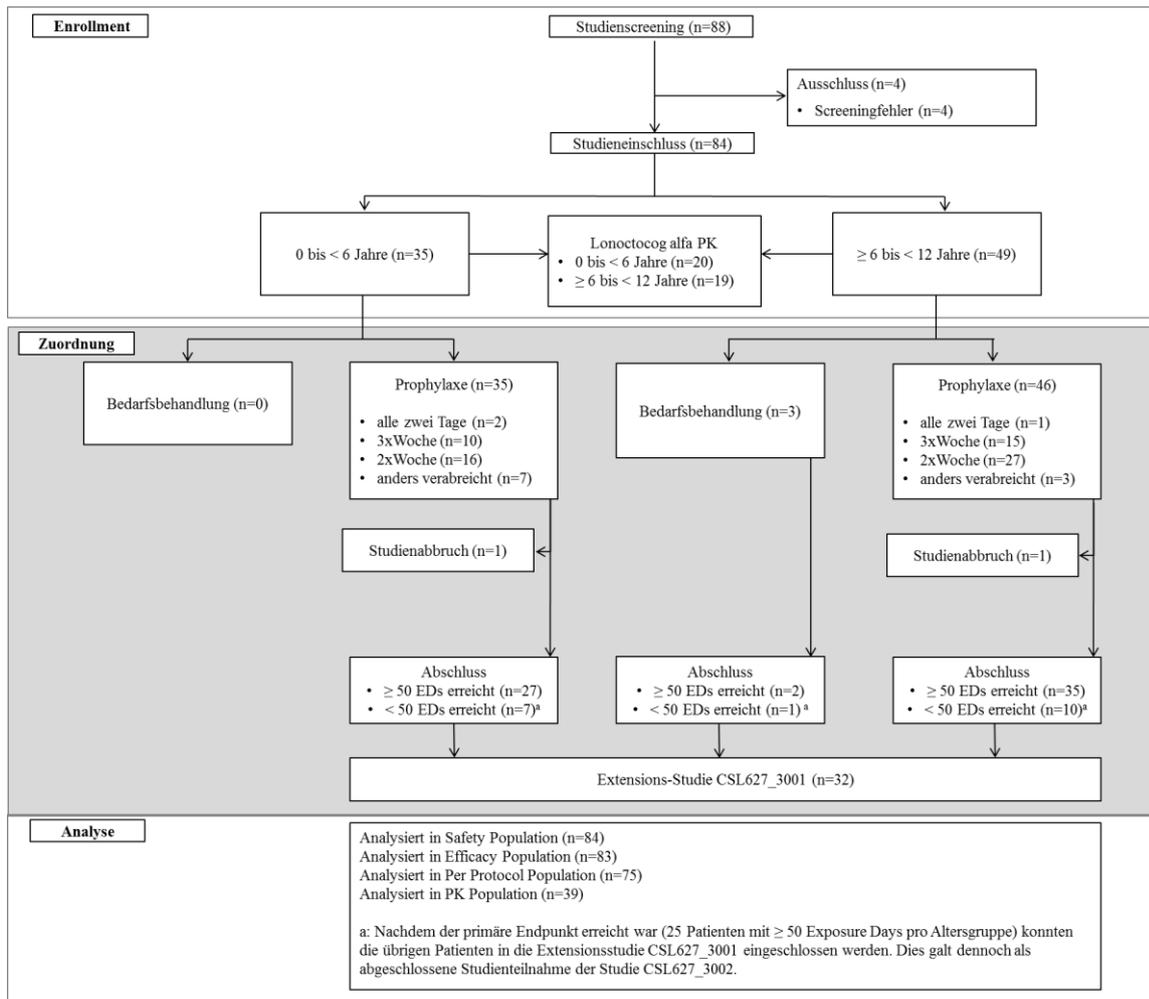


Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie CSL627_3002

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 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL627_1001

Studie: CSL627_1001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (10)	A
Studienprotokoll (13)	B
Statistischer Analyseplan (12)	C
Mahlangu et al., 2016 (24), Klamroth et al., 2016 (25)	D

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, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

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, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

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, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open Label Interventionsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

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: Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht-vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Faktor VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Klinische Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Substudie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSL627_3002

Studie: CSL627_3002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (11)	A
Studienprotokoll (14)	B
Statistischer Analyseplan (15)	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, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

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, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

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, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open Label Interventionsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Interventionsstudie.

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: Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. 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: Annualisierte Blutungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label
Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Hämostase**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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: Faktorverbrauch während der Routine-Prophylaxe**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. 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 und Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t})

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label Interventionsstudie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**8. 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: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, CEs handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende, Open Label
Interventionsstudie**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

8. 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:

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. alfa 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:
