

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nonacog beta pegol (Refixia[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4A

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei
Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit
Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	69
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	70
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	70

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	70
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	71
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	77
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	80
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	81
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	85
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	97
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.1	Auflösung von Zielgelenken – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Faktor IX-Aktivität – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.3	Vermeidung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen....	116
4.3.2.3.3.4	Behandlung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.5	Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.6	EQ-5D – Utility Index – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.7	EQ-5D – VAS – weitere Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.3.8	Haemo-QoL – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.3.9	Haem-A-QoL– weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.3.10	Sicherheit – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.11	Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.12	Mortalität – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	180
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	181
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	185
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	185
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	187
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	195
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	195
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	195

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	196
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	196
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	196
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	197
4.7	Referenzliste.....	198
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		203
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		212
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		215
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		218
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		225
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		244

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - weitere Untersuchungen	17
Tabelle 4-2: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®)	19
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene	25
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - RCT	31
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - weitere Untersuchungen	32
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Patientenpopulation.....	40
Tabelle 4-7: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®)	40
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	73
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3747 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3773 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3775 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auflösung von Zielgelenken in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	102
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	104

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	105
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Faktor IX-Aktivität – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Faktor IX-Aktivität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation.....	108
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	115
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vermeidung von Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation	118
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	121
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population	123
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlung von Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Behandlung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation	127
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Pharmakokinetik - Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation.....	131

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	132
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	134
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D – Utility Index – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D - Utility Index in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D - Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation.....	137
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EQ-5D – Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	139
Tabelle 4-67: Ergebnisse für EQ-5D – Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	140
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D – VAS – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D - VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation.....	143
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	144
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	146
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Haemo-QoL– weitere Untersuchungen ..	147
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Haemo-QoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Haemo-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	149
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Haemo-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn (Patientenerhebung).....	153
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Haem-A-QoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation.....	159
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	162
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	165
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	170
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn	172
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population.....	173
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	176
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn.....	177
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen	179
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	180
Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene	193
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	195
Tabelle 4-96: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	198
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN7999-3747	225
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN7999-3775	235

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN7999-3747..... 245

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	69
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4: Mittlere Faktor IX-Talspiegel im Verlauf der Studie NN7999-3747	111
Abbildung 5: Mittlere Faktor IX-Talspiegel im Verlauf der Studie NN7999-3775	111
Abbildung 6: Faktor IX-Aktivität im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion – Einzeldosis (Studie NN7999-3747)	113
Abbildung 7: Faktor IX-Aktivität im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion – Steady State (Studie NN7999-3747)	113
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Studie NN7999-3747	234
Abbildung 9: Flussdiagramm zur Studie NN7999-3775	243

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ABR	Annualisierte Blutungsrate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BE	Bethesda-Einheiten
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
CD	Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation)
CHO	Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	Variationskoeffizient (coefficient of variation)
DHR	Deutsche Hämophilieregister
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
ED	Expositionstage (exposure days)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Pressure in 1 Second)
FIX	(Blutgerinnungs-) Faktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (good clinical practice)
h	Stunde/n

Haem-A-QoL	Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults
Haemo-QoL	Hemophilia-Specific Quality of Life
HCP	Wirtszellprotein (host cell proteins)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Inj.	Injektion
IQR	Interquartilsabstand (inter-quartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Wiederfindungsrate (incremental recovery)
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
ITT	Intention to treat
IV/WRS	Interaktives Sprach/Web-basiertes Dialogsystem (interactive voice/web response system)
k.A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomogramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
N/n	Anzahl
pdFIX	Plasmatischer Faktor IX (plasma derived Factor IX)
PEG	Polyethylenglycol
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-reported outcome
q2w	Alle zwei Wochen
QoL	Lebensqualität (quality of life)
qw	Einmal pro Woche
RCT	Randomized controlled trial
rFIX	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX

SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
Std.	Stunde/n
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	Weltverband der Hämophilie-Patienten (World Federation of Hemophilia)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZG	Zielgelenk(e)
ZVT	Zentrale 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

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus (randomisierten) klinischen Studien für einen medizinischen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol (Refixia®) in der Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie B hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Als Datenbasis für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die klinischen Zulassungsstudien mit Nonacog beta pegol (Refixia®) herangezogen. Diese folgten den in der Leitlinie der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) zur Durchführung klinischer Prüfungen für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor IX-Präparate festgelegten Kriterien (EMA 2015; Novo Nordisk A/S 2013, 2014a, 2014b, 2014c).

Patientenpopulation und Intervention

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs der Hämophilie B ergeben sich als Zielpopulation in der Regel männliche Patienten jeden Alters. Nonacog beta pegol (Refixia®) ist gemäß zugelassener Fachinformation angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)“ (Novo Nordisk 2017a). Die Therapie erfolgt durch Substitution des mangelnden oder fehlenden Faktors IX mit Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zulassungskonformen Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal pro Woche in der Prophylaxe sowie 40 I.E./kg KG bei leichten bis mittelschweren bzw. 80 I.E./kg KG bei schweren Blutungsepisoden in der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Der Wirkmechanismus von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B die Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (siehe Modul 3.1.1).

Die für die Zulassung von rekombinanten Wirkstoffen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B relevante EMA-Leitlinie trägt der geringen Verfügbarkeit von Patienten mit der sehr seltenen Erkrankung Hämophilie B Rechnung und fordert weder direkt noch indirekt den Vergleich mit einem anderen Faktor IX-Präparat (EMA 2015). Die klinischen Studien, auf deren Basis die Zulassung von Nonacog beta pegol (Refixia®) erfolgte, wurden aus diesem Grund nicht-vergleichend durchgeführt. Durch ein nicht-vergleichendes Studiendesign ist weder ein direkter Vergleich im Parallelgruppen-Design noch ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator möglich.

Um den Nachweis gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten ZVT dennoch erbringen zu können, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol

(Refixia[®]) anhand der Betrachtung des Behandlungseffekts bei Patienten, die vor Studienbeginn bereits eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben.

Endpunkte und Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) patientenrelevante Endpunkte, insbesondere aus den Kategorien „Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit“, darzustellen (BMJV 2017). Diesen Vorgaben wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers entsprochen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2017). Die Wahl der Studientypen berücksichtigt die Vorgaben der EMA-Leitlinie zu klinischen Prüfungen von Faktor IX-Präparaten (EMA 2015).

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist es notwendig, die vorgelegten Ergebnisse zum Wirkstoff, in diesem Fall Nonacog beta pegol (Refixia[®]), zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B im Kontext der Versorgungssituation in Deutschland zu betrachten. Da im Fall von Studien ohne einen Kontrollarm die Durchführung eines indirekten Vergleichs methodisch nicht zielführend ist, werden folgende Ansätze zur Darstellung des Zusatznutzens verfolgt:

- 1) Es wird die absolute Höhe des Effekts als Maßstab für den Zusatznutzen herangezogen. Dafür bieten sich primär solche Endpunkte an, in denen die zu bewertende Substanz einen dramatischen Effekt im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung aufweist. Um entsprechende Effekte zu identifizieren, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte systematische Literaturrecherchen durchgeführt.
- 2) Betrachtung des Behandlungseffekts von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei Patienten, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben. Bei diesem Ansatz stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Dadurch wird zum einen eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der ZVT und der Intervention gewährleistet, was insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil ist. Zum anderen kann der Vergleich jedoch nicht im Parallelgruppen-Design erbracht werden, wodurch eine Verzerrung durch die zeitliche Abfolge der Therapien nicht ausgeschlossen werden kann. In Summe überwiegen jedoch die Vorteile die Nachteile dieses Ansatzes zum Nachweis des Zusatznutzens.

Datenquellen

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) werden klinische Studien der Evidenzstufe IV herangezogen und im Rahmen von direkten Analysen ausgewertet.

Es wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um solche Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer, Publikationstyp und Sprache.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - weitere Untersuchungen

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B	Kinder unter 12 Jahren mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B Kinder und Erwachsene mit einem anderen Typ der Hämophilie (z. B. A oder C) Kinder und Erwachsene mit einer leichten Hämophilie B	Patientenpopulation gemäß Fachinformation
2	Intervention	Prophylaxe: Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG einmal pro Woche	Abweichende Intervention	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation
3	Vergleichstherapie	Keine ZVT festgelegt	Nicht zutreffend	

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerFO (G-BA 2017)
5	Studiendauer	Mindestens sechs Monate	Studien mit einer kürzeren Studiendauer als sechs Monate	Vorgabe aus den Leitlinien der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für neue rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren (EMA 2015)
6	Studientyp	Prospektive Studien (geeignet als Zulassungsstudie)	Retrospektive Studien tierexperimentelle Studien in-vitro Studien	Vorgaben der EMA-Leitlinie zu klinischen Prüfungen von FEV1-Produkten.
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FEV1: Einsekundenkapazität (forced expiratory pressure in 1 second); FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

Synthese der Ergebnisse

Die Auswahl der zur Bestimmung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-2: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®)

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Neben- wirkungen
Auflösung von Zielgelenken		●		
FIX-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> FIX-Talspiegel, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest FIX-Aktivität, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest 		●		
Vermeidung von Blutungsepisoden <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsrate (ABR) Behandlungsbedürftige Blutungen 		●		
Behandlung von Blutungsepisoden (supportiv) <ul style="list-style-type: none"> Ansprechen bei Blutungsepisoden Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode 		●		
Pharmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> Wiederfindungsrate ([I.E./mL]/[I.E./kg]) Talspiegel (I.E./mL) AUC (I.E.*h/mL) Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Std.) Clearance (mL/h/kg) 		●		
EQ-5D – Utility Index		●		
EQ-5D – VAS		●		
Haemo-QoL			●	
Haem-A-QoL			●	
Todesfälle (als Teil der SUE)	●			●
Anzahl der Patienten mit jeglichem UE				●
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE				●
Anzahl der Patienten, mit einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte				●
Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern				●
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); EQ-5D: European-Quality of Life-5 Dimensions; FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; Quality of Life; QoL: Lebensqualität (quality of life); SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala				

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunkte „Auflösung von Zielgelenken“ und „Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik“ für die Morbidität sowie die krankheitsspezifischen Fragebögen „Haemo-QoL“ und „Haem-A-QoL“ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Auflösung von Zielgelenken

Ein Gelenk mit mindestens drei spontanen Blutungen in einem Zeitraum von sechs Monaten wurde entsprechend der Leitlinie der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) als Zielgelenk definiert. Bei maximal zwei Einblutungen während 12 aufeinanderfolgender Monate wird das Zielgelenk als aufgelöst betrachtet (Blanchette 2014).

Zu Baseline verzeichneten 15 Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG 192 Spontanblutungen in 24 Zielgelenke (Studie NN7999-3747). Elf dieser Patienten erhielten Nonacog beta pegol (Refixia®) in der Dosierung von 40 I.E./kg KG über insgesamt 24 Monate. Für diese Patienten lagen zu Baseline 17 Zielgelenke vor mit 136 spontanen Einblutungen (Studie NN7999-3775). Über die gesamte Behandlungsdauer mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche kam es lediglich bei einem Patienten zu einer traumatischen Zielgelenkblutung (Tabelle 4-41).

Keiner der prophylaktisch vorbehandelten Patienten oder der EU-Patienten entwickelte im Verlauf der 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) Zielgelenkblutungen (Tabelle 4-42, Tabelle 4-43). Damit konnte bei diesen Patienten mit Zielgelenken zu Baseline eine 100 %ige Auflösung der Zielgelenke gezeigt werden. Für die Anzahl der spontanen Zielgelenkblutungen wurde nach 24-monatiger Prophylaxe-Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche, ungeachtet der Vortherapie, ein dramatischer Rückgang von 136 zu Baseline auf null erzielt.

Die Patienten mit einer mindestens 12-monatigen prophylaktischen Vorbehandlung mit einem anderen Faktor IX-Präparat hatten zu Baseline noch 49 spontane Zielgelenkblutungen. Im Verlauf der 24 Monate Prophylaxe mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche ging die Anzahl der Blutungen in die Zielgelenke auf null zurück. Damit konnte gezeigt werden, dass eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) auch bei Patienten, die vorher mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat behandelt worden waren, zu einer deutlichen Absenkung der Zielgelenkblutungen führt und letztendlich die Zielgelenke auflöst. Dieser Vergleich kann als direkter Nachweis der verbesserten Morbidität unter Nonacog beta pegol (Refixia®) gegenüber der ZVT gesehen werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche für den Endpunkt Auflösung von Zielgelenken durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden sowohl bibliografische Datenbanken als auch Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden für die Endpunkte Faktor IX-Aktivitätslevel und Auflösung von Zielgelenken 24 Studien mit relevanten Informationen zu einem oder beiden Endpunkten identifiziert. Die überwiegende Mehrheit der identifizierten Publikationen

enthielt keinen Hinweis auf eine Veränderung der Anzahl der Zielgelenke im Verlauf der Studie. In der Studie von Löfqvist et al. konnte nachgewiesen werden, dass durch eine strikt eingehaltene hochdosierte Prophylaxe, die im frühen Kindesalter begonnen wird, eine fast vollständige Eliminierung von Blutungen und Gelenkdefekten erreicht werden kann (Löfqvist 1997). Jedoch gibt die Studie keinen Hinweis darauf, ob sich einmal gebildete Zielgelenke durch ein hochdosiertes Prophylaxe-Regime wieder auflösen lassen. Andere Publikationen legen keinen Vorteil von Faktor IX-Präparaten bei der Auflösung von Zielgelenken nahe (Novo Nordisk 2017b).

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia®) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen am Endpunkt Auflösung von Zielgelenken, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie erbracht wurde, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik

Der Faktor IX-Talspiegel nach 12 Monaten Behandlung (Studie NN7999-3747) mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde im Mittel bei 27,3 % (95 % KI: [24,8; 30,0]) geschätzt, nach weiteren 12 Monaten bei 21,3 % (95 % KI: [18,9; 24,1]) und nach insgesamt 24 Monaten Therapie bei 19,9 % (95 % KI: [15,9; 24,9]) (Studie NN7999-3775). Im Verlauf der beiden Studien lag der niedrigste Faktor IX-Talspiegel im geometrischen Mittel bei 25,1 % bzw. bei 19,5 %. Ein vergleichbarer Minimalwert wurde mit 20,8 % (geometrisches Mittel) für die Patienten mit insgesamt 24-monatiger Behandlung gemessen. Bei den Visiten 5 und 6 waren von lediglich fünf bzw. einem Patienten Werte verfügbar; die Talspiegel dieser Visiten bleiben daher unberücksichtigt (Studie NN7999-3775). Der supportive Endpunkt Faktor IX-Aktivität bis zu sieben Tage nach Injektion bestätigte die hohen Konzentrationen, die im geometrischen Mittel nach Einzeldosis bis zu 96 Stunden nach Injektion über 30 % und im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion stabil über 30 % lagen.

Mit Konzentrationen in allen untersuchten Patientenpopulationen dauerhaft um bzw. über 20 % werden mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche Faktor IX-Talspiegel gemessen, die noch oberhalb des vom Weltverband der Hämophilie-Patienten (World Federation of Hemophilia, WFH) als ideal angesehenen Wertes von 15 % liegen (Skinner 2012). Derart hohe Faktor IX-Talspiegel konnten bisher mit keinem anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat in zulassungskonformer Dossierung erreicht werden.

Wiederfindungsrate und Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) lagen nach Injektion von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) sowohl nach Einzeldosis als auch im Steady State stabil bei Konzentrationen im geometrischen Mittel von 0,02 I.E./mL pro I.E./kg bzw. über 80 I.E.*h/mL. Die Halbwertszeit betrug im geometrischen Mittel nach Einzeldosis rund 80 Stunden und stieg im Steady State auf über 100 Stunden an. Damit wurden für Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zugelassenen Dosierung von 40 I.E./kg KG im Vergleich zu anderen rekombinanten oder

plasmatischen Faktor IX-Präparaten deutlich höhere Wiederfindungsraten und AUC-Werte sowie längere Halbwertszeiten erreicht.

Die kontinuierlich hohen Faktor IX-Spiegel sowie die gegenüber anderen Faktor IX-Präparaten längere Verweildauer von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) im Körper bedeuten für den Patienten eine länger anhaltende Prophylaxe von Spontanblutungen und ermöglichen gleichzeitig ein längeres Injektionsintervall. Die wirksame Prophylaxe und die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustands spiegeln sich in der Abnahme der annualisierten Blutungsrate (ABR) wider. Die prophylaktisch vorbehandelten Patienten verzeichneten einen medianen ABR-Rückgang von 4,00 zu Baseline auf 1,93 nach 12 Monaten und auf 1,00 nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Tabelle 4-53).

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche für den Endpunkt Faktor IX-Aktivitätslevel durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden sowohl bibliografische Datenbanken als auch Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden für die Endpunkte Faktor IX-Aktivitätslevel und Auflösung von Zielgelenken 24 Studien mit relevanten Informationen zu einem oder beiden Endpunkten identifiziert. In keiner der eingeschlossenen Studien konnte ein ähnlich hoher prophylaktischer Schutz verzeichnet werden, wie er unter Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche nachgewiesen wurde. Einzig für die beiden anderen Wirkstoffe mit verlängerter Halbwertszeit, Albutrepenonacog alfa (Idelvion[®]) und Eftrenonacog alfa (Alprolix[®]), konnte eine deutlich höhere mittlere Faktor IX-Aktivität gegenüber anderen Faktor IX-Präparaten festgestellt werden. Es wurden mit beiden Präparaten jedoch erheblich niedrigere Spiegel gemessen als mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Auch weitere Publikationen zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit legen keinen Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung der Faktor IX-Aktivität gegenüber Nonacog beta pegol (Refixia[®]) nahe (Novo Nordisk 2017b).

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen an den Endpunkten Faktor IX-Aktivität und Pharmakokinetik, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie erbracht wurde, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Haemo-QoL

Die 13- bis 16-jährigen Patienten beurteilten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Haemo-QoL-Fragebogens nach jeweils 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche im Mittel um -4,3 Punkte (Studie NN7999-3747) bzw. -7,4 Punkte (Studie NN7999-3775) besser als zu Studienbeginn. Der Gesamtscore lag mit mittleren 26,0 bzw. 21,4 stabil im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens. Besonders deutliche Verbesserungen mit Änderungen über 10 Punkte wurden in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ mit -11,5, „Selbsteinschätzung“ mit -14,3 und

„Familie“ mit -15,5 (Studie NN7999-3747) bzw. in den Dimensionen „Selbsteinschätzung“ mit -16,0 und „Unterstützung“ mit -22,9 (Studie NN7999-3775) berichtet.

Für die jugendlichen Patienten, die vor der Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) bereits über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten mit einem plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparat prophylaktisch therapiert worden waren, fallen die Ergebnisse nach der gesamten Behandlungsdauer von 24 Monaten mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche noch besser aus. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich insgesamt um mittlere -6,6 auf 20,7. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich mit -39,1 für die Dimension „Unterstützung“. Auch in der Dimension „Sport“, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie als eine der am stärksten beeinträchtigten empfinden, wurde mit -11,0 eine ausgeprägte Verbesserung berichtet (Ferreira 2013).

Für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haemo-QoL, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie erbracht wurde, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Haem-A-QoL

Ein ähnlich positives Ergebnis hinsichtlich Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten die erwachsenen Patienten anhand des krankheitsspezifischen Haem-A-QoL-Fragebogens. Nach jeweils 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche betrug die Steigerung des subjektiven Wohlbefindens im Mittel insgesamt -6,4 (Studie NN7999-3747) bzw. -3,4 (Studie NN7999-3775) und nach 24 Monaten insgesamt -1,2. Die etwas geringere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Monaten mag in der besseren Beurteilung zu Baseline, d. h., nach bereits 12 Monaten Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®), begründet sein.

Die mit mittleren Änderungen um mindestens 10 Punkte deutlichsten Verbesserungen berichteten die Patienten nach 12 Monaten Behandlung mit -15,0 für die Dimension „Gefühle“ und mit -15,3 für die Dimension „Sport“ (Studie NN7999-3747). Nach 12-monatiger Behandlung in der Extensionsstudie (Studie NN7999-3775) fielen die positiven Veränderungen in den beiden Dimensionen mit dem größten Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden „Körperliche Gesundheit“ und „Sport“ mit -17,3 bzw. -10,5 am stärksten aus (Ferreira 2013). Nach weiteren 12 Monaten Behandlung wurden in beiden Dimensionen zusätzliche Verbesserungen im Mittel um -2,9 bzw. -2,4 angegeben (Studie NN7999-3775).

Die Patienten, die bereits 12 Monate oder länger mit einem rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparat in der Prophylaxe vorbehandelt waren, erzielten unter anschließender 12-monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche vergleichbare Ergebnisse. Die Verbesserungen des Gesamtscores betragen im Mittel -4,4, die deutlichsten Verbesserungen lagen in den Dimensionen „Gefühle“ und „Sport“ bei -16,4 und -15,7 (Studie NN7999-3747). Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung verbesserte sich der Gesamtscore im Mittel sogar um -6,3 auf 29,7 und zeigte damit eine noch stärker ausgeprägte Verbesserung als

der Gesamtscore nach 24 Monaten unter Nonacog beta pegol (Refixia[®]), ungeachtet der Vortherapie. Dieses Ergebnis ist auch in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport“ mit mittleren Verbesserungen um -12,5 und -8,1 zu beobachten.

In der Gesamtschau konnten anhand des krankheitsspezifischen Haem-A-QoL-Fragebogens klinisch relevante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der erwachsenen Patienten mit Hämophilie B demonstriert werden. Für den Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haem-A-QoL, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie erbracht wurde, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Verträglichkeit und Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche war ausgezeichnet. Insgesamt wurde während der 12 Monate Behandlungsphase (Studie NN7999-3747) bei drei Patienten jeweils ein SUE dokumentiert. Dies entspricht einer Gesamtrate von 0,11, keines stand in kausalem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]).

Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./k KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775) wurde ein weiteres SUE, das in keinem kausalen Bezug zum Prüfpräparat stand, dokumentiert.

Im gesamten Studienverlauf von 24 Monaten traten unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen auf.

Vergleichbare Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit wurden für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten sowie die Patienten der EU-Population nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche erzielt.

Insgesamt ergibt sich daraus für die Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche kein Hinweis auf einen Sicherheitsaspekt, der die Verbesserungen des Gesundheitszustands der Patienten oder der Lebensqualität beeinträchtigen könnte.

Perioperatives Management

Ergänzend wird an dieser Stelle die Studie NN7999-3773 dargestellt, die die präventive und therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei operativen Eingriffen untersuchte. Die Beurteilung eines neuen Faktor IX-Präparates im perioperativen Management zählt nach der EMA-Leitlinie zu den Anforderungen an die Zulassungsstudien (EMA 2015).

Die perioperative hämostatische Erfolgsrate lag bei 100 %. Kein Patient benötigte vor der Operation mehr als eine Injektion von 80 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) oder eine weitere Injektion am Operationstag. An den postoperativen Tagen 1 bis 6 wurden im Mittel 2,2 Injektionen mit einer Dosierung von 41,1 I.E./kg KG verabreicht. Die Anzahl der Injektionen an den

postoperativen Tagen 7 bis 13 lag im Mittel bei 1,7 und die Dosierung bei 41,9 I.E./kg KG. Während der Studie trat bei drei Patienten je eine Blutung auf, zwei in das operierte Gelenk und eine traumatischen Ursprungs. Alle drei Blutungen konnten mit einer Injektion von etwa 42 I.E./kg KG gestillt werden. Die Faktor IX-Aktivität zum Ende der perioperativen Phase wurde im geometrischen Mittel bei 54,6 % gemessen (Studie NN7999-3773).

Insgesamt ergibt sich daraus für die Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche eine Verbesserung der Versorgung dieser Patienten im perioperativen Management, insbesondere durch die Vermeidung oder Verringerung von multiplen oder kontinuierlichen Injektionen, die im perioperativen Management mit anderen Faktor IX-Präparaten üblich sind.

Die zusätzlich durchgeführte Analyse für die Patienten der EU-Population ergab für alle Endpunkte mit denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG vergleichbare Ergebnisse. Von einer Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene

Morbidity		Ableitung des Ausmaßes	
Endpunkt Auflösung von Zielgelenken (ZG)			
	Baseline vs. 12 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	Baseline vs. 24 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl ZG (N) Blutungen in ZG (N) 	24 vs. 2 ^a / 9 vs. 2 ^{a, b} 192 vs. 19 / 87 vs. 15	17 vs. 0 / 4 vs. 0 136 vs. 1 / 49 vs. 0	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Endpunkt Faktor IX-Aktivität			
	12 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	24 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> Talspiegel 	27,3 % / 25,0 %	19,9 % / 22,5 %	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt Pharmakokinetik ^c			
	Einzelosis	Steady State	
-	Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> Wiederfindungsrate ([I.E./mL]/[I.E./kg]) AUC (I.E.*h/mL) Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Std.) 	0,02 / 0,02 86,89 / 81,62 85,09 / 80,81	0,02 / 0,02 92,10 / 88,36 110,0 / 106,4	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Ableitung des Ausmaßes
Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haemo-QoL			
	12 Monate (Änderung zu Baseline)	24 Monate (Änderung zu Baseline)	
-	Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> Gesamtscore Körperliche Gesundheit Selbsteinschätzung Familie Unterstützung Sport 	26,0 (-4,3) / 25,9 (-4,2) 29,5 (-11,5) / 29,5 (-11,6) 15,8 (-14,3) / 15,6 (-14,4) 21,3 (-15,5) / 21,1 (-16,6) 52,6 (-3,8) / 52,5 (-3,8) 32,0 (-5,5) / 31,9 (-5,6)	21,4 (-7,4) / 20,7 (-6,6) 28,2 (-5,0) / 31,3 (1,8) 16,4 (-16,0) / 12,5 (-4-4) 17,8 (-5,6) / 14,8 (-8,6) 39,6 (-22,9) / 32,8 (-39,1) 27,4 (-8,8) / 25,8 (-11,0)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haem-A-QoL			
	12 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	24 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vo- rbehandlung Prophylaxe	
• Gesamtscore	29,4 (-6,4) / 35,4 (-4,4)	34,5 (-3,4) / 36,0 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Körperliche Gesundheit	27,5 (-8,1) / 28,8 (0,9)	24,9 (-17,3) / 17,5 (-12,5)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Gefühle	18,1 (-15,0) / 18,8 (-16,4)	14,3 (-6,7) / 11,5 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Sport	47,4 (-15,3) / 51,3 (-15,7)	35,8 (-10,5) / 36,7 (-8,1)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.6.4); b: (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.4.7); c: Geometrische Mittelwerte			
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; N: Anzahl; QoL: Lebensqualität (quality of life); ZG: Zielgelenke			

Zusammenfassend ergab sich für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) gegenüber der ZVT, einer Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat, im Anwendungsgebiet Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel) ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen basiert auf der dramatischen, bisher bei diesen Patienten nicht erreichten Auflösung von Zielgelenken, der hohen Faktor IX-Aktivität und der Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an Haemo-QoL und Haem-A-QoL. Die Ergebnisse werden durch weitere konsistente Vorteile hinsichtlich einer Reduktion der annualisierten Blutungsrate und supportiver Ergebnisse aus dem perioperativen Management unterstützt. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Nonacog beta pegol (Refixia[®]) als sehr verträglich angesehen werden kann. Da die Ergebnisse jedoch nicht in einer Studie erbracht wurden, die diese Zusammenhänge im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

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.

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus (randomisierten) klinischen Studien für einen medizinischen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in der Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie B hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Als Datenbasis für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die klinischen Zulassungsstudien mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) herangezogen. Die klinischen Zulassungsstudien mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) folgten den in der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Prüfungen für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor IX-Präparate festgelegten Kriterien (EMA 2015; Novo Nordisk A/S 2013, 2014a, 2014b, 2014c).

Patientenpopulation und Intervention

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs der Hämophilie B ergeben sich als Zielpopulation in der Regel männliche Patienten jeden Alters. Nonacog beta pegol (Refixia[®]) ist gemäß zugelassener Fachinformation angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)“ (Novo Nordisk 2017a). Die Therapie erfolgt durch Substitution des mangelnden oder fehlenden Faktor IX mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in der zulassungskonformen Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal pro Woche in der Prophylaxe sowie 40 I.E./kg KG bei leichten bis mittelschweren bzw. 80 I.E./kg KG bei schweren Blutungsepisoden in der Bedarfsbehandlung und

Prophylaxe. Der Wirkmechanismus von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B die Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX Präparate als ZVT festgelegt (siehe Modul 3.1.1).

Die für die Zulassung von rekombinanten Wirkstoffen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B relevante EMA-Leitlinie trägt der geringen Verfügbarkeit von Patienten mit der sehr seltenen Erkrankung Hämophilie B Rechnung und fordert weder direkt noch indirekt den Vergleich mit einem anderen Faktor IX-Präparat (EMA 2015). Die klinischen Studien, auf deren Basis die Zulassung von Nonacog beta pegol (Refixia®) erfolgte, wurden aus diesem Grund nicht-vergleichend durchgeführt. Durch ein nicht-vergleichendes Studiendesign ist weder ein direkter Vergleich im Parallelgruppen Design noch ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator möglich.

Um den Nachweis gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT dennoch erbringen zu können, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) anhand der Betrachtung des Behandlungseffekts bei Patienten, die vor Studienbeginn bereits eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanen Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben.

Endpunkte und Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind entsprechend der AM-NutzenV des BMG patientenrelevante Endpunkte, insbesondere aus den Kategorien „Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit“, darzustellen (BMJV 2017). Diesen Vorgaben wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers entsprochen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2017). Die Wahl der Studientypen berücksichtigt die Vorgaben der EMA-Leitlinie zu klinischen Prüfungen von Faktor IX-Präparaten (EMA 2015).

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist es notwendig, die vorgelegten Ergebnisse zum Wirkstoff, in diesem Fall Nonacog beta pegol (Refixia®), zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B, im Kontext der Versorgungssituation in Deutschland zu betrachten. Da im Fall von Studien ohne einen Kontrollarm die Durchführung eines indirekten Vergleichs methodisch nicht zielführend ist, werden folgende Ansätze zur Darstellung des Zusatznutzens verfolgt:

- 1) Es wird die absolute Höhe des Effekts als Maßstab für den Zusatznutzen herangezogen. Dafür bieten sich primär solche Endpunkte an, in denen die zu bewertende Substanz einen dramatischen Effekt im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten

Verbesserung aufweist. Um entsprechende Effekte zu identifizieren, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte systematische Literaturrecherchen durchgeführt.

- 2) Betrachtung des Behandlungseffekts von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Patienten, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben. Bei diesem Ansatz stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Dadurch wird zum einen eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der ZVT und der Intervention gewährleistet, was insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil ist. Zum anderen kann der Vergleich jedoch nicht im Parallelgruppen-Design erbracht werden, wodurch eine Verzerrung durch die zeitliche Abfolge der Therapien nicht ausgeschlossen werden kann. In Summe überwiegen jedoch die Vorteile die Nachteile dieses Ansatzes zum Nachweis des Zusatznutzens.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um solche Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer, Publikationstyp und Sprache.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - RCT

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B	Kinder unter 12 Jahren mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B Kinder und Erwachsene mit einem anderen Typ der Hämophilie (z. B. A oder C) Kinder und Erwachsene mit einer leichten Hämophilie B	Patientenpopulation gemäß Fachinformation
2 Intervention	Prophylaxe: Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG einmal pro Woche	Abweichende Intervention	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation
3 Vergleichstherapie	Keine ZVT festgelegt	Nicht zutreffend	
4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2017)
5 Studiendauer	Mindestens sechs Monate	Studien mit einer kürzeren Studiendauer als sechs Monate	Vorgabe aus den Leitlinien der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für neue rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren (EMA 2015)
6 Studientyp	RCT	Retrospektive Studien tierexperimentelle Studien in-vitro Studien	Vorgaben der EMA-Leitlinie zu klinischen Prüfungen von FEV1-Produkten.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7 Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8 Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FEV1: Einsekundenkapazität (forced expiratory pressure in 1 second); FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien - weitere Untersuchungen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B	Kinder unter 12 Jahren mit mittelschwerer (moderater) oder schwerer Hämophilie B Kinder und Erwachsene mit einem anderen Typ der Hämophilie (z.B. A oder C) Kinder und Erwachsene mit einer leichten Hämophilie B	Patientenpopulation gemäß Fachinformation
2 Intervention	Prophylaxe: Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG einmal pro Woche	Abweichende Intervention	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation
3 Vergleichstherapie	Keine ZVT festgelegt	Nicht zutreffend	
4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerFO (G-BA 2017)
5 Studiendauer	Mindestens sechs Monate	Studien mit einer kürzeren Studiendauer als sechs Monate	Vorgabe aus den Leitlinien der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für neue rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren (EMA 2015)

6	Studientyp	Prospektive Studien (geeignet als Zulassungsstudie)	Retrospektive Studien tierexperimentelle Studien in-vitro Studien	Vorgaben der EMA- Leitlinie zu klinischen Prüfungen von FIX- Produkten.
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpubli- kation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT- Statements genügt und für die Nutzen- bewertung relevante Primärdaten enthält	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I.E.: Internationale Einheiten; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Das Einschlusskriterium **Patientenpopulation** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) ab (Novo Nordisk 2017a). Für eine primäre oder sekundäre Prophylaxe mit einem Faktor IX-Präparat kommen üblicherweise Patienten mit einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B in Frage, da bei Patienten mit einer höheren Faktor IX-Restaktivität üblicherweise keine spontanen Blutungen in die Gelenke auftreten, so dass eine dauerhafte Prophylaxe zum Erhalt der Gelenkfunktion nicht angezeigt ist (Srivastava 2013). Die Entscheidung für eine Prophylaxe ist jedoch grundsätzlich eine patientenindividuelle Entscheidung, bei welcher auch weitere Faktoren, unter anderem das Vorhandensein von Zielgelenken, das Alter des Patienten oder die Lebensumstände des Patienten, berücksichtigt werden müssen. Das Vorhandensein einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B kann aber als Indikator für die Eignung eines Patienten für eine Prophylaxe mit Faktor IX-Präparaten verwendet werden. Nach der EMA-Leitlinie liegt bei einer Faktor IX-Restaktivität von $\leq 2\%$ eine schwere Hämophilie B vor (EMA 2015). Das Deutsche Hämophileregister (DHR) unterscheidet eine mittelschwere Form mit einer Faktor IX-Restaktivität zwischen $> 1\%$ und $\leq 5\%$ von einer schweren Form der Hämophilie B mit einer Faktor IX-Restaktivität $\leq 1\%$ (DHR 2014).

Die zugelassene Dosierung von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** abgebildet (Novo Nordisk 2017a). Primär wird zur Abbildung des Zusatznutzens die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B herangezogen. Das dafür relevante Dossierungsschema ist 40 I.E./ kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]), einmal pro Woche intravenös als Bolus appliziert. Das Einschlusskriterium **Vergleichstherapie** wird nicht eingeschränkt, da der Nachweis des Zusatznutzens zum einen anhand eines dramatischen Effekts im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung erfolgt und zum anderen anhand der Betrachtung des Behandlungseffekts von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei Patienten, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben. Das

Einschlusskriterium **Endpunkte** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein relevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) untersucht worden ist. Primär werden dabei patientenrelevante Endpunkte herangezogen, bei denen der beobachtete Effekt einen dramatischen Effekt im Sinne einer bisher im Versorgungsalltag nicht erreichten Verbesserung darstellt. Das Einschlusskriterium **Studiendauer** gibt die Empfehlung der Leitlinie der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Faktoren wieder (EMA 2015). Anhand des Einschlusskriteriums **Studientyp** werden nur Studien einbezogen, die generell den Anforderungen an Zulassungsstudien in der Hämophilie B entsprechen. Ausgeschlossen werden Studien, die entweder rein retrospektive Erhebungen sind, oder die der präklinischen Phase entsprechen. Des Weiteren werden Studien oder Publikationen ausgeschlossen, die keine vollständigen und relevanten Ergebnisse liefern und weder in deutscher noch englischer Sprache vorliegen.

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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte am 24.08.2017 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal,

Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

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 Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

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.

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 Darstellung der eingeschlossenen randomisierten und der eingeschlossenen nicht randomisierten Interventionsstudien erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Bei den eingeschlossenen, nicht randomisierten Interventionsstudien wurden nur die Abschnitte der CONSORT-Checkliste ausgefüllt, für die entsprechende Angaben zielführend sind. Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

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

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 (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design) 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.

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.

Relevante Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Die Auswahl der relevanten Patientencharakteristika erfolgt nach Gesichtspunkten der Demografie, der zugrundeliegenden Vorgeschichte des Patienten und dem Gesundheitszustand des Patienten bei Studienbeginn. Die in Tabelle 4-6 beschriebenen Patientencharakteristika werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Patientenpopulation

Patientencharakteristikum	Ausprägung	Statistisches Maß
Alter zu Studienbeginn	Jahre	Mittelwert (Standardabweichung) Median (Minimum; Maximum)
Gewicht	kg	Mittelwert (Standardabweichung) Median (Minimum; Maximum)
Body Mass Index	kg/m ²	Mittelwert (Standardabweichung) Median (Minimum; Maximum)
Ethnie	Asiatisch schwarz oder afroamerikanisch weiß andere	Anzahl (Prozent)
Ethnische Herkunft	hispanisch / lateinamerikanisch nicht hispanisch / lateinamerikanisch	Anzahl (Prozent)
Hämophilie-Klassifikation	mittelschwer schwer	Anzahl (Prozent)
Gegenwärtige Therapie	Prophylaxe Bedarfsbehandlung	Anzahl (Prozent)
Vorherige Prophylaxe mit FIX-Präparat	rekombinant plasmatisch	Anzahl (Prozent)
Anzahl Patienten mit Zielgelenken		Anzahl (Prozent)
Anzahl Zielgelenke		Anzahl (Prozent)
Anzahl Patienten mit Arthropathie		Anzahl (Prozent)
Abkürzungen: FIX: Faktor IX		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die Auswahl der zur Bestimmung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-7: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®)

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Neben- wirkungen
Auflösung von Zielgelenken		●		
FIX-Aktivität		●		

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Neben- wirkungen
<ul style="list-style-type: none"> FIX-Talspiegel, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest FIX-Aktivität, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest 				
Vermeidung von Blutungsepisoden <ul style="list-style-type: none"> Annualisierte Blutungsrate (ABR) Behandlungsbedürftige Blutungen 		●		
Behandlung von Blutungsepisoden (supportiv) <ul style="list-style-type: none"> Ansprechen bei Blutungsepisoden Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode 		●		
Pharmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> Wiederfindungsrate ((I.E./mL)/(I.E./kg)) Talspiegel (I.E./mL) AUC (I.E.*h/mL) Halbwertszeit (t1/2) (Std.) Clearance (mL/h/kg) 		●		
EQ-5D – VAS		●		
EQ-5D – Utility Index		●		
Haemo-QoL			●	
Haem-A-QoL			●	
Todesfälle (als Teil der SUE)	●			●
Anzahl der Patienten mit jeglichem UE				●
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE				●
Anzahl der Patienten, mit einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte				●
Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern				●
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; QoL: Lebensqualität (quality of life); SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala				

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Auflösung von Zielgelenken

a) *Patientenrelevanz*

Das Auftreten von Gelenkschäden ist kennzeichnend für Patienten mit schwerer Hämophilie. Wie bereits in Modul 3.2 beschrieben, treten bei Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie regelmäßig Blutungen in die Gelenke auf.

Diese Blutungen können durch eine Mikroverletzung bedingt sein oder ohne jeden Grund auftreten. Insbesondere Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie sind von wiederholt auftretenden und nicht auf ein Trauma zurückzuführenden spontanen Blutungen betroffen. Unabhängig davon, dass Blutungsereignisse unbehandelt lebensbedrohlich verlaufen können, sind Blutungen, insbesondere in Gelenke oder Muskeln, mit weiteren Beeinträchtigungen für Patienten mit Hämophilie verbunden. Wiederholte Blutungen in Gelenke können zur Bildung sogenannter Zielgelenke führen, bei welchen die Blutung zu inflammatorischen Prozessen im Gelenk führt, wodurch wiederum eine Neigung zu weiteren Einblutungen in dasselbe Gelenk ausgelöst wird.

Dieser entzündliche Prozess führt letztendlich zur hämophilen Arthropathie. Die hämophile Arthropathie ist dabei gekennzeichnet durch große Schmerzen, Destruktion des Gelenkknorpels und im Endstadium durch den irreversiblen Verlust der Beweglichkeit des Gelenks. Bei sehr stark ausgeprägter hämophiler Arthropathie stehen dem Patienten lediglich chirurgische Maßnahmen zur Verfügung, um die Einschränkung der Beweglichkeit des Gelenks auszugleichen, etwa durch eine Gelenkersatzoperation. Da eine einmal aufgetretene Gelenkschädigung weitgehend irreversibel ist, ist der Erhalt der verbleibenden Funktionalität der Gelenke eines der primären Ziele der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B.

Bei vielen Patienten mit schwerer Hämophilie treten Gelenkblutungen bereits in der frühen Kindheit auf. Oftmals werden diese zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr diagnostiziert. Die durch die Gelenkblutung ausgelösten entzündlichen Prozesse werden durch Eisen und Zytokine im Blut verstärkt. Hierdurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass es zu weiteren traumatischen oder spontanen Blutungen in das Gelenk kommt. Weitere Gelenkblutungen fördern eine fortschreitende Destruktion des Gelenkknorpels bzw. des Gelenks. Treten innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten drei oder mehr Blutungen in ein Gelenk auf, so wird dieses als Zielgelenk bezeichnet (Dale 2015; Kleijn 2014). Dementsprechend ist die Auflösung von Zielgelenken, das bedeutet, dass es zu keinen weiteren Blutungen in ein bereits etabliertes Zielgelenk mehr kommt, so dass dieses Gelenk im weiteren Verlauf der Behandlung des Patienten keine erhöhte Neigung zu Gelenkblutungen mehr aufweist, von äußerster Patientenrelevanz. Bei der Auflösung des Zielgelenks kann nicht nur eine Verzögerung der irreversiblen Schädigung des betroffenen Gelenks, sondern der Erhalt der verbleibenden Funktionalität des betroffenen Gelenks erreicht werden.

b) Operationalisierung

Die Anzahl der Zielgelenke und die Häufigkeit der Blutungen in das betroffene Gelenk innerhalb der letzten 12 Monate wurden zu Baseline erfasst. Im Rahmen der Erhebung der Blutungsereignisse im elektronischen Patiententagebuch wurde im Verlauf der Studie überprüft, ob sich die Anzahl der Blutungen in das betroffene Gelenk verbessert hatte. Ein Endpunkt stellt die Anzahl der Patienten dar, die zu Beginn der Studie ein oder mehrere Zielgelenke hatten und bei denen sich das Zielgelenk im Verlauf der Studie auflöste. Die Auflösung eines Zielgelenks wird über das Auftreten von weniger als drei Einblutungen innerhalb von 12 Monaten und über das vollständige Ausbleiben von Einblutungen im gesamten Studienverlauf beurteilt (Blanchette 2014).

c) Validität

Elektronische Patiententagebücher und elektronische Prüfbögen (electronic Case Report Form, eCRF) sind der Standard zur Erhebung und Dokumentation von Blutungsereignissen in klinischen Studien mit Patienten mit Hämophilie B.

Faktor IX-Aktivität und Pharmakokinetik**a) Patientenrelevanz**

Die Behandlung der Hämophilie B über eine prophylaktische Zufuhr des nicht im ausreichenden Maße körpereigen gebildeten Faktor IX-Proteins stellt in den meisten Ländern den Standard der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie dar. Der Grundgedanke der Prophylaxe mit Faktor IX-Präparaten basiert auf der Beobachtung, dass spontane Gelenkblutungen bei Patienten mit moderater Hämophilie sehr viel seltener auftreten als bei Patienten mit schwerer Hämophilie. Das Ziel ist es daher, den Patienten mit einer schweren Hämophilie durch die regelmäßige Zugabe von Faktorpräparaten in einen Patienten mit moderater Hämophilie zu überführen, indem der Faktor IX-Spiegel im Plasma konstant auf über 1 % gehalten wird. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das dauerhafte Erreichen von höheren Plasmaspiegeln eine angestrebte Weiterentwicklung des Therapieansatzes ist, da höhere Plasmaspiegel einen weiteren, besseren Schutz vor spontanen Blutungen darstellen. Die Umsetzung dieses Therapieprinzips kann über die Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in geeigneter Weise ermöglicht werden, ohne die intravenöse Injektionshäufigkeit zu erhöhen. Dabei sind sowohl der mittlere Wert, die AUC als auch die Zeit, bis zu der der maximale Plasmaspiegel erreicht wird, und der maximal erreichte Aktivitätslevel (Peak) direkt nach der Gabe des Präparates von besonderer Bedeutung (Carcao 2014; van den Berg 2016).

Da die Neigung zu spontanen Gelenkblutungen patientenindividuell ist, kann kein absoluter Wert bestimmt werden, bei dem ein Patient keine spontanen Gelenkblutungen mehr aufweist. Beobachtungen zeigten aber, dass Patienten mit einer Faktor IX-Restaktivität von weniger als 1-2 % deutlich häufiger spontane Blutungen erfahren und so auch in deutlich jüngeren Jahren, meist bereits im Säuglingsalter, diagnostiziert werden. Dies hat dazu

geführt, dass man Patienten mit Hämophilie B, die eine Faktor IX-Restaktivität von 1-2 % aufweisen, als Patienten mit schwerer Hämophilie klassifiziert. Im Einzelfall kann die individuelle Blutungsneigung bei einem Patienten mit einer höheren Faktor IX-Restaktivität zwar höher sein, in den allermeisten Fällen treten jedoch spontane Gelenkblutungen bei höherer Faktor IX-Restaktivität sehr viel seltener oder nur sporadisch auf.

Eine Analyse der seit 1970 erhobenen Routinedaten von 411 Patienten aus den Niederlanden zeigt eindrücklich den Zusammenhang zwischen der Faktor IX-Restaktivität, mit der ein Patient geboren wurde, und der jährlichen Anzahl an Gelenkblutungen. Limitierend muss dabei betrachtet werden, dass die Erkenntnisse bei Patienten mit Hämophilie A gewonnen wurden, da Patienten mit Hämophilie B wesentlich seltener sind und Hämophilie B häufig mit einem milderem Phänotyp assoziiert wird (Uijl 2011).

Wie aus der Arbeit von Uijl et al. hervorgeht, bleibt die angeborene Faktor VIII-Restaktivität bestimmend für die grundsätzliche Blutungsneigung des Patienten. Patienten mit schwerer Hämophilie unter Prophylaxe, was auf 92 % der Patienten in der Studie zutraf, erfuhren zwar eine individuelle Verbesserung der Blutungsneigung, erreichten aber nicht dieselbe geringe Blutungsneigung wie Patienten, die mit einer höheren Faktor VIII-Restaktivität geboren wurden. Dafür können zwei Erklärungen in Betracht gezogen werden. Zum einen ist die Faktor VIII-Aktivität im zeitlichen Verlauf zwischen zwei Infusionen nicht konstant. Nach einer deutlichen Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität direkt nach der Infusion erfolgt eine rasche Abnahme der Faktor VIII-Aktivität, bis wieder ein Wert unterhalb des durch die Prophylaxe angestrebten Faktor VIII-Spiegels erreicht wird. Befindet sich der Patient in diesem Zeitfenster, ist der Schutz durch die prophylaktische Faktor VIII-Gabe deutlich niedriger als direkt nach der Infusion. Zum anderen ist die Pharmakokinetik sehr patientenindividuell, so dass bei zwei Patienten durch dieselbe, auf dem Körpergewicht basierende, Faktor VIII-Gabe unterschiedliche Faktor VIII-Spiegel erreicht werden. Bei prophylaktischen Regimen, die auf eine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität um wenige Prozent abzielen, kann dies für einige Patienten bedeuten, dass der prophylaktische Schutz bedingt durch die patientenindividuelle Pharmakokinetik kürzer als therapeutisch beabsichtigt ausfällt (Uijl 2011). Diese Ausführungen lassen sich grundsätzlich auf die Faktor IX-Aktivität übertragen.

b) Operationalisierung

Im Rahmen des Dossiers werden zur Charakterisierung der Pharmakokinetik die mittlere Faktor IX-Aktivität im Plasma, die AUC bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration, die Halbwertszeit und die Wiederfindungsrate dargestellt.

Die Faktor IX-Aktivität wurde über einen Einstufen-Gerinnungstest ermittelt, die Faktor IX-Konzentration über einen Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Test. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte bei den Visiten 2 und 5 durch ein Zentrallabor.

c) Validität

Die reduzierte Faktor IX-Aktivität stellt die pathophysiologische Ursache der Hämophilie B dar, wie in Modul 2 und Modul 3.2 ausführlich beschrieben wurde. Das Erreichen einer anhaltend hohen Faktor IX-Aktivität stellt einen Surrogatparameter dar, der mit einer deutlichen Reduktion der individuellen Blutungsneigung einhergeht. Über die absolute Reduktion der Blutungshäufigkeit kann die Faktor IX-Aktivität nichts aussagen, da diese patientenindividuell ist und stark von der Faktor IX-Restaktivität abhängt, mit der der Patient geboren wurde.

Trotz dieser Limitation stellt die Pharmakokinetik der Faktor IX-Aktivität einen validen Surrogatparameter für den prophylaktischen Schutz durch Nonacog beta pegol (Refixia®) dar. Die Seltenheit der Erkrankung, das sehr junge Alter der Patienten, bei denen eine Prophylaxe gemäß Leitlinien begonnen werden sollte, und die Dauer bis zum Auftreten von Gelenkschäden als Folge einer nicht erfolgten oder ungenügenden Prophylaxe, legen eine Bewertung des prophylaktischen Schutzes über einen validen Surrogatparameter nahe. Die grundsätzliche Effektivität einer prophylaktischen Therapie gegenüber der Bedarfsbehandlung wurde bereits mehrfach demonstriert, so unter anderem in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie durch Manco-Johnson und Mitarbeiter (Manco-Johnson 2007). Dabei wurden 65 Jungen unter 30 Monaten mit Hämophilie A zufällig einer Prophylaxe oder einer Bedarfsbehandlung zugeteilt. Im Alter von sechs Jahren zeigten statistisch signifikant mehr Jungen in der Prophylaxegruppe normale Gelenkstrukturen als in der Bedarfsbehandlungsgruppe. Bei nur zwei Jungen (7 %) in der Prophylaxegruppe waren zum Ende des Beobachtungszeitraums im Magnetresonanztomogramm (MRT) Gelenkschäden erkennbar, verglichen mit 13 Jungen (45 %) unter Bedarfsbehandlung (Manco-Johnson 2007).

Vermeidung von Blutungsepisoden**a) Patientenrelevanz**

Das Auftreten von Blutungsepisoden ist kennzeichnend für die Hämophilie A und B. Durch den angeborenen Mangel an Faktor IX bei Patienten mit Hämophilie B kann die Blutgerinnung nach einem Trauma nicht oder nur verzögert ablaufen. Bevor medikamentöse Maßnahmen zum temporären Ausgleich des Faktor IX-Mangels zur Verfügung standen, bestand bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein erhebliches Mortalitätsrisiko durch Verletzungen. Durch moderne Therapie kann dieses Risiko heute größtenteils minimiert werden, so dass Patienten mit Hämophilie eine ähnliche Lebenserwartung haben können wie die Durchschnittsbevölkerung (Oldenburg 2009).

Zusätzlich zu den traumatischen Blutungen treten bei Patienten mit Hämophilie auch sogenannte spontane Blutungen auf. Im Wesentlichen ist die Häufigkeit dieser spontanen Blutungen abhängig davon, wie hoch die Restaktivität des nicht oder nur ungenügend wirksamen Faktor IX ist. Wie bereits in Modul 3.2 ausführlich beschrieben, wird die Hämophilie entsprechend der Faktor IX-Aktivität in verschiedene Schweregrade unterteilt.

Dementsprechend stellen gemäß der Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie der WFH die Vermeidung und rasche Behandlung von Blutungsereignissen das primäre Ziel der Therapie von Patienten mit Hämophilie B dar (Srivastava 2013).

b) Operationalisierung

Im Rahmen des Dossiers werden zur Charakterisierung der verbesserten Vermeidung von Blutungsereignissen die annualisierte Blutungsrate und die Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen (d. h. mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) behandelte Blutungen) dargestellt. Über diese Endpunkte lässt sich das Erreichen des primären Ziels der Behandlung von Patienten mit Hämophilie beschreiben.

Im Rahmen der Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 wurden Blutungsereignisse über ein elektronisches Patiententagebuch erfasst. Dabei wurden Blutungen in die Kategorien leichte/moderate Blutung und schwere Blutung eingeteilt. Alle Gelenkblutungen ohne Komplikationen, Blutungen in einen Muskel ohne Kompartiment-Syndrom (ein durch Schwellung und / oder Einblutung erhöhter Gewebedruck in einem Muskelkompartiment mit Behinderung der Blutzirkulation), Blutungen der Schleimhaut und subkutane Blutungen wurden als leichte oder moderate Blutungen eingestuft und zu Hause behandelt. Alle Details der Blutungsepisode wurden durch den Patienten in das elektronische Tagebuch eingetragen.

Alle intrakraniellen und retroperitonealen Blutungsepisoden sowie alle Blutungen in den inneren Hüftmuskel oder den Nacken wurden als schwere Blutungen eingestuft. Zusätzlich wurden alle Muskelblutungen, bei denen ein Kompartiment-Syndrom auftrat, und alle Blutungen, die zu einem Hämoglobinwert von weniger als 3 g/dl führten, als schwere Blutungen eingestuft. Grundsätzlich konnte nach Ermessen des Behandlers jede traumatische Blutung als schwere Blutung erfasst werden. Schwere Blutungen mussten umgehend zu Hause oder in einem Krankenhaus behandelt werden. Zur Behandlung einer schweren Blutung war eine Gabe von 80 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) vorgesehen. In jedem Fall war das Studienpersonal umgehend von der schweren Blutung zu unterrichten. Die Details der Blutung wurden vom Behandler oder von Studienpersonal in ein eCRF eingetragen.

Erfasst wurden dabei folgende Parameter:

- Datum und Zeitpunkt, an dem die Blutungsepisode begann
- Datum und Zeitpunkt, an dem die Blutungsepisode endete
- Ursache der Blutungsepisode (spontan/traumatisch/andere)
- Anatomische Lokalisation der Blutungsepisode
- Das Auftreten von Schmerzen, Schwellungen und einer Einschränkung in der Beweglichkeit (wenn die Blutung durch den Patienten erfasst wurde)
- Die Ergebnisse der physischen Untersuchung (wenn die Blutung durch einen Arzt erfasst wurde)

- Behandlung der Blutungsepisode (insbesondere Anzahl, Höhe und Zeitpunkt der Gabe der einzelnen Dosen von Nonacog beta pegol (Refixia[®]); Notwendigkeit für andere medikamentöse oder nicht medikamentöse Maßnahmen; Gebrauch von Schmerzmitteln)
- Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, erfasst über eine Vierpunktskala (Ausgezeichnet / Gut / Mäßig / Schlecht)

Die Einteilung, ob eine wiederholte Blutung eine gänzlich neue Blutungsepisode oder ein sogenanntes „Re-bleed“ darstellt, wurde zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung vorgenommen. „Re-Bleeds“ wurden definiert als Blutungsepisoden, bei denen innerhalb von 72 Stunden nach dem Beginn einer Blutungsepisode nach einer initialen Phase der Verbesserung eine Verschlechterung der Symptome an derselben Lokalisation auftrat.

c) *Validität*

Elektronische Patiententagebücher und eCRF sind der Standard zur Erhebung und Dokumentation von Blutungsereignissen in klinischen Studien mit Patienten mit Hämophilie B.

Behandlung von Blutungsepisoden

a) *Patientenrelevanz*

Neben der Vermeidung von Blutungsepisoden und den damit verbundenen langfristigen Beeinträchtigungen des Patienten, ist nach wie vor die Behandlung von akuten Blutungsepisoden, ungeachtet, ob diese traumatisch oder spontan aufgetreten sind, zentral für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die grundsätzliche Patientenrelevanz der Blutungsereignisse für die Beurteilung einer neuen Substanz, die bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt wird, wurde bereits in dem vorangegangenen Abschnitt erläutert. Die Beurteilung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung eines Blutungsereignisses stellt einen vom Patienten berichteten Endpunkt dar, der unmittelbar wiedergibt, wie der Patient die Behandlung bewertet. Insbesondere das „ausgezeichnete Ansprechen“ und das „gute Ansprechen“ sind dabei von hoher Patientenrelevanz, da beide Kategorien sowohl das Nachlassen des mit der Blutung assoziierten Schmerzes als auch die Effektivität der Behandlung der Blutungsepisoden erfassen.

b) *Operationalisierung*

Im Rahmen des Dossiers werden zur Charakterisierung der verbesserten Behandlung von Blutungsereignissen das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung bei einem Blutungsereignis, die Anzahl der notwendigen Infusionen zur Behandlung einer Blutungsepisode und die Dosis, die zur Behandlung einer Blutungsepisode notwendig ist, dargestellt. Das Ansprechen des Patienten bei einem Blutungsereignis wurde über eine Vierpunktskala erfasst. Dabei waren folgende Ergebnisse möglich:

- **Ausgezeichnetes Ansprechen** – sofortiges Nachlassen der Schmerzen und/oder eindeutige Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion.
- **Gutes Ansprechen** – spürbares Nachlassen der Schmerzen und/oder Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion.
- **Mäßiges Ansprechen** – vermuteter oder geringfügiger positiver Effekt innerhalb von acht Stunden nach der ersten Injektion, weitere Injektionen wurden jedoch innerhalb der ersten acht Stunden benötigt.
- **Schlechtes Ansprechen** – keine Verbesserung oder Verschlimmerung der Symptome innerhalb von acht Stunden nach zwei Injektionen.

Das Ansprechen wurde bei leichten oder moderaten Blutungsereignissen vom Patienten beurteilt und im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Bei schweren Blutungsereignissen oder bei Blutungsereignissen, bei denen der Prüfarzt, unabhängig vom Schweregrad, hinzugezogen wurde, wurde das Ansprechen vom Prüfarzt beurteilt und im eCRF dokumentiert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird ausgewertet, wie viele Patienten wie oft mindestens ein gutes Ansprechen erreichten. Zusätzlich wird ausgewertet, wie viele Patienten wie oft mindestens ein ausgezeichnetes Ansprechen erreichten.

c) *Validität*

Die Erhebung des Ansprechens des Patienten auf die Behandlung bei einem Blutungsereignis ist Standard bei klinischen Studien mit Patienten mit Hämophile B. Die Verwendung einer Vierpunktskala ist dabei gängige Praxis. Die EMA-Leitlinie beispielsweise empfiehlt, zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Faktor IX-Präparaten zwischen „keine“, „mäßige“, „gute“ oder „ausgezeichnete“ Wirksamkeit zu unterscheiden (EMA 2015).

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

a. *Patientenrelevanz*

Die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten und im Falle von Minderjährigen dessen Erziehungsberechtigten ist unmittelbar patientenrelevant. Die valide Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustands gibt unmittelbar wieder, wie der Patient fühlt und inwiefern er am Alltagsleben und Sozialleben teilnehmen kann. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen.

b. Operationalisierung

Der allgemeine Gesundheitszustand wird über den nicht-krankheitsspezifischen Fragebogen EQ-5D erfasst. Dieser bildet die folgenden fünf Dimensionen ab, wobei für jede Dimension die Antworten „keine Probleme“, „einige / moderate Probleme“ und „extreme Probleme“ möglich sind:

- Mobilität
- Allgemeine Tätigkeit
- Selbstversorgung
- Schmerz / körperliche Beschwerden
- Angst / Niedergeschlagenheit

Der sogenannte „Utility Index“ des EQ-5D spiegelt das gesundheitliche Befinden des Patienten über eine Maßzahl bis 1 (bestmöglich) wider. Ein negativer Wert ist möglich. Daneben wird beim EQ-5D auch eine Einschätzung des Patienten bezüglich seines aktuellen Gesundheitszustandes über eine visuelle Analogskala (VAS) abgefragt. Über die Skala wird dem aktuellen Gesundheitszustand ein Wert zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) zugeordnet.

c. Validität

Der EQ-5D ist ein weitverbreitet eingesetzter, in verschiedenen Sprachen validierter Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands (Gringeri 2013). Er ist geeignet, die Ergebnisse der verwendeten krankheitsspezifischen Fragebögen zu komplementieren. Der EQ-5D-Fragebogen ist als valides Messinstrument in Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) Verfahren anerkannt (G-BA 2016; IQWiG 2016, 2017b).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**a) Patientenrelevanz**

Die Erfassung der krankheitsspezifischen sowie der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant. Die valide Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt unmittelbar wieder, wie der Patient fühlt und inwiefern er am Alltagsleben und Sozialleben teilnehmen kann. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen.

b) Operationalisierung

Im Rahmen der klinischen Studien mit Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über zwei krankheitsspezifische Fragebögen, Haemo-QoL und Haem-A-QoL, erfasst.

Der Haemo-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie, der bei Kindern und Heranwachsenden zum Einsatz kommt. Der Fragebogen liegt für drei Altersklassen vor: Kinder zwischen vier und sieben Jahren, Kinder zwischen acht und 12 Jahren und Heranwachsende von 13 bis 16 Jahren. Der Haemo-QoL wurde sowohl in der Patienten- als auch in der Elternversion für die Kinder der Altersgruppe von 13 bis 16 Jahren angewandt. Erfasst wurden alle 12 Dimensionen:

- Körperliche Gesundheit
- Wohlbefinden / Gefühle
- Selbsteinschätzung
- Familie
- Freunde
- Andere Menschen
- Sport und Schule
- Behandlung
- Unterstützung
- Bewältigung
- Zukunft
- Beziehung

Fragen, die den jeweiligen Dimensionen zugeordnet sind, können mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ beantwortet werden, woraus sich eine fünfstufige numerische Antwort ergibt, die in den jeweiligen Dimensionen zu einem Subscore zusammengefasst werden kann. Die Subscores werden wiederum zu einem Gesamtscore addiert. Das Ergebnis des Gesamtscores wird dann durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.

Der Haem-A-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie, der bei Erwachsenen zum Einsatz kommt. Der Haem-A-QoL ist ähnlich dem Haemo-QoL aufgebaut und setzt sich aus zehn Dimensionen zusammen, die insgesamt 46 Fragen enthalten. Jede der Fragen kann mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ beantwortet werden, woraus sich eine

fünfstufige numerische Antwort ergibt. Über die Antworten können die Subscores und der Gesamtscore ermittelt werden. Das Ergebnis des Gesamtscores wird dann durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.

Die einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL sind im Folgenden aufgelistet:

- Körperliche Gesundheit
- Wohlbefinden / Gefühle
- Selbsteinschätzung
- Behandlung
- Sport und Freizeit
- Arbeit und Schule
- Bewältigung
- Zukunft
- Familienplanung
- Partnerschaft und Sexualität

c) Validität

Der Haemo-QoL und der Haem-A-QoL sind in verschiedenen Sprachen validierte und standardisierte Fragebögen bei klinischen Studien mit Patienten mit Hämophilie B. Sie wurden spezifisch für Patienten mit Hämophilie entwickelt und in diesen Patienten validiert (Gringeri 2004; Gringeri 2006; Mackensen 2004b; Mackensen 2004a; Pollak 2006).

Sicherheitsrelevante Endpunkte

a) Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen.

b) Operationalisierung

Die UE wurden mittels des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.0 kodiert. UE, die während der Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) auftraten, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Infusion bis zur letzten Studienvisite oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Infusion auftraten und sich im Verlauf der Behandlung verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn definiert.

Nicht als UE wurden folgende Ereignisse betrachtet:

- Vorab geplante Prozeduren, es sei denn die Ursache, auf Grund derer die Prozedur geplant wurde, hatte sich im Verlauf der Studie verschlechtert.
- Erkrankungen oder Konditionen, die erstmalig im Verlauf der Studieneingangsuntersuchung festgestellt wurden, aber schon vorher existierten. Diese sollten in der medizinischen Vorgeschichte des Patienten dokumentiert werden.
- Blutungsepisoden oder andere Symptome (wie z. B. Schmerz, Schwellungen oder Synovitis), die im engen Zusammenhang mit Blutungsereignissen stehen. Diese werden als Teil der zugrundeliegenden Erkrankung verstanden und entsprechend ausgewertet. Entsprechende Ereignisse wurden nur dann als UE dokumentiert, wenn diese fatal, lebensbedrohlich oder durch die Wirkstoffgabe hervorgerufen waren.

Jedes Ereignis, das einer der folgenden Kategorien zugerechnet werden kann, wurde als schwerwiegendes UE (SUE) erfasst:

- Tod
- Lebensbedrohliches Ereignis
- Ein Ereignis, das eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht
- Ein Ereignis, das zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Beeinträchtigung führt
- Ein Ereignis, das zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt
- Jedes andere Ereignis, das keine der oben aufgeführten Kriterien erfüllt, aber nach medizinischer Beurteilung einen Eingriff oder eine medizinische Maßnahme erfordert, um ein solches Ereignis zu verhindern.

Bei allen UE, die nicht die Kriterien eines SUE erfüllten, wurde bestimmt, ob es sich um ein geringfügiges, mittelschweres oder schweres UE handelt. Folgende Definitionen lagen dieser Einteilung zugrunde:

Geringfügiges UE – Keine oder vorübergehende Symptome; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

Mittelschweres UE – deutliche Symptome; eine mittelschwere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

Schweres UE – Bedeutsame Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; UE wird als inakzeptabel betrachtet.

c) *Validität*

Die Auswertungen der UE wurden gemäß den Verordnungen der guten klinischen Praxis (GCP, good clinical praxis) durchgeführt. Die UE wurden mittels des MedDRA,

Version 16.0 kodiert. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für Studien in der Hämophilie B. Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet.

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).

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.

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

Nicht zutreffend.

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.

Da die vorliegenden Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) nicht-kontrollierte Studien sind, wird auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen verzichtet.

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.

Die Hämophilie B zählt zu den seltenen Erkrankungen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl waren im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia®) keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Post-hoc erfolgten Subgruppenanalysen für folgende Faktoren:

- Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung)
- Region (EU-Länder)

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist das Therapieregime vor Studienbeginn von zentraler Bedeutung. Patienten, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Therapie mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten hatten, wurden somit mit der vom G-BA bestimmten ZVT behandelt. Daher ist jeder Effekt, der sich in diesen Patienten nachweisen lässt, als Behandlungseffekt gegenüber der ZVT zu sehen.

Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt. Die Behandlung der Hämophilie B ist sehr patientenindividuell und berücksichtigt dabei sowohl Aspekte der Grunderkrankung (individuelle Blutungsneigung, Vorhandensein von Zielgelenken) als auch Aspekte der Patientenpräferenz (soziale und berufliche Situation, Bevorzugung von Bedarfsbehandlung vor einer prophylaktischen Behandlung) und letztendlich auch ökonomische Aspekte (länderspezifische Verfügbarkeit von Präparaten und Empfehlungen für prophylaktische Regime). Dies führt dazu, dass in internationalen Studien auch Patienten eingeschlossen werden, deren bisherige Behandlung nicht mit einer für Deutschland üblichen Patientenhistorie vergleichbar ist. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext besser abbilden zu können, wurde für dieses Dossier eine Patientenpopulation ausgewählt, die Patienten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern

einschließt. Diese ist bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale sowie im Hinblick auf die eingesetzte Behandlung als repräsentativ für Patienten im untersuchten Indikationsbereich anzusehen. Dementsprechend werden die Ergebnisse dieser post-hoc Subgruppe verwendet, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtstudien auf den deutschen Versorgungskontext darzustellen.

Die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus den post-hoc erfolgten Subgruppenanalysen zum Therapieregime vor Studienbeginn und Patienten, die bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale sowie im Hinblick auf die eingesetzte Behandlung als repräsentativ für Patienten im untersuchten Indikationsbereich anzusehen sind, werden für die zugelassene Dosierung von Nonacog beta pegol (Refixia®), 40 I.E./kg KG, tabellarisch dargestellt. Die Besprechung erfolgt im Anschluss an die Präsentation der jeweiligen Endpunktergebnisse für die Gesamtpopulation in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse nach Alter, Krankheitsschwere sowie Länder- und Zentrumseffekten wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für keinen Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen erreicht wurden (IQWiG 2017a).

Eine Subgruppenanalyse für das Geschlecht ist nicht zielführend, da die Hämophilie B bei Frauen sehr selten auftritt, und keine Frauen mit der Erkrankung in die in diesem Dossier bewerteten klinischen Studien mit Nonacog beta pegol (Refixia®) eingebunden waren.

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 Analysemethoden 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.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, 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.

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 4-8: 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
NN7999-4260 (Paradigm 7)	nein	ja	laufend	Bis zu zwei Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) vs. Alprolix® Pharmakokinetik – Einzelinjektion, crossover

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Informationen in Tabelle 4-8 ist der 06.10.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN7999-4260 (Paradigm 7)	Ausschlusskriterium 5: Behandlungsdauer zu kurz Ausschlusskriterium 7: Laufende Studie/Publication nicht verfügbar

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.

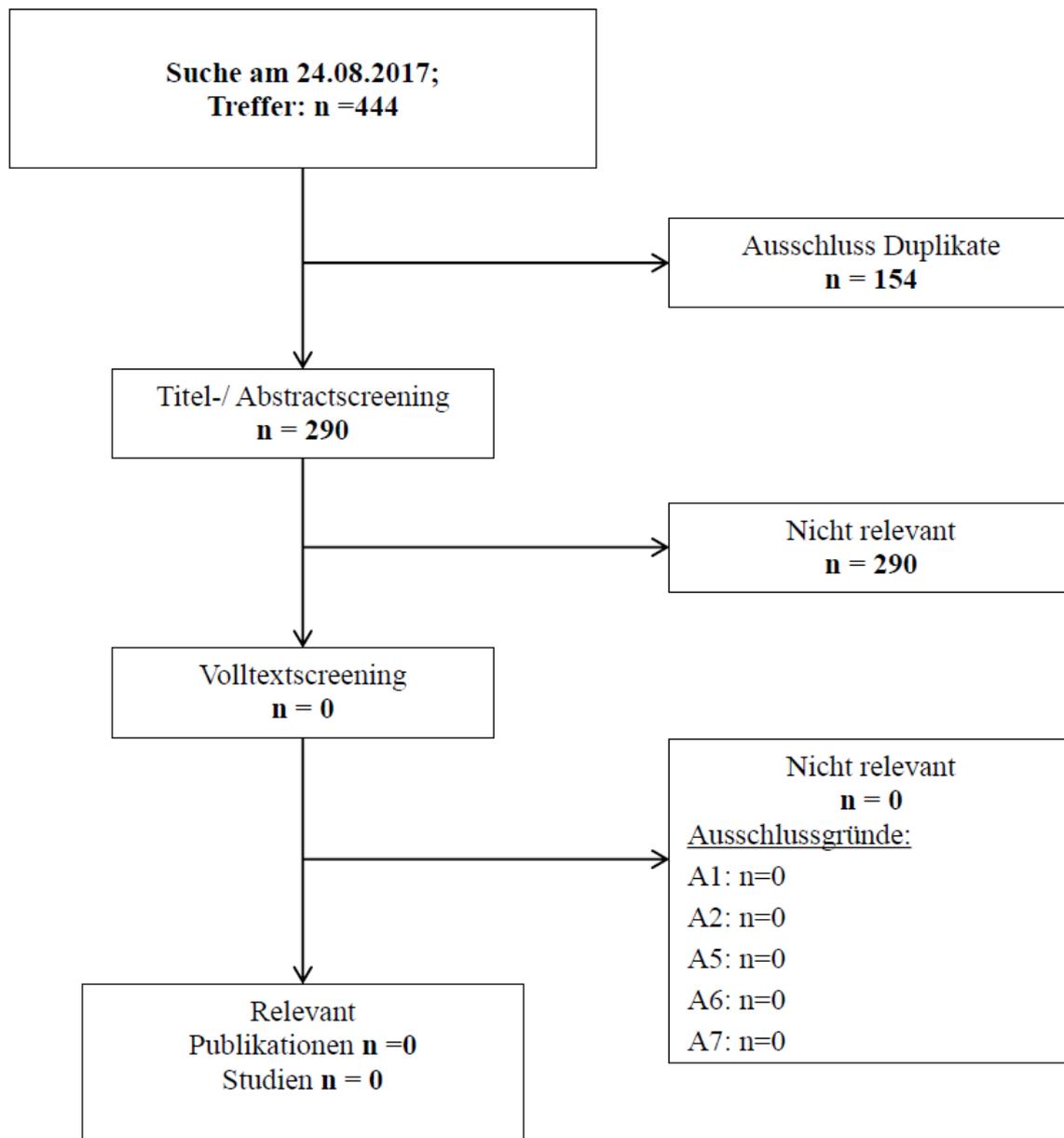


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-10: 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 ^b)	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
k.A. ^a	-	-	-	-
a: Keine relevanten Studien (RCT) des pharmazeutischen Unternehmers für die Nutzenbewertung. b: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: 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]
k.A. ^d	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Keine relevanten Studien (RCT) des pharmazeutischen Unternehmers für die Nutzenbewertung.</p>						

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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-14: 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>				

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-28: 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
NN7999-3639 (Paradigm 1)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu acht Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) Sicherheit / Dosis-Eskalation Einzelinjektion \geq 7 Tage nach pdFIX/rFIX-Gabe
NN7999-3747 (Paradigm 2)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 52 Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) <u>Arm 1:</u> Prophylaxe - 10 I.E./kg KG, qw <u>Arm 2:</u> Prophylaxe -40 I.E./kg KG, qw <u>Arm 3:</u> Bedarfsbehandlung
NN7999-3773 (Paradigm 3)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 12 Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) (40 I.E./kg KG und 80 I.E./kg KG) Hämostase während operativer Eingriffe, einarmig
NN7999-3775 (Paradigm 4)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 23 Monate	Nonacog beta pegol (Refixia®) <u>Arm 1:</u> Prophylaxe - 10 I.E./kg KG, qw <u>Arm 2:</u> Prophylaxe -40 I.E./kg KG, qw <u>Arm 3:</u> Prophylaxe – 80 I.E./kg KG, q2w <u>Arm 4:</u> Bedarfsbehandlung

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN7999-3774 (Paradigm 5) Hauptstudie	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 52 Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) (40 I.E./kg KG) Prophylaxe, einarmig, Alter ≤ 12 Jahre
NN7999-3774 (Paradigm 5) Extension	nein	ja	laufend	Bis zu zwei Jahre	Nonacog beta pegol (Refixia®) (40 I.E./kg KG) Prophylaxe, einarmig, Alter ≤ 12 Jahre
NN7999-3895 (Paradigm 6)	nein	ja	laufend	Bis zu vier Jahre	Nonacog beta pegol (Refixia®) (40 I.E./kg KG) Prophylaxe, einarmig, Alter < 6 Jahre, unbehandelte Patienten
NN7999-4260 (Paradigm 7)	nein	ja	laufend	Bis zu zwei Wochen	Nonacog beta pegol (Refixia®) vs. Alprolix® Pharmakokinetik – Einzelinjektion, crossover

Abkürzungen: FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; kg: KG: Körpergewicht; pdFIX: plasmatischer FIX (plasma derived FIX); qw: einmal pro Woche; q2w: alle zwei Wochen; rFIX: rekombinanter FIX

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 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 Informationen in Tabelle 4-28 ist der 24.08.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN7999-3639	Ausschlusskriterium 5: Behandlungsdauer zu kurz
NN7999-3773	Ausschlusskriterium 5: Behandlungsdauer zu kurz
NN7999-3774	Ausschlusskriterium 1: Alter der Patientenpopulation ^a
NN7999-3895	Ausschlusskriterium 1: Alter der Patientenpopulation
NN7999-4260	Ausschlusskriterium 5: Behandlungsdauer zu kurz

a: Drei Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 12 Jahre alt waren (ein Patient aus Malaysia und zwei aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), davon einer ein Screen failure), bleiben im Rahmen dieses Dossiers unberücksichtigt.

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.

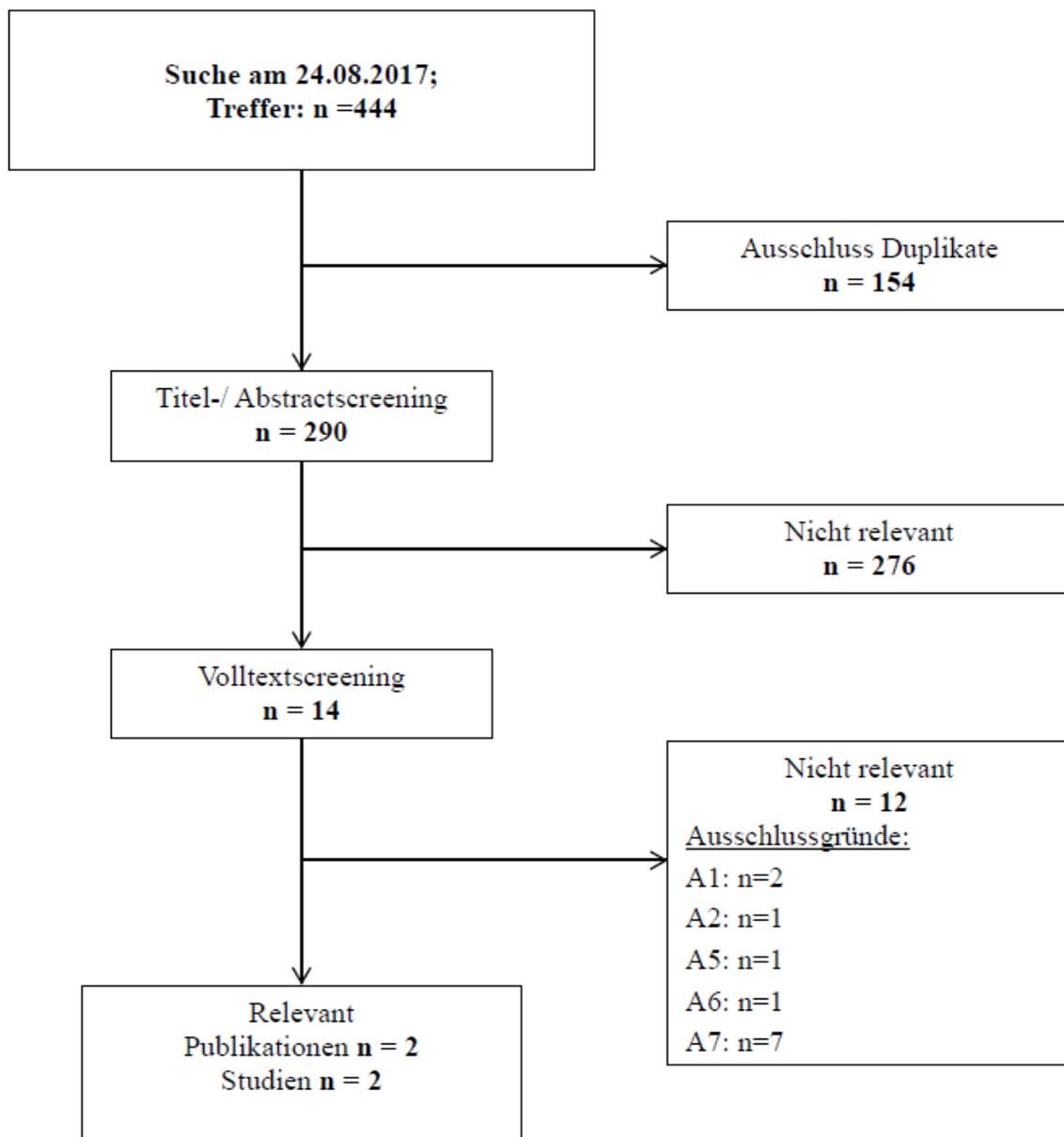


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-28) 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 4-30: 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)
NN7999-3747 NCT01333111 2010-023069-24	clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2017b) EU Clinical Trials Register (EUCTR) (EU-CTR 0000a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013a) PharmNet.Bund (PharmnetBund 0000a)	ja	ja	abgeschlossen
NN7999-3775 NCT01395810 2010-023072-17	clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2017a) EU Clinical Trials Register (EUCTR) (EU-CTR 0000b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b) PharmNet.Bund (PharmnetBund 0000b)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studie NN7999-3773 enthält keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte und weist eine zu kurze Studiendauer auf. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) im perioperativen Therapieregime. Sie wird im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) dennoch als relevant betrachtet und daher in Abschnitt 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt und diskutiert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 Informationen in Tabelle 4-30 ist der 06.10.2017.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NN7999-3747	ja	ja	nein	ja (Novo Nordisk A/S 2013)	ja (ClinicalTrialsG OV 2017b; EU-CTR 0000a; PharmnetBund 0000a; WHO ICTRP 2013a)	ja (Collins 2014)
NN7999-3775	ja	ja	nein	ja (Novo Nordisk A/S 2014c)	ja (ClinicalTrialsG OV 2017a; EU-CTR 0000b; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2013b)	ja (Young 2016)

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.

Die Studie NN7999-3773 enthält keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte und weist eine zu kurze Studiendauer auf, da sie die Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) im perioperativen Therapieregime untersucht. Sie wird im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) dennoch als relevant betrachtet und daher in Abschnitt 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN7999-3747	Randomisiert, einfachblind, multizentrisch, parallel	Männliche Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer angeborener Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 2 %, mindestens 150 ED mit anderen FIX-Präparaten	Nonacog beta pegol (Refixia®) <u>Prophylaxe:</u> Arm 1 (n=30) Arm 2 (n=29) <u>Bedarfsbehandlung:</u> Arm 3 (n=15)	<u>Prophylaxe-Arme:</u> Screeningphase: 2 bis 8 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen (50 ED) Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen (Patienten, die nicht in die Extensionsstudie NN7999-3775 wechselten) <u>Bedarfsbehandlungs-arm:</u> Screeningphase: 2 bis 8 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen (Patienten, die nicht in die Extensionsstudie NN7999-3775 wechselten)	Multinational (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Malaysia, Mazedonien, Niederlande, Russland, Südafrika, Thailand, Türkei, USA 29. April 2011 bis 02. April 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Inzidenz von Hemmkörpern gegen FIX, definiert als Titer ≥ 0,6 BE <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia®), Anzahl der Blutungsepisoden, FIX-Talspiegel, HCP-Antikörperbildung, Anzahl und Dosisbedarf der Injektionen pro Blutungsepisode, PK-Parameter, UE, PRO- und gesundheitsökonomische Parameter

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN7999-3773 ^a	Offen, einarmig, multizentrisch, Prävention und Behandlung während operativer Eingriffe	Männliche Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer angeborener Hämophilie B mit FIX-Aktivität $\leq 2\%$	Nonacog beta pegol (Refixia [®]) (n=13)	Behandlungszeit insgesamt: 3 bis 12 Wochen Screening bis Tag 0 (Operationstag): 2 bis 8 Wochen Postoperative Phase: 13 Tage bis 3 Wochen Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen (alternativer Wechsel in die Extensionsstudie NN7999-3775)	Multinational (Deutschland, Großbritannien, Italien, Malaysia, Rumänien, Südafrika, Taiwan, Türkei, USA) 08. Juni 2012 bis 02. Dezember 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia [®]) während der Operation auf Basis einer Vierpunktskala (ausgezeichnet, gut, mäßig, schlecht) unmittelbar nach der Operation <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia [®]) während der Operation, in der postoperativen Periode bis Tag 6 und von Tag 7 bis Tag 13: Dosisbedarf, Transfusionsbedarf, Hämoglobin, Drainagevolumen, Wundhämatome UE, SUE, Hemmkörperbildung gegen FIX ($\geq 0,6$ BE)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NN7999-3775 ^b	Offen, multizentrisch Möglichkeit, während der Studie in einen anderen Behandlungsarm zu wechseln	Männliche Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer angeborener Hämophilie B mit FIX-Aktivität ≤ 2 %, vorherige Teilnahme an einer der Studien NN7999-3747 oder NN7999-3773	Nonacog beta pegol (Refixia [®]) (Mehrfachzählung von Patienten, die während der Studie in einen anderen Arm wechselten) <u>Prophylaxe:</u> Arm 1 (n=21) Arm 2 (n=52) Arm 3 (n=2) <u>Bedarfsbehandlung:</u> Arm 4 (n=5)	Behandlungszeit insgesamt: 74 Patientenjahre, davon 97,5 % in Arm 1 und Arm 2, 2,5 % in Arm 3 und im Bedarfsbehandlungsarm Vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund nicht ausreichender Prüfmedikation	Multinational (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Malaysia, Mazedonien, Niederlande, Rumänien, Russland, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, USA 16. April 2012 bis 31. März 2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Inzidenz von Hemmkörpern gegen FIX, definiert als Titer ≥ 0,6 BE <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia [®]), Anzahl der Blutungsepisoden, FIX-Talspiegel, HCP-Antikörperbildung, Anzahl und Dosisbedarf der Injektionen pro Blutungsepisode, UE, PRO- und gesundheitsökonomische Parameter
<p>a: Die Relevanz der Studie NN7999-3773 wird in Abschnitt 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt. Da die Studie keine direkt patientenrelevanten Endpunkte enthält, entfällt die Besprechung im Rahmen des Abschnitts 4.3.2.3.3.</p> <p>b: Zwei Patienten wechselten während der Studie NN7999-3775 aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG in den Prophylaxe-Arm 80 I.E./kg KG. Es liegen nur für einen Patienten Daten vor, die im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt werden.</p> <p>Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheiten; ED: Expositionstage (exposure days); FIX: Faktor IX; HCP: Wirtszellprotein (host cell proteins); n: Anzahl; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-reported outcome; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013, 2014b, 2014c)</p>						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NN7999-3747	<u>Prophylaxe:</u> Nonacog beta pegol (Refixia®) 10 I.E./kg KG i.v., qw (alle 7 Tage ± 24 Std.); zusätzliche Injektionen möglich bei Auftreten von Blutungsepisoden	<u>Prophylaxe:</u> Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG i.v., qw (alle 7 Tage ± 24 Std.); zusätzliche Injektionen möglich bei Auftreten von Blutungsepisoden	<u>Bedarfsbehandlung:</u> Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG i.v., Einmaldosis, bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden; eine Wiederholungsdosis möglich Nonacog beta pegol (Refixia®) 80 I.E./kg KG i.v., Einmaldosis, bei schweren Blutungsepisoden	Die ersten beiden Injektionen erhielten alle Patienten innerhalb von 4 – 8 Tagen zu Visite 2 (sogenannte Doppeldosis-Visite) im Prüfzentrum. Die Dosierungen in den beiden Prophylaxe-Armen entsprachen der Dosis, der die Patienten zugeteilt worden waren (jeweils 10 I.E./kg KG oder 40 I.E./kg KG), den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm wurden jeweils 10 I.E./kg KG verabreicht. Alle weiteren Injektionen erfolgten als Selbstverabreichung der Patienten oder ihrer Betreuer zu Hause. Zwei PK-Profile von 15 Patienten in den beiden Prophylaxe-Armen waren im Studienverlauf zu erheben. Die Blutentnahmen erfolgten eine Stunde vor bis zu sieben Tage nach einer Injektion von Nonacog beta pegol (Refixia®).

Studie	Arm 1	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NN7999-3773 ^a	<p data-bbox="450 336 707 440"><u>Prävention/Behandlung während operativer Eingriffe</u></p> <p data-bbox="450 448 707 727">Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG i.v. zu Screening (als Einmaldosis für Patienten aus Studie NN7999-3747 oder NN7999-3775, zwei Injektionen für neue Patienten)</p> <p data-bbox="450 735 707 887">80 I.E./kg KG i.v. Einmaldosis an Tag 0 (Operationstag) 15 Minuten bis 4 Stunden vor der Operation</p> <p data-bbox="450 895 707 1046">40 I.E./kg KG i.v. je eine Dosis zwischen 24 und 48 sowie zwischen 48 und 72 Stunden nach der Operation</p>	<p data-bbox="1570 336 2007 592">Nach Tag 3 in der postoperativen Periode war eine Injektion pro Woche vorgesehen; Dosierung im Ermessen des Prüfarztes, abhängig vom FIX-Aktivitätslevel. Die Patienten sollten die Studie frühestens sechs Tage nach der Operation beenden.</p>

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

Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NN7999-3775 ^b	<u>Prophylaxe:</u> Nonacog beta pegol (Refixia [®]) 10 I.E./kg KG i.v., qw	<u>Prophylaxe:</u> Nonacog beta pegol (Refixia [®]) 40 I.E./kg KG i.v., qw	<u>Prophylaxe:</u> Nonacog beta pegol (Refixia [®]) 80 I.E./kg KG i.v., q2w	<u>Bedarfsbehandlung:</u> Nonacog beta pegol (Refixia [®]) 40 I.E./kg KG i.v., Einmaldosis, zur Behandlung von Blutungsepisoden	Extensionsstudie der Studien NN7999-3747 und NN7999-3773 Empfohlene Einmaldosis von Nonacog beta pegol (Refixia [®]) bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden: 40 I.E./kg KG i.v., bei Bedarf eine Wiederholungs-dosis; empfohlene Einmaldosis von Nonacog beta pegol (Refixia [®]) bei schweren Blutungsepisoden: 80 I.E./kg KG i.v. Selbstverabreichung der Injektionen durch die Patienten oder ihre Betreuer zu Hause mit Ausnahme der Tage mit Studienvisiten im Prüfzentrum.
<p>a: Die Relevanz der Studie NN7999-3773 wird in 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt. Da die Studie keine direkt patientenrelevanten Endpunkte enthält, entfällt die Besprechung im Rahmen des Abschnitts 4.3.2.3.3; b: Zwei Patienten wechselten während der Studie NN7999-3775 aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG in den Prophylaxe-Arm 80 I.E./kg KG. Es liegen nur für einen Patienten Daten vor, die im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt werden.</p> <p>Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheiten; ED: Expositionstage (exposure days); FIX: Faktor IX; HCP: Wirtszellprotein (host cell proteins); n: Anzahl; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-reported outcome; Std.: Stunde/n; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013, 2014b, 2014c)</p>					

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3747 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NN7999-3747	Arm 1 Prophylaxe (10 I.E./kg KG)	Arm 2 Prophylaxe (40 I.E./kg KG)	Arm 3 Bedarfsbehandlung
Anzahl (N)	30	29	15
Alter (Jahre)			
Mittelwert (± SD)	32,4 (13,9)	30,0 (15,8)	32,4 (12,0)
Median (min; max)	32,5 (14; 56)	26,0 (13; 65)	33,0 (13; 51)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (± SD)	75,6 (13,0)	70,4 (15,1)	76,1 (16,6)
Median (min; max)	75,3 (49,2; 104,0)	72,4 (36,0; 102,5)	71,4 (53,9; 108,1)
BMI (kg/m ²)			
Mittelwert (± SD)	25,4 (4,1)	24,1 (4,3)	24,5 (4,7)
Median (min; max)	25,9 (18,4; 34,7)	23,4 (16,7; 34,2)	23,9 (18,9; 33,0)
Ethnie, n (%)			
asiatisch	8 (26,7)	5 (17,2)	3 (20,0)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (6,7)	3 (10,3)	---
weiß	16 (53,3)	21 (72,4)	11 (73,3)
andere	4 (13,3)	---	1 (6,7)
Ethnische Herkunft, n (%)			
hispanisch / lateinamerikanisch	2 (6,7)	---	---
nicht hispanisch / lateinamerikanisch	28 (93,3)	29 (100,0)	15 (100,0)
Hämophilie-Klassifikation, n (%)			
mittelschwer ^a	7 (23,3)	5 (17,2)	2 (13,3)
schwer	23 (76,7)	24 (82,8)	13 (86,7)
Gegenwärtige Therapie, n (%)			
Prophylaxe	20 (66,7)	17 (58,6)	2 (13,3)
Bedarfsbehandlung	10 (33,3)	12 (41,4)	13 (86,7)
Vorherige Prophylaxe mit FIX-Präparat, n (%)			
N	20	17	2
rekombinant	11 (55,0)	10 (58,8)	---
plasmatisch	9 (45,0)	7 (41,2)	2 (100,0)
Anzahl Patienten mit Zielgelenken (N)	13	15	12
Anzahl Zielgelenke (N) ^b	24	24	20
Anzahl Patienten mit Arthropathie (N)	20	18	10
a: Ausschließlich Patienten mit FIX-Aktivität in der Anamnese ≤ 2 %; b: Einzellistung der Zielgelenke in Tabelle 4-41			
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N/n: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013)			

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3773 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NN7999-3773^{a, b}	Prävention / Behandlung von Blutungen während operativer Eingriffe (40 I.E./kg KG – 80 I.E./kg KG – variabel^c)
Anzahl (N)	13
Alter (Jahre) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	38,1 (12,6) 39,0 (15; 56)
Gewicht (kg) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	77,2 (14,6) 71,0 (52,0; 104,4)
BMI (kg/m ²) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	26,2 (3,9) 27,0 (19,6; 32,0)
Ethnie, n (%) asiatisch schwarz oder afroamerikanisch weiß andere	3 (23,1) 2 (15,4) 8 (61,5) ---
Ethnische Herkunft, n (%) hispanisch / lateinamerikanisch nicht hispanisch / lateinamerikanisch	1 (7,7) 12 (92,3)
Hämophilie-Klassifikation, n (%) mittelschwer schwer	2 (15,4) 11 (84,6)
<p>a: Die Relevanz der Studie NN7999-3773 wird in Abschnitt 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt. Da die Studie keine direkt patientenrelevanten Endpunkte enthält, entfällt die Besprechung im Rahmen des Abschnitts 4.3.2.3.3; b: Es konnten sowohl Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 als auch neue Patienten aufgenommen werden; c: Dosis nach Tag 3 in der postoperativen Periode im Ermessen des Prüfarztes je nach FIX-Aktivitätslevel</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N/n: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk A/S 2014b)</p>	

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NN7999-3775 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NN7999-3775	Arm 1 Prophylaxe (10 I.E./kg KG)	Arm 2 Prophylaxe (40 I.E./kg KG)	Arm 3 ^a Prophylaxe (80 I.E./kg KG)	Arm 4 Bedarfsbehand- lung
Anzahl (N) ^b	21	52	2	5
Alter (Jahre) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	34,6 (14,8) 32,0 (15; 61)	31,1 (14,2) 30,0 (14; 66)	16,5 (3,5) 16,5 (14; 19)	37,6 (15,4) 39,0 (19; 53)
Gewicht (kg) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	81,0 (14,6) 84,0 (50; 104,1)	75,1 (13,4) 74,7 (46,0; 104,4)	59,0 (18,4) 59,0 (46,0; 72,0)	73,0 (15,0) 70,5 (57,1; 96,0)
BMI (kg/m ²) Mittelwert (± SD) Median (min; max)	26,2 (4,3) 27,4 (19,2; 35,3)	25,0 (3,9) 25,2 (17,1; 33,2)	21,8 (4,8) 21,8 (18,4; 25,2)	23,4 (4,2) 24,2 (19,0; 29,3)
Ethnie, n (%) asiatisch schwarz oder afroamerikanisch weiß andere	4 (19,0) 1 (4,8) 16 (76,2) ---	9 (17,3) 4 (7,7) 37 (71,2) 2 (3,8)	--- --- 2 (100,0) ---	2 (40,0) --- 2 (40,0) 1 (20,0)
Ethnische Herkunft, n (%) hispanisch / lateinamerikanisch nicht hispanisch / lateinamerikanisch	--- 21 (100,0)	2 (3,8) 50 (96,2)	--- 2 (100,0)	--- 5 (100,0)
Hämophilie- Klassifikation, n (%) mittelschwer ^c schwer ^d	5 (23,8) 16 (76,2)	7 (13,5) 45 (86,5)	1 (50,0) 1 (50,0)	--- 5 (100,0)
Klinischer Verdacht auf Hemmkörperbildung, n (%) ja nein	--- 21 (100,0)	1 (1,9) 51 (98,1)	--- 2 (100,0)	1 (20,0) 4 (80,0)
Anzahl Patienten mit Zielgelenken (N)	4	30	2	4
Anzahl Zielgelenke (N)	7	47	3	9
Anzahl Patienten mit Arthropathie (N)	12	34	1	5
Die Patientencharakteristika wurden der letzten Visite der jeweiligen Vorläuferstudie (NN7999-3747 oder NN7999-3773) entnommen und in die Studie NN7999-3775 übertragen.				
a: Die beiden Patienten wechselten während der Studie aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG. Im Studienverlauf liegen nur für einen Patienten Daten vor, die nachfolgend im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt werden; b: Insgesamt neun Patienten wechselten während der Studie einmal den Behandlungsarm und werden in jeweils zwei Spalten gezählt: Arm 1 in Arm 2 (n=3), Arm 2 in Arm 1 (n=3), Arm 2 in Arm 3 (n=2), Arm 4 in Arm 2 (n=1); c: Kein Patient mit FIX-Aktivität in der Anamnese > 2 %; d: FIX-Aktivität < 1 %				
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N/n: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)				
Quelle: (Novo Nordisk A/S 2014c)				

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.

Studie NN7999-3747

Bei der Studie NN7999-3747 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, einfachblinde, dreiarmlige Phase-III-Studie. Es wurden männliche Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer angeborener Hämophilie B und einer Faktor IX-Aktivität $\leq 2\%$ in der Anamnese untersucht. Die Patienten mussten vor Studienbeginn über mindestens 150 Expositionstage (exposure days, ED) mit anderen Faktor IX-Präparaten ohne Ausbildung von Faktor IX-Hemmkörpern behandelt worden sein.

Es wurden 74 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 18 im Alter zwischen 13 und 17 Jahren. 30 Patienten wurden dem Prophylaxe-Arm 1 (Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg Körpergewicht (KG) intravenös (i.v.), einmal pro Woche (qw) – Niedrigdosis-Arm) und 29 dem Prophylaxe-Arm 2 (Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG i.v., qw – Hochdosis-Arm) zugewiesen. Die restlichen 15 Patienten wurden in einen Bedarfsbehandlungsarm aufgenommen und erhielten Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG i.v. als Einmaldosis bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden (bei Bedarf eine Wiederholungsdosis) oder 80 I.E./kg KG i.v. als Einmaldosis bei schweren Blutungsepisoden. Die Zuteilung der Patienten in einen der beiden Prophylaxe-Arme erfolgte randomisiert im Verhältnis 1:1. Die Patienten waren bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit verblindet. Hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika waren die beiden Prophylaxe-Arme vergleichbar (Tabelle 4-34). Die Aufnahme der Patienten in den Bedarfsbehandlungsarm erfolgte nicht randomisiert, sondern in Absprache zwischen Patient und Prüfarzt. Ein Vergleich der Patientencharakteristika mit denen der Prophylaxe-Arme ist somit nicht zielführend.

Alle Patienten waren zu Studienbeginn entweder prophylaktisch mit einem rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparat (52,7 %) oder entsprechend Bedarf (47,3 %) vorbehandelt.

Die Behandlungsdauer betrug bis zu 52 Wochen in den Prophylaxe-Armen und 28 Wochen im Bedarfsbehandlungsarm. Im Studienverlauf betrug die Anzahl der Dosierungen des Prüfpräparats bei den Patienten in den Prophylaxe-Armen durchschnittlich 54,3 (54,2 ED), bei den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm 13,8 (13,6 ED). Im Anschluss an die Studie hatten die Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie NN7999-3775 zu wechseln.

Von den 40 Patienten mit Zielgelenken zu Studienbeginn zeigten 13 im Studienverlauf keine Einblutungen in die Zielgelenke, davon 10 (66,7 %) im Prophylaxe-Arm 2 (40 I.E./kg KG). Bei 41 Patienten in den beiden Prophylaxe-Armen und 14 Patienten im Bedarfsbehandlungsarm kam es während der Studie zu insgesamt 345 Blutungsepisoden, von denen lediglich eine im Prophylaxe-Arm 1 als schwer eingestuft wurde. Die meisten Blutungen entstanden spontan (65,8 %) und erfolgten in ein Gelenk (78,5 %).

Studie NN7999-3773

Bei der Studie NN7999-3773 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) während operativer Eingriffe untersucht wurden.

Es wurden 13 männliche Patienten im Alter zwischen 15 und 56 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer angeborener Hämophilie B, einer Faktor IX-Aktivität ≤ 2 % in der Anamnese und Vorbehandlung mit anderen Faktor IX-Präparaten über mindestens 150 ED ohne Ausbildung von Hemmkörpern in die Studie aufgenommen. Zwei bzw. fünf Patienten kamen aus Studie NN7999-3747 bzw. NN7999-3775, sechs waren neue Patienten. Die Patienten erhielten in der Screeningphase eine oder zwei Injektionen Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG i.v., am Operationstag einmal 80 I.E./kg KG i.v. zwischen vier Stunden und 15 Minuten vor dem Eingriff sowie in der postoperativen Periode bis Tag 3 zweimal 40 I.E./kg KG i.v.. Nach Tag 3 waren einmal wöchentliche Injektionen vorgesehen, deren Dosis in Abhängigkeit vom Faktor IX-Aktivitätslevel im Ermessen des Prüfarztes lag (Tabelle 4-35). Die vorgesehene Verweildauer der Patienten in der Studie betrug mindestens sechs Tage nach der Operation.

Insgesamt wurde der hämostatische Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia®) während und nach operativen Eingriffen als außerordentlich gut beurteilt, da die Behandlung zu 100 % zum Erfolg führte. In 76,9 % der Fälle wurde das Ansprechen als „ausgezeichnet“ (höchste Kategorie) und in den übrigen 23,1 % der Fälle als „gut“ (zweithöchste Kategorie) beurteilt.

Studie NN7999-3775

Bei der multinationalen, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie NN7999-3775 handelt es sich um eine vierarmige Extensionsstudie, in der Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3773 bis zu 23 Monate weiterbehandelt wurden. Die Zuteilung der Patienten in einen der drei Prophylaxe-Arme, 10 I.E./kg KG, 40 I.E./kg KG oder 80 I.E./kg KG, oder in den Bedarfsbehandlungsarm erfolgte nach Absprache zwischen Patient und Prüfarzt zu Studienbeginn. Im Verlauf der Studie konnten die Patienten in einen anderen Behandlungsarm wechseln.

Es wurden 71 Patienten in der Studie weiterbehandelt, davon kamen 66 aus der Vorläuferstudie NN7999-3747. Das Medianalter lag bei 32 (14 - 66) Jahren. Im Studienverlauf wechselten neun Patienten einmal den Behandlungsarm. Die meisten Patienten (n=52) befanden sich in Prophylaxe-Arm 2 (40 I.E./kg KG), weitere 21 in Prophylaxe-Arm 1 (10 I.E./kg KG) und lediglich zwei in Prophylaxe-Arm 3 (80 I.E./kg KG) sowie fünf im Bedarfsbehandlungsarm (Tabelle 4-36). Nur für einen der beiden Patienten aus Prophylaxe-Arm 3 (80 I.E./kg KG) liegen Daten vor. Die Ergebnisse werden im Rahmen dieses Dossiers nicht separat dargestellt.

In den drei Prophylaxe-Armen traten im Studienverlauf bei 44 Patienten insgesamt 134 Blutungsepisoden auf, sechs Blutungsepisoden (4,5 %) waren chirurgischen Ursprungs, die restlichen Blutungsepisoden waren zu etwa gleichen Teilen spontanen (45,5 %) und traumatischen (50,0 %) Ursprungs. Gelenkblutungen traten mit 79,2 % am häufigsten auf.

Unterschiede zwischen den Studien

Die Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 entsprechen den Vorgaben der EMA-Leitlinie für die Durchführung klinischer Zulassungsstudien rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Faktor IX-Präparate (EMA 2015; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c).

Die Studie NN7999-3773 unterscheidet sich von den beiden anderen Studien durch ihre spezielle Thematik. Sie wird an dieser Stelle dargestellt, da die klinische Wirksamkeit eines Faktor IX-Präparates nach der EMA-Leitlinie auch im Zusammenhang mit operativen Eingriffen zu beurteilen ist (EMA 2015; Novo Nordisk A/S 2014b). Die Studie wird im Rahmen dieses Dossiers aufgrund ihrer kurzen Behandlungsdauer und des Fehlens unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aufgrund ihres X-chromosomal hereditären Charakters betrifft die Hämophilie B überwiegend männliche Personen. Eine Altersdifferenzierung der Patientenpopulation ist nicht möglich. Standardbehandlung der Hämophilie B nach den geltenden internationalen Leitlinien ist eine Faktor IX-Substitutionstherapie, die die Injektion plasmatischer oder rekombinanter Faktor IX-Präparate entweder in einem prophylaktischen oder bedarfsorientierten Therapieregime umfasst. Wie in Modul 3.2.2 ausgeführt, ist die Behandlung der Hämophilie B sehr patientenindividuell und berücksichtigt dabei sowohl Aspekte der Grunderkrankung (individuelle Blutungsneigung, Vorhandensein von Zielgelenken), als auch Aspekte der Patientenpräferenz (soziale und berufliche Situation, Bevorzugung von Bedarfsbehandlung vor einer prophylaktischen Behandlung) und letztendlich auch ökonomische Aspekte (länderspezifische Verfügbarkeit von Präparaten und Empfehlungen für prophylaktische Regime). Dies führt dazu, dass in internationalen Studien auch Patienten eingeschlossen werden, deren bisherige Behandlung nicht mit einer für Deutschland üblichen Patientenhistorie vergleichbar ist. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext besser abbilden zu können, wurde für dieses Dossier eine zusätzliche eine Patientenpopulation ausgewählt, die Patienten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern einschließt. Diese ist bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale sowie im Hinblick auf die eingesetzte Behandlung als repräsentativ für Patienten im untersuchten Indikationsbereich anzusehen. Die Ergebnisse für diese Patientenpopulation, im Weiteren vereinfachend EU-Population benannt, werden jeweils im Anschluss an die Ergebnisse der Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 aufgeführt und hinsichtlich der Übertragbarkeit der berichteten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext diskutiert.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-37: 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			
NN7999-3747	ja / nein ^a	ja / nein ^a	ja	Nein	ja	ja	niedrig ^b
NN7999-3773 ^c	--- ^d	nein	nein	Nein	ja	ja	--- ^e
NN7999-3775	--- ^d	nein	nein	Nein	ja	ja	--- ^e

a: Randomisierte, verdeckte Zuteilung zu einem der beiden Prophylaxe-Arme, keine randomisierte oder verdeckte Zuteilung zum Bedarfsbehandlungsarm; b: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; c: Die Relevanz der Studie NN7999-3773 wird in Abschnitt 4.4 (Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens) dieses Dossiers dargestellt. Da die Studie keine direkt patientenrelevanten Endpunkte enthält, entfällt die Besprechung im Rahmen des Abschnitts 4.3.2.3.3. d: nicht randomisierte Studie; e: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie NN7999-3747 erfolgte hinsichtlich der Zuteilung der Patienten in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisiert mit Hilfe eines interaktiven Sprach / Web-basierten Dialogsystems (IV / WRS). Für diese beiden Behandlungsgruppen sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung ebenso gewährleistet wie die Verblindung der Patienten. Für die nicht randomisierte Zuteilung der Patienten in den Bedarfsbehandlungsarm entfallen diese Aspekte. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Ein Wechsel von einem Behandlungsarm in einen anderen war nicht erlaubt. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlschätzung adäquat berücksichtigt. Für die Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Studie NN7999-3775 entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. Auch für diese Studie erfolgte die Festlegung des primären Endpunkts und aller Analysen prospektiv, so dass es keinen Anhaltspunkt für eine selektive Darstellung der Ergebnisse gibt.

Die Studie NN7999-3773 enthält keine direkt patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und wird daher im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.3 nicht dargestellt.

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit	Mortalität
Endpunkt	Auflösung von Zielgelenken FIX-Aktivität Vermeidung von Blutungsepisoden Behandlung von Blutungsepisoden Pharmakokinetik ^b EQ-5D – Utility Index EQ-5D - VAS	Haemo-QoL ICTRP ICTRP	UE UE mit Behandlungs- abbruch SUE Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern	Todesfälle ^a
NN7999-3747	ja	ja	ja	ja
NN7999-3775	ja	ja	ja	ja
a: Als Teil der SUE; b: Ausschließlich bei einem Teil der Patientenpopulation in Studie NN7999-3747 erhoben				
Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FIX: Faktor IX; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; QoL: Lebensqualität (quality of life); SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala				

4.3.2.3.3.1 Auflösung von Zielgelenken – 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Ein Zielgelenk wird definiert als drei oder mehr Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von sechs Monaten.</p> <p>Neben der Anzahl der Patienten mit Zielgelenken und der Anzahl der Zielgelenke zu Baseline wird die Anzahl der Patienten ohne Blutungen in ihre Zielgelenke im Studienverlauf dargestellt. Zusätzlich werden die Blutungen in Zielgelenke nach Ursache (spontan, traumatisch) und Gelenktyp differenziert.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; N: Anzahl</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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auflösung von Zielgelenken in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beurteilung hinsichtlich Auflösung eines Zielgelenks basiert auf den Kriterien der ISTH (Blanchette 2014):

- Maximal zwei Blutungen in das Zielgelenk innerhalb von 12 aufeinanderfolgenden Monaten

Zudem wurde ausgewertet:

- Keine Blutungen in das Zielgelenk im Studienverlauf (≥ 12 Monate)

Die Auflösung von Zielgelenken wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken ist für die beiden Prophylaxe-Arme als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung / Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die

Resultate für die Patienten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg KG) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg KG) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg KG) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Patienten mit Zielgelenken zu Baseline, N (%)	15 (51,7)	12 (80,0)	30 (57,7) ^c	11 (50,0) ^d	4 (80,0)
Zielgelenke zu Baseline, N (%)	24 (100,0)	20 (100,0)	47 (100,0) ^c	17 (100,0) ^{d,e}	9 (100,0)
linker Knöchel	3 (12,5)	4 (20,0)	5 (10,6)	3 (17,6)	1 (11,1)
linker Ellbogen	6 (25,0)	5 (25,0)	9 (19,1)	4 (23,5)	3 (33,3)
linke Hüfte	---	1 (5,0)	1 (2,1)	---	1 (11,1)
linkes Knie	1 (4,2)	1 (5,0)	3 (6,4)	---	1 (11,1)
linke/r Zeh/en	1 (4,2)	---	1 (2,1)	1 (5,9)	---
rechter Knöchel	5 (20,8)	5 (25,0)	13 (27,2)	3 (17,6)	1 (11,1)
rechter Ellbogen	2 (8,3)	4 (20,0)	8 (17,0)	2 (11,8)	2 (22,2)
rechtes Knie	5 (20,8)	---	5 (10,6)	3 (17,6)	---
rechte Schulter	1 (4,2)	---	2 (4,3)	1 (5,9)	---
Zielgelenkblutungen zu Baseline (N)	192	216	446	136	50
Patienten ohne Blutung in Zielgelenke, N (%)	10 (66,7)	2 (16,7)	17 (56,7)	10 (90,9)	---
Patienten mit Blutungen in Zielgelenke, N (%) ^e	5 (33,3)	10 (83,3)	13 (43,3)	1 (9,1)	4 (100,0)
Blutungen in Zielgelenke, N (%)	19 (27,1) ^f	70 (49,0) ^f	28 (28,6) ^f	1 (8,3) ^f	23 (31,5) ^f
Blutungen spontan	19 (100,0)	70 (100,0)	28 (100,0)	1 (100,0)	23 (100,0)
traumatisch	16 (84,2)	54 (77,1)	14 (50,0)	---	23 (100,0)
	3 (15,8)	16 (22,9)	14 (50,0)	1 (100,0)	---

a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Vor Beginn der ersten Phase-III-Studie (NN7999-3747 oder NN7999-3773); d: Vor Beginn der Studie NN7999-3747; e: Eigene Berechnung; f: Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der Blutungen

Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; N: Anzahl

Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)

Studie NN7999-3747

Zu Baseline hatten 51,7 % der Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG insgesamt 24 Zielgelenke. Als Zielgelenk wurde ein Gelenk mit drei oder mehr spontanen Einblutungen über einen Zeitraum von sechs Monaten definiert (Blanchette 2014).

In dem 12-monatigen Studienverlauf reduzierte sich bei 10 von 15 Patienten (66,7 %) mit Zielgelenken zu Baseline unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche die Anzahl der Blutungen in ein Zielgelenk auf null. Die Zielgelenkblutungen der fünf Patienten, für die im 12-monatigen Studienverlauf Zielgelenkblutungen dokumentiert wurden, wurden im Studienbericht hinsichtlich der Anzahl und der Natur der Zielgelenkblutungen weiterverfolgt. Bei fünf Patienten kam es zu insgesamt 19 Zielgelenkblutungen. Dies entspricht 27,1 % aller Blutungen, dabei waren sechzehn dieser Blutungen (84,2 %) spontanen Ursprungs. Drei der fünf Patienten wiesen im Studienverlauf unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) weniger als drei Blutungen je Zielgelenk auf und haben somit zum Studienende per Definition keine Zielgelenke mehr. Die beiden übrigen Patienten hatten noch je ein Zielgelenk mit mindestens drei Einblutungen innerhalb von sechs Monaten (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.6.4). Einer dieser beiden Patienten wechselte im Anschluss in die Extensionsstudie NN7999-3775.

Studie NN7999-3775

Bei 17 (56,7 %) der 30 Patienten mit Zielgelenken vor Beginn der ersten Studie traten während der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche keine Blutungen in die Zielgelenke auf. Zu diesen 17 Patienten zählte auch der Patient mit einem Zielgelenk zum Ende der Vorläuferstudie NN7999-3747. Zehn der übrigen 13 Patienten (76,9 %) hatten im Studienverlauf weniger als drei Zielgelenkblutungen und erreichten somit eine vollständige Auflösung ihrer Zielgelenke (Novo Nordisk A/S 2014c) (siehe Tab. 16.2.6.5). Nur drei Patienten (10 %) wiesen zum Studienende noch Zielgelenke mit drei oder mehr Einblutungen auf (zwei Patienten je ein Zielgelenk und ein Patient zwei Zielgelenke). Bei diesen Patienten betrug die Dauer der Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche etwa 12 Monate, da sie zuvor in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 10 I.E./kg KG therapiert worden waren (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.5.1).

Elf der 22 Patienten (50,0 %), die bereits in Studie NN7999-3747 wöchentliche Injektionen von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) für 12 Monate erhalten hatten, wiesen vor Beginn der Studie NN7999-3747 Zielgelenke auf. Im Verlauf der Studie NN7999-3775 kam es bei nur einem Patienten zu einer Zielgelenkblutung traumatischen Ursprungs. Über eine Gesamtstudiendauer von 24 Monaten wurde unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche somit eine 100 %ige Auflösung aller Zielgelenke erreicht.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbehandlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a
Patienten mit Zielgelenken zu Baseline, N (%) ^b	6 (35,3)	9 (75,0)	3 (27,3)	8 (72,7)
Zielgelenke zu Baseline ^b , N (%) ^c				
Zielgelenke	9 (100,0)	15 (100,0)	4 (100,0)	13 (100,0)
linker Knöchel	---	3 (20,0)	---	3 (23,1)
linker Ellbogen	3 (33,3)	3 (20,0)	1 (25,0)	3 (23,1)
linke/r Zeh/en	---	1 (6,7)	---	1 (7,7)
rechter Knöchel	2 (22,2)	3 (20,0)	1 (25,0)	2 (15,4)
rechter Ellbogen	---	2 (13,3)	---	2 (15,4)
rechtes Knie	3 (33,3)	3 (20,0)	1 (25,0)	2 (15,4)
rechte Schulter	1 (11,1)	---	1 (25,0)	---
Zielgelenkblutungen zu Baseline (N)	87	105	49	87
Patienten ohne Blutung in Zielgelenke, N (%)	3 (50,0)	7 (77,8)	3 (100,0)	7 (87,5)
Patienten mit Blutungen in Zielgelenke, N (%) ^c	3 (50,0)	2 (22,2)	---	1 (12,5)
Blutungen in Zielgelenke, N (%)	15 (27,3) ^d	4 (26,7) ^d	---	1 (7,7) ^d
Blutungen	15 (100,0)	4 (100,0)	---	1 (100,0)
spontan	14 (93,3)	2 (50,0)	---	---
traumatisch	1 (6,7)	2 (50,0)	---	1 (100,0)

a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; b: Für Studie NN7999-3775 vor Beginn der Studie NN7999-3747; c: Eigene Berechnung; d: Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der Blutungen

Abkürzungen: N: Anzahl

Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)

Innerhalb der 12 Monate Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche traten bei drei von sechs prophylaktisch vortherapierten Patienten (50,0 %) insgesamt 15 Zielgelenkblutungen auf, davon 14 spontanen und eine traumatischen Ursprungs (Studie NN7999-3747). Zwei dieser drei Patienten hatten im Studienverlauf mehr und der dritte weniger als drei Einblutungen in ein Zielgelenk, so dass nach Ablauf der 12 Monate insgesamt noch zwei Zielgelenke existierten (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.4.7 und 16.2.6.4). Im Verlauf weiterer 12 Monate unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) ging die Anzahl der Patienten mit Blutungen in Zielgelenke auf null zurück (Studie NN7999-3775). Für die Patienten mit Prophylaxe in der Vorbehandlung bestätigt sich somit die für die 22 Patienten der Gesamtpopulation nach 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) beobachtete vollständige Auflösung aller Zielgelenke (Tabelle 4-41).

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Auflösung von Zielgelenken aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 9	Studie NN7999-3775 N = 5 ^a
Patienten mit Zielgelenken zu Baseline, N (%) ^b	2 (22,2)	1 (20,0)
Zielgelenke zu Baseline ^b , N (%) ^c		
Zielgelenke	2 (100,0)	1 (100,0)
linker Ellbogen	1 (50,0)	---
rechter Knöchel	1 (50,0)	1 (100,0)
Zielgelenkblutungen zu Baseline (N)	14	6
Patienten ohne Blutung in Zielgelenke, N (%)	1 (50,0)	1 (100,0)
Patienten mit Blutungen in Zielgelenke, N (%) ^c	1 (50,0)	---
Blutungen in Zielgelenke, N (%)	7 (19,4) ^d	---
Blutungen	7 (100,0)	---
spontan	6 (85,7)	---
traumatisch	1 (14,3)	---
<p>a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; b: Für Studie NN7999-3775 vor Beginn der ersten Phase-III-Studie (NN7999-3747 oder NN7999-3773); c: Eigene Berechnung; d: Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der Blutungen</p> <p>Abkürzungen: N: Anzahl</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)</p>		

In Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG der Studie NN7999-3747 hatten lediglich zwei der neun Patienten der EU-Population Zielgelenke zu Baseline. Bei einem dieser beiden Patienten kam es im Studienverlauf zu keinen Zielgelenkblutungen. Das Ergebnis ist ähnlich (bei sehr geringer Fallzahl) dem der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, in der bei 10 von 15 Patienten (66,7 %) mit Zielgelenken zu Baseline bis zum Studienende keine Einblutungen in ihre Zielgelenke auftraten (Tabelle 4-41). Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Auflösung von Zielgelenken auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Faktor IX-Aktivität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Faktor IX-Aktivität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der FIX-Aktivitätslevel wurde zu allen Visiten vor der jeweiligen Injektion des Prüfpräparates (Talspiegel) sowie 30 Minuten danach mit einem Einstufen-Gerinnungstest und einem explorativen chromogenen Test gemessen. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Ergebnisse werden an dieser Stelle ausschließlich die mit dem Einstufen-Gerinnungstest erhobenen Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse basiert auf einem gemischten Modell mit der log-transformierten FIX-Aktivität im Plasma als Response, Patient als zufälliger Effekt. Der geschätzte mittlere FIX-Talspiegel wird rücktransformiert.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen.</p> <p>Außerdem wurde der Verlauf der FIX-Aktivität zu Visite 2 (Einzeldosis) und einmal zwischen den Visiten 5 – 9 (Steady State) analysiert. Messzeitpunkte bei beiden Visiten waren eine Stunde vor Injektion, 30 Min. (± 10 Min.), 8 h (± 30 Min.), 24 h (± 8 h), 48 h (± 8 h), 96 h (± 8 h) und 168 h (± 24 h) nach Injektion. Siebzehn Patienten nahmen an den Untersuchungen teil, 10 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und sieben in Prophylaxe-Arm 10 I.E./kg KG, und wurden in die statistische Auswertung einbezogen (FAS). Die Ergebnisse werden für die 10 Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG abgebildet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p> <p>Die Messung der FIX-Aktivität nach Einzeldosis und im Steady State entfiel.</p>
<p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht</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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Faktor IX-Aktivität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, keine Erhebung des Endpunkts im nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts Faktor IX-Aktivität erfolgte durch ein Zentrallabor.

Die Analyse der Faktor IX-Aktivität basierte in der Studie NN7999-3747 auf den Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS) und für die Daten der Faktor IX-Aktivität erhoben worden waren. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Faktor IX-Aktivität ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Faktor IX-Aktivität für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747	Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b
FIX-Talspiegel, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest			
FIX-Talspiegel, N			
eingeschlossene Werte	194	135	66
ausgeschlossene Werte	55	57	25
Gemischtes Modell			
Mittelwert (I.E./mL)	0,273	0,213	0,199
95 % KI	0,248; 0,300	0,189; 0,241	0,159; 0,249
p-Wert ^c	< 0,001	---	---
FIX-Aktivität, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest^d			
Visite 1, vor Injektion	---		
Patienten, N		45	22
Mittelwert (± SD)		0,269 (0,206)	0,266 (0,096)
Median (min; max)		0,239 (0,022; 0,971)	0,255 (0,069; 0,576)
CV (%)		94,7	41,5
Geometrisches Mittel		0,205	0,249
Visite 1, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N		45	22
Mittelwert (± SD)		0,901 (0,247)	0,904 (0,151)
Median (min; max)		0,905 (0,376; 1,554)	0,927 (0,612; 1,114)
CV (%)		28,4	18,0
Geometrisches Mittel		0,868	0,890
Visite 2, vor Injektion			
Patienten, N	29	47	21
Mittelwert (± SD)	0,021 (0,051)	0,288 (0,144)	0,256 (0,151)
Median (min; max)	0,011 (0,005; 0,281)	0,265 (0,053; 0,802)	0,238 (0,053; 0,802)
CV (%)	107,2	54,0	58,0
Geometrisches Mittel	0,011	0,256	0,224
Visite 2, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N	29	46	21
Mittelwert (± SD)	0,762 (0,170)	0,867 (0,221)	0,808 (0,205)
Median (min; max)	0,771 (0,313; 1,100)	0,931 (0,235; 1,317)	0,807 (0,235; 1,109)
CV (%)	25,4	35,0	34,5
Geometrisches Mittel	0,741	0,828	0,774
Visite 3, vor Injektion			
Patienten, N	28	42	21
Mittelwert (± SD)	0,345 (0,144)	0,245 (0,090)	0,229 (0,081)
Median (min; max)	0,297 (0,153; 0,661)	0,254 (0,037; 0,496)	0,242 (0,037; 0,340)
CV (%)	41,5	54,2	55,2
Geometrisches Mittel	0,319	0,222	0,208
Visite 3, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N	26	43	21
Mittelwert (± SD)	0,994 (0,187)	0,838 (0,161)	0,834 (0,169)
Median (min; max)	0,989 (0,605; 1,301)	0,841 (0,438; 1,190)	0,814 (0,438; 1,190)
CV (%)	19,8	20,3	21,9
Geometrisches Mittel	0,976	0,823	0,817

	Studie NN7999-3747	Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b
Visite 4, vor Injektion			
Patienten, N	28	42	20
Mittelwert (\pm SD)	0,293 (0,057)	0,233 (0,095)	0,211 (0,079)
Median (min; max)	0,279 (0,178; 0,390)	0,245 (0,036; 0,611)	0,230 (0,036; 0,335)
CV (%)	20,3	53,6	59,0
Geometrisches Mittel	0,287	0,211	0,189
Visite 4, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N	28	40	20
Mittelwert (\pm SD)	0,983 (0,188)	0,812 (0,178)	0,780 (0,186)
Median (min; max)	0,977 (0,701; 1,368)	0,849 (0,443; 1,108)	0,855 (0,443; 0,987)
CV (%)	19,2	24,8	27,1
Geometrisches Mittel	0,966	0,790	0,755
Visite 5, vor Injektion			
Patienten, N	28	13	5
Mittelwert (\pm SD)	0,343 (0,166)	0,327 (0,321)	0,211 (0,127)
Median (min; max)	0,297 (0,054; 0,894)	0,236 (0,005; 1,096)	0,244 (0,005; 0,351)
CV (%)	52,4	219,0	471,5
Geometrisches Mittel	0,308	0,195	0,117
Visite 5, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N	28	13	5
Mittelwert (\pm SD)	1,023 (0,293)	0,851 (0,260)	0,779 (0,236)
Median (min; max)	1,002 (0,215; 1,815)	0,765 (0,511; 1,468)	0,748 (0,511; 1,084)
CV (%)	38,1	29,9	31,5
Geometrisches Mittel	0,971	0,817	0,750
Visite 6, vor Injektion			
Patienten, N	27	3	1
Mittelwert (\pm SD)	0,317 (0,110)	0,273 (0,104)	0,179 (-)
Median (min; max)	0,290 (0,128; 0,714)	0,255 (0,179; 0,384)	0,179 (0,179; 0,179)
CV (%)	33,4	39,6	---
Geometrisches Mittel	0,301	0,260	0,179
Visite 6, 30 Min. nach Inj.			
Patienten, N	26	3	1
Mittelwert (\pm SD)	0,967 (0,282)	0,824 (0,187)	0,673 (-)
Median (min; max)	1,029 (0,062; 1,457)	0,766 (0,673; 1,034)	0,673 (0,673; 0,673)
CV (%)	63,7	22,3	---
Geometrisches Mittel	0,881	0,811	0,673
Studienende	Nicht zutreffend		
Patienten, N		44	22
Mittelwert (\pm SD)		0,269 (0,174)	0,222 (0,145)
Median (min; max)		0,250 (0,027; 0,900)	0,205 (0,027; 0,633)
CV (%)		87,4	82,8
Geometrisches Mittel		0,213	0,179

	Studie NN7999-3747	Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b
Visite 7, vor Injektion Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	27 0,329 (0,184) 0,299 (0,043; 1,095) 59,8 0,289		
Visite 7, 30 Min. nach Inj. Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	26 1,025 (0,251) 0,986 (0,538; 1,737) 25,3 0,996		
Visite 8, vor Injektion Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	27 0,309 (0,119) 0,267 (0,156; 0,643) 36,0 0,290		
Visite 8, 30 Min. nach Inj. Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	26 0,963 (0,238) 0,948 (0,218; 1,397) 35,6 0,921		
Visite 9, vor Injektion Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	26 0,270 (0,105) 0,248 (0,087; 0,559) 41,2 0,251		
Visite 9, 30 Min. nach Inj. Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	27 0,940 (0,208) 0,881 (0,597; 1,334) 22,4 0,918		
Visite 10, vor Injektion Patienten, N Mittelwert (\pm SD) Median (min; max) CV (%) Geometrisches Mittel	29 0,316 (0,194) 0,260 (0,069; 0,864) 59,1 0,272		
<p>a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Der p-Wert bezieht sich auf die Nullhypothese, dass der geschätzte mittlere FIX-Talspiegel unterhalb von 0,01 I.E./mL liegt; d: Supportiver Teil-Endpunkt; e: Erste Injektion zu Visite 2</p> <p>Abkürzungen: CV: Variationskoeffizient (coefficient of variation); FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; Inj.: Injektion; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>			

Die im Verlauf beider Studien gemessenen mittleren Faktor IX-Talspiegel sind nachfolgend grafisch dargestellt. Die Abbildungen verdeutlichen, dass die Faktor IX-Aktivität unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) in beiden Studien in einem Bereich persistiert, der etwa den oberen Grenzwert der von den internationalen Leitlinien mit 5 - < 40 % des Normwertes festgelegten leichten Hämophilie erreicht (Srivastava 2013).

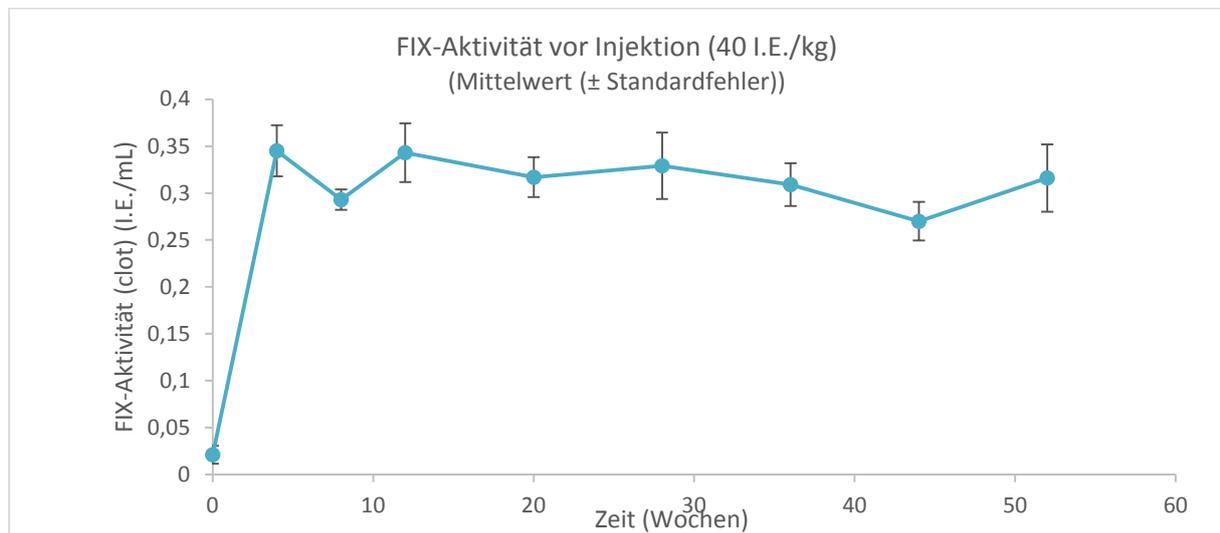


Abbildung 4: Mittlere Faktor IX-Talspiegel im Verlauf der Studie NN7999-3747

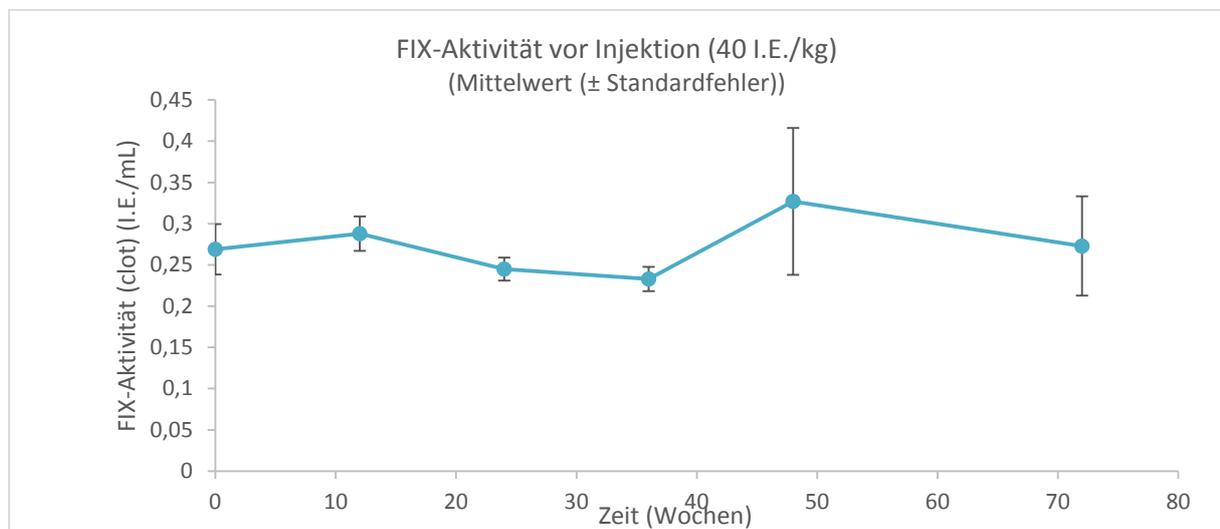


Abbildung 5: Mittlere Faktor IX-Talspiegel im Verlauf der Studie NN7999-3775

Nachfolgend sind die Faktor IX-Aktivitätslevel bis zu 168 Stunden nach Injektion für einen Teil der Patienten aus Studie NN7999-3747 nach Einzeldosis und im Steady State sowohl tabellarisch als auch grafisch dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf den Patienten, bei denen eine Pharmakokinetik-Messung durchgeführt wurde. Diese 10 Patienten wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der EMA zu Beginn der Studie bestimmt und mussten zumindest drei verschiedene Produktionschargen von Nonacog beta pegol (Refixia®) abdecken. Der Verlauf der Faktor IX-Aktivität nach einer Injektion wird als supportiver Teil-Endpunkt betrachtet.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

Studie NN7999-3747		
FIX-Aktivität, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest		
	Prophylaxe (40 I.E./kg KG)	
	N = 10^a	
	Einzeldosis	Steady State
Vor Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,012 (0,004)	0,302 (0,082)
Median (min; max)	0,012 (0,005; 0,018)	0,288 (0,210; 0,459)
CV (%)	49,2	25,6
Geometrisches Mittel	0,011	0,294
30 Min. nach Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,840 (0,125)	1,042 (0,211)
Median (min; max)	0,828 (0,649; 1,100)	1,075 (0,724; 1,442)
CV (%)	14,7	20,6
Geometrisches Mittel	0,832	1,023
8 Std. nach Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,706 (0,100)	0,938 (0,183)
Median (min; max)	0,703 (0,513; 0,830)	0,881 (0,656; 1,317)
CV (%)	15,2	19,3
Geometrisches Mittel	0,699	0,923
24 Std. nach Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,598 (0,105)	0,797 (0,154)
Median (min; max)	0,587 (0,416; 0,812)	0,765 (0,579; 1,059)
CV (%)	17,8	19,9
Geometrisches Mittel	0,590	0,784
48 Std. nach Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,465 (0,069)	0,655 (0,107)
Median (min; max)	0,464 (0,336; 0,590)	0,648 (0,485; 0,836)
CV (%)	15,3	16,5
Geometrisches Mittel	0,460	0,647
96 Std. nach Injektion		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,312 (0,054)	0,456 (0,062)
Median (min; max)	0,318 (0,193; 0,384)	0,439 (0,374; 0,576)
CV (%)	19,9	13,4
Geometrisches Mittel	0,307	0,453
168 Std. nach Injektion		
Patienten, N	8	8
Mittelwert (± SD)	0,170 (0,054)	0,315 (0,058)
Median (min; max)	0,174 (0,099; 0,248)	0,300 (0,245; 0,434)
CV (%)	34,4	17,3
Geometrisches Mittel	0,162	0,310

a: Ein Patient beendete die Studie vor der PK-Bestimmung im Steady State, so dass die Daten von neun Patienten für die Auswertung des Endpunkts zur Verfügung standen.

Abkürzungen: CV: Variationskoeffizient (coefficient of variation); FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013)

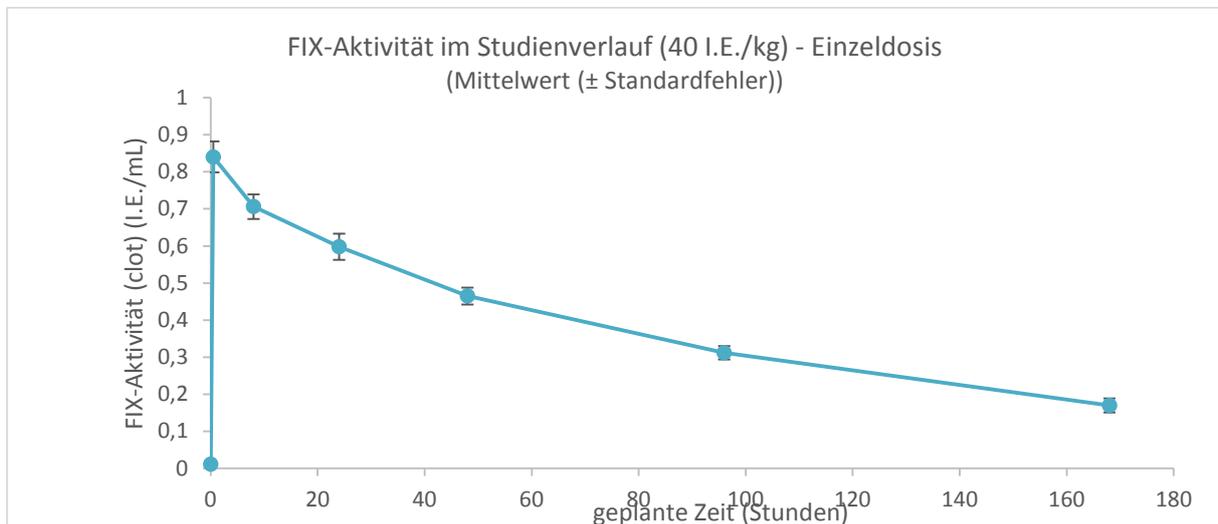


Abbildung 6: Faktor IX-Aktivität im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion – Einzeldosis (Studie NN7999-3747)

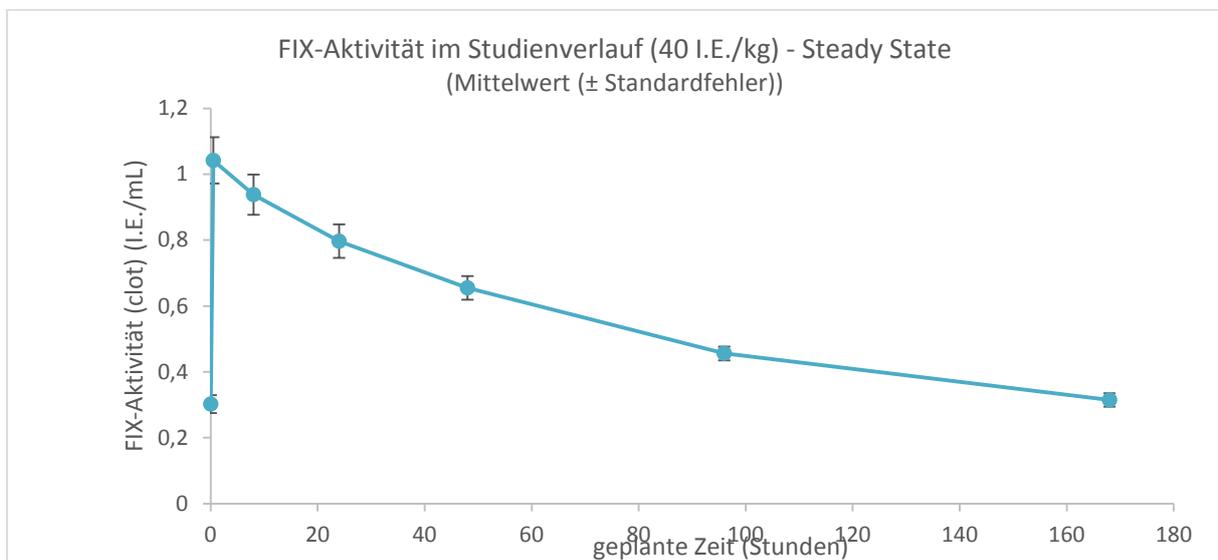


Abbildung 7: Faktor IX-Aktivität im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion – Steady State (Studie NN7999-3747)

Studie NN7999-3747

Der Faktor IX-Aktivitätslevel blieb während der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche bei allen Patienten signifikant über 0,01 I.E./mL, die geschätzten mittleren Faktor IX-Talspiegel betragen 0,273 I.E./mL. Bei den

einzelnen Visiten lagen die Faktor IX-Aktivitätslevel vor bzw. 30 Minuten nach einer Injektion im geometrischen Mittel zwischen 0,011 I.E./mL und 0,319 I.E./mL bzw. 0,741 I.E./mL und 0,996 I.E./mL.

Die Faktor IX-Talspiegel (geometrisches Mittel) 168 Stunden nach Injektion bzw. unmittelbar vor der nächsten Injektion wurden nach Einzeldosis und im Steady State mit 0,162 I.E./mL und 0,310 I.E./mL gemessen.

Abbildung 6 und Abbildung 7 verdeutlichen die sehr langsame Abnahme des Faktor IX-Talspiegels im Zeitverlauf. Nach Einzeldosis von 40 I.E./kg KG wurde erst zwischen 96 und 168 Stunden nach Injektion ein Talspiegel unterhalb des Mittelwerts von 27,3 % aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG der Studie NN7999-3747 (Tabelle 4-46) gemessen, während der Talspiegel im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion oberhalb dieses Wertes lag.

Studie NN7999-3775

Einmal wöchentliche Verabreichungen von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) führten im Studienverlauf über 12 Monate zu Faktor IX-Aktivitätsspiegeln von signifikant über 0,01 I.E./mL. Der geschätzte mittlere Faktor IX-Talspiegel lag bei 0,213 I.E./mL. Nach 24-monatiger Behandlung stabilisierte sich der Faktor IX-Talspiegel im Mittel bei rund 20 %.

Bei den einzelnen Visiten wurden Faktor IX-Aktivitätslevel vor bzw. 30 Minuten nach einer Injektion im geometrischen Mittel zwischen 0,195 I.E./mL und 0,260 I.E./mL bzw. 0,790 I.E./mL und 0,868 I.E./mL gemessen. Für die Patienten, die insgesamt 24 Monate mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche therapiert wurden, lagen die Faktor IX-Aktivitätsspiegel mit Konzentrationen zwischen 0,117 I.E./mL und 0,249 I.E./mL vor einer Injektion sowie zwischen 0,673 I.E./mL und 0,890 I.E./mL 30 Minuten danach in einem vergleichbaren Bereich.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbehandlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a
FIX-Talspiegel, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest				
FIX-Talspiegel, N				
eingeschlossene Werte	112	82	32	34
ausgeschlossene Werte	33	22	12	13
Gemischtes Modell				
Mittelwert (I.E./mL)	0,250	0,305	0,225	0,177
95 % KI	0,230; 0,271	0,276; 0,336	0,163; 0,310	0,130; 0,243
a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG				
Abkürzungen: FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl				
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)				

Die mittleren Faktor IX-Talspiegel lagen bei den prophylaktisch vorbehandelten Patienten sowohl nach 12-monatiger (Studie NN7999-3747) als auch nach 24-monatiger (Studie NN7999-3775) Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche über 20 % und stehen damit in Übereinstimmung mit den Werten der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG beider Studien (Tabelle 4-46).

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747	Studie NN7999-3775
	N = 9	N = 5 ^a
FIX-Talspiegel, I.E./mL – Einstufen-Gerinnungstest		
FIX-Talspiegel, N		
eingeschlossene Werte	65	15
ausgeschlossene Werte	15	5
Gemischtes Modell		
Mittelwert (I.E./mL)	0,267	0,266
95 % KI	0,229; 0,312	0,206; 0,344
p-Wert ^b	< 0,001	< 0,001
a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; b: Der p-Wert bezieht sich auf die Nullhypothese, dass der geschätzte mittlere FIX-Talspiegel unterhalb von 0,01 I.E./mL liegt.		
Abkürzungen: FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl		
Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)		

Bei den Patienten der EU-Population persistierten die mittleren Faktor IX-Talspiegel nach Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) ebenso wie bei den Patienten der Gesamtpopulation (Tabelle 4-46) sowohl über einen Zeitraum von 12 Monaten (Studie NN7999-3747) als auch 24 Monaten (Studie NN7999-3775) bei über 20 %. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Faktor IX-Aktivität - Talspiegel - auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.2.3.3 Vermeidung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der Endpunkt Vermeidung von Blutungsepisoden wird über die Annualisierte Blutungsrate und die behandlungsbedürftigen Blutungen dargestellt.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate (ABR):</u></p> <p>Zur Berechnung der ABR wurden 12 Blutungsepisoden pro Jahr bei Patienten mit Hämophilie B unter Bedarfsbehandlung als konservative Schätzung betrachtet. Für den Hochdosis-Arm in der Prophylaxe (40 I.E./kg KG i.v., qw) wurde eine erwartete Reduktion der ABR von mindestens 60 % zugrunde gelegt, entsprechend einem oberen Konfidenzlimit von 4,8: $([1-0.6] \times 12 = 4,8)$. Bei einer ABR < 4,8 im Hochdosis-Arm wurde ein vergleichbarer konfirmatorischer Test für den Niedrigdosis-Arm (10 I.E./kg KG i.v., qw) durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden individuelle ABR und Poisson-Schätzung. Die Poisson-Schätzung der ABR ist beschrieben mit der Dosis als ein Faktor, der eine Überdispersion ermöglicht, und der Behandlungszeit als konstanter Messabweichung.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm sind der Vollständigkeit halber für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p> <p><u>Behandlungsbedürftige Blutungen:</u></p> <p>Neben Anzahl der Patienten mit Blutungen sowie Anzahl der Blutungen selbst werden Ursache, Lokalisation, Klassifikation und Dauer der Blutungen sowie Zeit seit der letzten Dosis dargestellt.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>

<p>NN7999-3775 Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; I.E.: Internationale Einheiten; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; qw: einmal pro Woche</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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vermeidung von Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erfassung der Blutungsereignisse erfolgte mittels eines elektronischen Patiententagebuchs.

Die Blutungshäufigkeiten wurden in der Studie NN7999-3747 getrennt für die Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die während der Behandlungsphase mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht gestattet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung / Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Annualisierte Blutungsrate (ABR) ^c					
Individuelle ABR – Studienverlauf					
Patienten (N)	29	15	49	22	5
Mittelwert (± SD)	3,53 (7,41)	16,91 (10,92)	1,94 (2,78)	1,31 (1,97)	12,86 (0,29)
Median	1,04	15,58	1,00	0,47	12,83
IQR	0,00; 4,00	9,56; 26,47	0,00; 2,03	0,00; 1,83	12,67; 13,02
min; max	0,00; 37,78 ^d	0,00; 36,37	0,00; 12,73	0,00; 7,57	12,52; 13,26
Poisson-Schätzung	2,51	---	1,84	1,16	---
95 % KI	1,42; 4,43		1,26; 2,70	0,63; 2,14	
p-Wert	0,013		< 0,001	---	
Individuelle ABR - Studienverlauf					
Spontane Blutungen					
Blutungen (N)	34	102	34	10	68
Poisson-Schätzung	1,22	k.A.	0,71	0,45	k.A.
95 % KI	0,48; 3,10		0,38; 1,33	0,14; 1,40	
Median	0,00	11,12	0,00	0,00	11,96
Traumatische Blutungen					
Blutungen (N)	36	41	48	12	5
Poisson-Schätzung	1,29	k.A.	1,01	0,54	k.A.
95 % KI	0,76; 2,19		0,64; 1,57	0,29; 0,98	
Median	0,00	1,73	0,00	0,00	0,74

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Behandlungsbedürftige Blutungen					
Patienten mit Blutungen, N (%)	16 (55,2)	14 (93,3)	31 (59,6)	11 (50,0)	5 (100,0)
Blutungen (N)	70	143	98	26	73
Ursache, N (%)					
Blutungen	70 (100,0)	143 (100,0)	98 (100,0)	26 (100,0)	73 (100,0)
spontan	34 (48,6)	102 (71,3)	36 (36,7)	10 (38,5)	68 (93,2)
traumatisch	36 (51,4)	41 (28,7)	56 (57,1)	12 (46,2)	5 (6,8)
nach kleiner Operation	---	---	2 (2,0)	1 (3,8)	---
nach großer Operation	---	---	---	3 (11,5)	---
andere	---	---	4 (4,1)	---	---
Lokalisation, N (%)					
Blutungen	69 (100,0)	140 (100,0)	89 (100,0)	20 (100,0)	71 (100,0)
Gelenk	54 (78,3)	107 (76,4)	72 (80,9)	14 (70,0)	58 (81,7)
Muskel	7 (10,1)	24 (17,1)	8 (9,0)	1 (5,0)	9 (12,7)
muskulär	1 (1,4)	---	---	1 (5,0)	---
subkutan	1 (1,4)	---	---	---	---
Haut oder Weichgewebe	2 (2,9)	2 (1,4)	3 (3,4)	1 (5,0)	---
urogenital	---	2 (1,4)	---	---	2 (2,8)
Mund/Zahnfleisch/Nase	2 (2,9)	3 (2,1)	2 (2,2)	2 (10,0)	2 (2,8)
aus anderer Lokalisation	1 (1,4)	1 (0,7)	---	1 (5,0)	---
andere	1 (1,4)	1 (0,7)	4 (4,5)	---	---
Klassifikation, N (%)					
Blutungen	70 (100,0)	143 (100,0)	98 (100,0)	26 (100,0)	73 (100,0)
leicht/mäßig	70 (100,0)	143 (100,0)	98 (100,0)	26 (100,0)	73 (100,0)
schwer	---	---	---	---	---
Dauer (Std.) ^e					
Blutungen (N)	61	133	79	18	69
Mittelwert (± SD)	36,8 (35,6)	38,3 (49,5)	37,8 (70,2)	66,6 (135,2)	22,1 (16,8)
Median	25,5	20,2	18,5	28,8	18,0
min; max	0; 179	1; 320	0; 589 ^f	1; 589 ^f	2; 75
Zeit seit letzter Dosis, N (%) ^e					
Blutungen	66 (100,0)	134 (100,0)	86 (100,0)	21 (100,0)	65 (100,0)
≤ 4 Tage	32 (48,5)	10 (7,5)	39 (45,3)	9 (42,9)	1 (1,5)
> 4 Tage	34 (51,5)	124 (92,5)	47 (54,7)	12 (57,1)	64 (98,5)
<p>a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Ausschließlich Patienten mit mindestens drei Monaten Behandlung im Arm (Studie NN7999-3775); d: auf 12 Monate hochgerechneter Wert eines Patienten mit weniger als einem Monat Behandlungsdauer in der Studie und drei Blutungen in diesem Zeitraum; e: Nur diejenigen Blutungen berücksichtigt, für die Beginn und Ende dokumentiert waren; f: Vermutlich fehlerhafte Angabe der Blutungsdauer bei einem Patienten</p> <p>Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; I.E.: Internationale Einheiten; IQR: Interquartilsabstand (inter-quartile range); k.A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>					

Studie NN7999-3747

Der Median der individuellen ABR nach 12 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche lag bei 1,04, der geschätzte Mittelwert bei 2,51. Die mediane ABR ergab sowohl für spontane als auch für traumatische Blutungen einen Wert von 0,00. Eine einmal wöchentliche Injektion von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Blutungsrate gegenüber der jährlichen Blutungsrate zu Baseline.

Bei 13 der 29 Patienten (44,8 %) traten im 12-monatigen Studienverlauf keine Blutungen auf. Sechzehn Patienten (55,2 %) berichteten insgesamt 70 behandlungsbedürftige Blutungen, mit etwa gleichem Anteil spontanen (48,6 %) oder traumatischen (51,4 %) Ursprungs. Die Intensität aller Blutungen wurde als leicht bis mäßig klassifiziert. Die meisten Blutungen (78,3 %) traten als Gelenkblutungen auf.

Studie NN7999-3775

Zum Ende der 12-monatigen Studie lag die individuelle ABR unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche im Median bei 1,00 und im geschätzten Mittel bei 1,84. Sowohl der Median als auch der geschätzte Mittelwert der ABR verbesserten sich über einen Behandlungszeitraum von 24 Monaten auf 0,47 bzw. 1,16. Die mediane ABR in Abhängigkeit vom Blutungsursprung betrug für spontane und traumatische Blutungen nach 12 und 24 Monaten konstant 0,00.

Über die gesamte Behandlungsdauer von 24 Monaten zeigte sich unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) mit 26 Blutungen bei 11 Patienten gegenüber 70 Blutungen bei 16 Patienten nach 12-monatiger Behandlungsdauer (Studie NN7999-3747) ein deutlicher Rückgang therapiebedürftiger Blutungen. Bei den Blutungen handelte es sich überwiegend um traumatische Gelenkblutungen. Der Schweregrad wurde ausschließlich als leicht bis mäßig beurteilt.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbehandlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a
Annualisierte Blutungsrate (ABR)				
Individuelle ABR – Baseline ^b				
Patienten (N)	17	12	11	11
Mittelwert (± SD)	7,85 (10,96)	21,58 (15,75)	6,00 (6,65)	19,27 (15,13)
Median	4,00	12,50	4,00	12,00
IQR	1,00; 9,00	12,00; 35,50	1,00; 14,00	12,00; 24,00
min; max	0,00; 44,40	8,00; 57,00	0,00; 18,00	8,00; 57,00
Individuelle ABR – Studienverlauf				
Patienten (N)	17	12	11	11
Mittelwert (± SD)	5,13 (9,36)	1,25 (1,60)	1,45 (2,28)	1,16 (1,71)
Median	1,93	0,52	1,00	0,00
IQR	0,00; 5,16	0,00; 2,01	0,00; 1,83	0,00; 1,89
min; max	0,00; 37,78 ^c	0,00; 5,00	0,00; 7,57	0,00; 5,31
Individuelle ABR – Studienverlauf vs. Baseline				
Patienten (N)	17	12	11	11
Mittelwert (± SD)	-2,72 (6,08)	-20,33 (15,95)	-4,55 (6,89)	-18,11 (15,69)
Median	-1,00	-12,50	-1,00	-12,00
IQR	-5,48; 0,16	-34,00; -9,49	-10,71; 0,00	-24,00; -9,05
min; max	-18,00; 7,11	-57,00; -7,00	-18,00; 3,57	-57,00; -6,11
Poisson-Schätzung	3,33	1,32	1,18	1,14
95 % KI	1,71; 6,49	0,50; 3,50	0,48; 2,93	0,48; 2,70
p-Wert	0,141	0,005	---	---
Behandlungsbedürftige Blutungen				
Patienten mit Blutungen, N (%)	10 (58,8)	6 (50,0)	6 (54,5)	5 (45,5)
Blutungen (N)	55	15	13	13
Ursache, N (%)				
Blutungen	55 (100,0)	15 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)
spontan	26 (47,3)	8 (53,3)	4 (30,8)	6 (46,2)
traumatisch	29 (52,7)	7 (46,7)	7 (53,8)	5 (38,5)
nach kleiner Operation	---	---	---	1 (7,7)
andere	---	---	2 (15,4)	1 (7,7)

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbehandlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a
Lokalisation, N (%)				
Blutungen	54 (100,0)	15 (100,0)	9 (100,0)	11 (100,0)
Gelenk	43 (79,6)	11 (73,3)	5 (55,6)	9 (81,8)
Muskel	6 (11,1)	1 (6,7)	1 (11,1)	---
muskulär	1 (1,9)	---	1 (11,1)	---
subkutan	1 (1,9)	---	---	---
Haut oder Weichgewebe	1 (1,9)	1 (6,7)	1 (11,1)	---
Mund/Zahnfleisch/Nase	---	2 (13,3)	---	2 (18,2)
aus anderer Lokalisation	1 (1,9)	---	1 (11,1)	---
andere	1 (1,9)	---	---	---
Klassifikation, N (%)				
Blutungen	55 (100,0)	15 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)
leicht/mäßig	55 (100,0)	15 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)
schwer	---	---	---	---
Dauer (Std.) ^d				
Blutungen (N)	46	15	8	10
Mittelwert (± SD)	41,2 (38,8)	23,2 (18,6)	102,7 (200,1)	37,8 (35,9)
Median	31,2	16,9	27,5	28,8
min; max	0; 179	5; 60	1; 589	10; 131
Zeit seit letzter Dosis, N (%) ^d				
Blutungen	51 (100,0)	15 (100,0)	10 (100,0)	11
≤ 4 Tage	26 (51,0)	6 (40,0)	5 (50,0)	4 (36,4)
> 4 Tage	25 (49,0)	9 (60,0)	5 (50,0)	7 (63,6)
<p>a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; b: ABR innerhalb der letzten 12 Monate vor Beginn der Studie NN7999-3747; c: Auf 12 Monate hochgerechneter Wert eines Patienten mit weniger als einem Monat Behandlungsdauer in der Studie und drei Blutungen in diesem Zeitraum; d: Nur diejenigen Blutungen berücksichtigt, für die Beginn und Ende dokumentiert waren</p> <p>Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; I.E.: Internationale Einheiten; IQR: Interquartilsabstand (inter-quartile range); KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f)</p>				

Der Median der individuellen ABR lag bei den Patienten mit Prophylaxe in der Vorbehandlung während der letzten 12 Monate vor Studienbeginn bei 4,00 und ging nach 12 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3747) auf 1,93 zurück. Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung (Studie NN7999-3775) betrug die individuelle ABR 1,00. Die geschätzte mittlere Rate verbesserte sich von 3,33 nach 12 Monaten auf 1,18 nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Die Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen verbesserte sich nach 24-monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche deutlich mit einem Rückgang auf 13 bei sechs Patienten (Studie NN7999-3775) von 55 bei 10 Patienten nach 12-monatiger Therapie (Studie NN7999-3747). Hinsichtlich Ursache, Lokalisation und Schweregrad der Blutungen zeigten sich zwischen kürzerer und längerer Behandlungsdauer keine nennenswerten Unterschiede.

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Vermeidung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 9	Studie NN7999-3775 N = 5 ^a
Annualisierte Blutungsrate (ABR)		
Individuelle ABR – Baseline ^b		
Patienten (N)	9	5
Mittelwert (± SD)	5,22 (3,46)	5,40 (3,36)
Median	5,00	5,00
IQR	2,00; 8,00	4,00; 7,00
min; max	1,00; 10,00	1,00; 10,00
Individuelle ABR – Studienverlauf		
Patienten (N)	9	5
Mittelwert (± SD)	3,76 (4,98)	1,96 (3,18)
Median	1,04	1,06
IQR	0,00; 5,16	0,00; 1,18
min; max	0,00; 15,11	0,00; 7,57
Individuelle ABR – Studienverlauf vs. Baseline		
Patienten (N)	9	5
Mittelwert (± SD)	-1,46 (4,77)	-3,44 (5,10)
Median	-1,00	-3,94
IQR	-2,00; 0,16	-5,82; -1,00
min; max	-8,96; 7,11	-10,00; 3,57
Poisson-Schätzung	3,93	1,36
95 % KI	1,67; 9,22	0,28; 6,49
p-Wert	---	---
Behandlungsbedürftige Blutungen		
Patienten mit Blutungen, N (%)	6 (66,7)	3 (60,0)
Blutungen (N)	36	7
Ursache, N (%)		
Blutungen	36 (100,0)	7 (100,0)
spontan	14 (38,9)	3 (42,9)
traumatisch	22 (61,1)	4 (57,1)

	Studie NN7999-3747 N = 9	Studie NN7999-3775 N = 5 ^a
Lokalisation, N (%)		
Blutungen	35 (100,0)	5 (100,0)
Gelenk	27 (77,1)	1 (20,0)
Muskel	5 (14,3)	1 (20,0)
muskulär	---	1 (20,0)
subkutan	1 (2,9)	---
Haut oder Weichgewebe	---	1 (20,0)
aus anderer Lokalisation	1 (2,9)	1 (20,0)
andere	1 (2,9)	---
Klassifikation, N (%)		
Blutungen	36 (100,0)	7 (100,0)
leicht/mäßig	36 (100,0)	7 (100,0)
schwer	---	---
Dauer (Std.) ^c		
Blutungen (N)	32	4
Mittelwert (± SD)	44,7 (40,4)	19,8 (29,3)
Median	33,8	7,5
min; max	6; 179	1; 63
Zeit seit letzter Dosis, N (%) ^c		
Blutungen	35 (100,0)	4 (100,0)
≤ 4 Tage	19 (54,3)	1 (25,0)
> 4 Tage	16 (45,7)	3 (75,0)
<p>a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; b: ABR innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn (Studie NN7999-3747) bzw. vor Beginn der ersten Studie (Studie NN7999-3775); c: Nur diejenigen Blutungen berücksichtigt, für die Beginn und Ende dokumentiert waren</p> <p>Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; I.E.: Internationale Einheiten; IQR: Interquartilsabstand (inter-quartile range); KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)</p>		

Für die Patienten der EU-Population wurden in den beiden Studien mit 1,04 bzw. 1,06 mediane individuelle ABR gemessen, die denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG mit 1,04 und 1,00 vergleichbar waren (Tabelle 4-52).

Die für die Patienten der EU-Population erfassten behandlungsbedürftigen Blutungen waren in beiden Studien, wie bei der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (Tabelle 4-52), überwiegend traumatischen Ursprungs, ausschließlich leichten bis mäßigen Schweregrads und traten hauptsächlich als Gelenkblutungen auf. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Vermeidung von Blutungsepisoden auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

4.3.2.3.3.4 Behandlung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Behandlung von Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der Endpunkt Behandlung von Blutungsepisoden wird über das Ansprechen, die Anzahl der notwendigen Injektionen und die notwendige Injektionsdosis bei Blutungsepisoden dargestellt.</p> <p><u>Ansprechen bei Blutungsepisoden:</u></p> <p>Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung von Blutungsereignissen wurde über eine Vierpunktskala (ausgezeichnet, gut, mäßig, schlecht) vom Patienten beurteilt und in einem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Beurteilt wurde der hämostatische Effekt vom Zeitpunkt der Behandlung bis acht Stunden danach auf Schmerzlinderung, Schwellung und Bewegung. Wertungen von ausgezeichnet und gut wurden als Erfolg und Wertungen von mäßig und schlecht als Misserfolg der Behandlung interpretiert. Als Ziel galt eine Erfolgsrate von 80 %. Aufgrund der Schwankungsbreite wurde ein Ansatz der Nicht-Unterlegenheit gegenüber 80 % gewählt und ein unteres 95 %-Konfidenzlimit von > 65 % als Erfolg betrachtet.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm sind der Vollständigkeit halber für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p> <p><u>Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode:</u></p> <p>Zur Darstellung der Anzahl notwendiger Injektionen wird zwischen einer, zwei sowie drei oder mehr Injektionen differenziert. Außerdem werden Mittelwert (SD) sowie Median (min; max) abgebildet.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p> <p><u>Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode:</u></p> <p>Leichte bis mittelschwere Blutungsepisoden waren mit einer Einzeldosis von 40 I.E./kg KG zu therapieren, schwere Blutungsepisoden mit einer Einzeldosis von 80 I.E./kg KG. Bei unzureichendem Erfolg einer Einzeldosis von 40 I.E./kg KG konnte eine zweite Injektion mit derselben Dosis erfolgen. Sofern ein Prüfarzt eine leichte / mittelschwere Blutungsepisode in eine schwere umstufte, wurden zwei verabreichte Injektionen von 40 I.E./kg KG als eine Injektion von 80 I.E./kg KG betrachtet.</p> <p>Dargestellt wird die Injektionsdosis über den Zeitraum von Beginn bis Ende der Blutungsepisode.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten der beiden Prophylaxe-Arme und des Bedarfsbehandlungsarms einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm sind der Vollständigkeit halber für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>

<p>NN7999-3775 Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben. Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung (standard deviation)</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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlung von Blutungsepisoden in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ansprechen auf die Behandlung von Blutungsepisoden auf Basis von Anzahl und Dosis der notwendigen Injektionen wurde über eine Vierpunktskala erfasst. Dabei wurden die einzelnen Kriterien wie folgt definiert:

- ausgezeichnet: unmittelbare Schmerzlinderung und / oder eindeutige Verbesserung objektiver Blutungszeichen innerhalb von acht Stunden nach einer Einzelinjektion
- gut: spürbare Schmerzlinderung und / oder Verbesserung von Blutungszeichen innerhalb von acht Stunden nach einer Einzelinjektion
- mäßig: vermuteter oder geringfügiger positiver Effekt innerhalb von acht Stunden nach der ersten Injektion, allerdings Bedarf von mehr als einer Injektion in diesem Zeitraum
- schlecht: keine Verbesserung oder eine Verschlimmerung der Symptome innerhalb von acht Stunden nach zwei Injektionen

Die Behandlung von Blutungsepisoden wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, das alle Patienten berücksichtigte, die während der Behandlungsphase mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Behandlung von Blutungsepisoden ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studien NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Der Endpunkt Behandlung von Blutungsepisoden wird als supportiver Endpunkt verstanden. Daher sind die Ergebnisse nachfolgend ausschließlich für die Gesamtpopulation der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Behandlung von Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Bedarfsbe- handlung N = 5
Ansprechen bei Blutungsepisoden				
Hämostatischer Effekt, N (%)				
Patienten mit Blutungen	16 (55,2)	14 (93,3)	31 (59,6)	5 (100,0)
Blutungen ausgezeichnet	70 (100,0)	143 (100,0)	98 (100,0)	73 (100,0)
gut	35 (50,0)	43 (30,1)	37 (37,8)	5 (6,8)
mäßig	32 (45,7)	92 (64,3)	54 (55,1)	63 (86,3)
schlecht	2 (2,9)	7 (4,9)	4 (4,1)	4 (5,5)
keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)
keine Angabe	1 (1,4)	1 (0,7)	2 (2,0)	0 (0,0)
Erfolg/Misserfolg, N (%) ^b				
Blutungen	69 (100,0)	142 (100,0)	96 (100,0)	73 (100,0)
Erfolg	67 (97,1)	135 (95,1)	91 (94,8)	68 (93,2)
Misserfolg	2 (2,9)	7 (4,9)	5 (5,2)	5 (6,8)
Erfolgsrate				
Rate (%)	97,1	95,1	---	---
95 % KI	90,0; 99,2	87,0; 98,2		
p-Wert	< 0,001	< 0,001		

Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode				
Blutungen, N (%)	70 (100,0)	143 (100,0)	98 (100,0)	73 (100,0)
Injektionen (N)				
Mittelwert (\pm SD)	1,0 (0,2)	1,2 (0,7)	1,2 (0,6)	1,1 (0,2)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0
min; max	1; 3	1; 6	1; 4	1; 2
erfolgreich behandelte Blutungen, N (%) ^c	67 (100,0)	135 (100,0)	91 (100,0)	68 (100,0)
Injektionen, N (%)				
1 Injektion	66 (98,5)	118 (87,4)	80 (87,9)	67 (98,5)
2 Injektionen	---	16 (11,9)	8 (8,8)	1 (1,5)
3 Injektionen	1 (1,5)	---	2 (2,2)	---
4 Injektionen	---	1 (0,7)	1 (1,1)	---
Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode				
Dosis, Beginn bis Ende Blutung (I.E./kg/Blutung)				
Blutungen (N)	70	143	98	73
Mittelwert (\pm SD)	46,2 (19,0)	54,7 (32,4)	53,7 (29,3)	44,3 (9,3)
Median	42,3	41,9	42,3	42,3
min; max	20; 188	37; 242	21; 167	37; 84
a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Ohne fehlende Angaben; c: Erfolgreich behandelte Blutung: hämostatischer Effekt ausgezeichnet oder gut Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)				

Studie NN7999-3747

Der hämostatische Effekt von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche nach 12-monatiger Behandlung statistisch hochsignifikant. Der Behandlungserfolg wurde mit 50,0 % als ausgezeichnet und mit 45,7 % als gut bewertet. Damit lag die Erfolgsrate bei 97,1 %. Die Blutungen konnten zu 98,5 % mit einer Injektion und einer Injektionsdosis im Median von 42,3 I.E./kg pro Blutung gestillt werden.

Studie NN7999-3775

Insgesamt konnten 94,8 % der Blutungen erfolgreich therapiert werden, davon 87,9 % mit einer Injektion und einer Injektionsdosis bis Blutungsende im Median von 42,3 I.E./kg pro Blutung.

Hinsichtlich der Behandlung von Blutungsepisoden zeigte sich zum Ende der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche ein ähnliches Ergebnis wie für die Vorläuferstudie NN7999-3747. Insgesamt konnten 94,8 % der Blutungen erfolgreich therapiert werden, davon 87,9 % mit einer Injektion. Die erforderliche Injektionsdosis bis Blutungsende lag im Median ebenfalls bei 42,3 I.E./kg pro Blutung.

4.3.2.3.3.5 Pharmakokinetik – 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 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Die Bestimmungen der Pharmakokinetik (PK) erfolgten zu Visite 2 (Einzeldosis) und einmal zwischen den Visiten 5 – 9 (Steady State) ausschließlich bei Patienten in den beiden Prophylaxe-Armen. Folgende PK-Parameter werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederfindungsrate (incremental recovery) ([I.E./mL] / [I.E./kg]): FIX-Aktivität 30 Minuten nach der Injektion • FIX-Talspiegel (I.E./mL): niedrigste FIX-Aktivität nach Einzeldosis und im Steady State, 168 Stunden nach der Injektion (unmittelbar vor der nächsten Injektion) • AUC bis zur letzten gemessenen Plasmakonzentration (I.E.*h/mL) • Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Stunden) • Clearance (CL) (mL/h/kg) <p>Siebzehn Patienten nahmen an den PK-Untersuchungen teil, 10 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und sieben in Prophylaxe-Arm 10 I.E./kg KG, und wurden in die statistische Analyse einbezogen (FAS). Patienten, die zuvor an der Phase-1-Studie NN7999-3639 teilgenommen hatten, konnten die PK-Bestimmung zu Visite 2 auslassen. Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen.</p>
NN7999-3775	Keine Erhebung dieses Endpunkts.
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); CL: clearance; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; Min.: Minuten; PK: Pharmakokinetik; t: Zeit	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, keine Erhebung des Endpunkts im nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts Pharmakokinetik erfolgte durch ein Zentrallabor.

Die Pharmakokinetik wurde in der Studie NN7999-3747 ausschließlich für die beiden Prophylaxe-Arme erhoben. Die Analyse basierte auf denjenigen Patienten aus dem FAS (mindestens eine Injektion des Prüfpräparates im Studienverlauf), für die Daten der Pharmakokinetik vorlagen. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Pharmakokinetik ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Pharmakokinetik für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) der Studie NN7999-3747 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die Studie eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Pharmakokinetik - Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

Studie NN7999-3747		
	Prophylaxe (40 I.E./kg KG)	
	N = 10^a	
	Einzeldosis	Steady State
Wiederfindungsrate ([I.E./mL]/[I.E./kg])		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)
Median (min; max)	0,02 (0,02; 0,03)	0,02 (0,01; 0,02)
CV (%)	14,5	21,1
Geometrisches Mittel	0,02	0,02
Talspiegel (I.E./mL)		
Patienten, N	8 ^b	8 ^b
Mittelwert (± SD)	0,17 (0,05)	0,31 (0,06)
Median (min; max)	0,17 (0,10; 0,25)	0,30 (0,25; 0,43)
CV (%)	34,4	17,3
Geometrisches Mittel	0,16	0,31
AUC (I.E.*h/mL)^c		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	88,66 (18,01)	93,19 (15,28)
Median (min; max)	92,77 (54,30; 118,4)	91,38 (71,00; 123,3)
CV (%)	22,3	16,3
Geometrisches Mittel	86,89	92,10
Halbwertszeit (t_{1/2}) (Std.)^d		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	86,78 (17,40)	111,5 (12,98)
Median (min; max)	84,30 (55,84; 108,6)	111,8 (90,96; 131,8)
CV (%)	21,8	11,8
Geometrisches Mittel	85,09	110,0
Clearance (mL/h/kg)		
Patienten, N	9	9
Mittelwert (± SD)	0,44 (0,10)	0,42 (0,05)
Median (min; max)	0,41 (0,32; 0,66)	0,39 (0,38; 0,51)
CV (%)	20,4	12,3
Geometrisches Mittel	0,43	0,42
<p>a: Ein Patient beendete die Studie vor der PK-Bestimmung im Steady State, so dass die Daten von neun Patienten für die Auswertung des Endpunkts zur Verfügung standen; b: Daten von acht Patienten verfügbar; c: AUC (0-inf) für Einzeldosis, AUC (0-168) für Steady State; d: Über die Zeitpunkte von 48 bis 168 Stunden geschätzt</p> <p>Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); CV: Variationskoeffizient (coefficient of variation); I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk A/S 2013)</p>		

Studie NN7999-3747

Zum Ende der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche lag der Faktor IX-Talspiegel (geometrisches Mittel) 168 Stunden nach Injektion bzw. unmittelbar vor der nächsten Injektion im Steady State mit 0,31 I.E./mL etwa

doppelt so hoch wie nach Einzeldosis mit 0,16 I.E./mL. Für AUC und Halbwertszeit wurden im Steady State gegenüber Einzeldosis um etwa 6 % bzw. 23 % höhere Werte gemessen, während Wiederfindungsrate mit je 0,02 [I.E./mL]/[I.E./kg] und Clearance mit 0,43 mL/h/kg bzw. 0,42 mL/h/kg zwischen Einzeldosis und Steady State im geometrischen Mittel vergleichbare Ergebnisse zeigten.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Pharmakokinetik, Einzeldosis und Steady State, für die Patienten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG der Studie NN7999-3747, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

Studie NN7999-3747				
	Einzeldosis		Steady State	
	Prophylaxe N = 8 ^a	Bedarfsbehandlung N = 2	Prophylaxe N = 8 ^a	Bedarfsbehandlung N = 2
Wiederfindungsrate ([I.E./mL]/[I.E./kg]) Patienten, N	7	2	7	2
Mittelwert (± SD)	0,02 (0,00)	0,03 (0,00)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)
Median (min; max)	0,02 (0,02; 0,02)	0,03 (0,02; 0,03)	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,02; 0,02)
CV (%)	12,1	15,4	23,7	12,8
Geometrisches Mittel	0,02	0,03	0,02	0,02
Talspiegel (I.E./mL) Patienten, N	6 ^b	2	6 ^b	2
Mittelwert (± SD)	0,15 (0,05)	0,23 (0,03)	0,29 (0,04)	0,38 (0,08)
Median (min; max)	0,14 (0,10; 0,22)	0,23 (0,21; 0,25)	0,29 (0,25; 0,35)	0,38 (0,32; 0,43)
CV (%)	30,9	11,5	11,9	21,6
Geometrisches Mittel	0,14	0,23	0,29	0,37
AUC (I.E.*h/mL) ^c Patienten, N	7	2	7	2
Mittelwert (± SD)	82,97 (15,17)	108,6 (13,84)	89,06 (11,85)	107,6 (22,11)
Median (min; max)	81,02 (54,30; 101,1)	108,6 (98,80; 118,4)	90,48 (71,00; 103,8)	107,6 (91,98; 123,3)
CV (%)	20,5	12,8	13,8	20,9
Geometrisches Mittel	81,62	108,1	88,36	106,5
Halbwertszeit (t _{1/2}) (Std.) ^d Patienten, N	7	2	7	2
Mittelwert (± SD)	82,41 (17,19)	102,1 (6,90)	106,8 (10,12)	128,1 (5,23)
Median (min; max)	83,04 (55,84; 108,6)	102,1 (97,19; 107,0)	105,5 (90,96; 120,1)	128,1 (124,4; 131,8)
CV (%)	22,0	6,8	9,6	4,1
Geometrisches Mittel	80,81	102,0	106,4	128,0

Studie NN7999-3747				
	Einzeldosis		Steady State	
	Prophylaxe N = 8 ^a	Bedarfsbehandlung N = 2	Prophylaxe N = 8 ^a	Bedarfsbehandlung N = 2
Clearance (mL/h/kg)				
Patienten, N	7	2	7	2
Mittelwert (± SD)	0,46 (0,09)	0,34 (0,03)	0,43 (0,06)	0,39 (0,02)
Median (min; max)	0,44 (0,38; 0,66)	0,34 (0,32; 0,36)	0,39 (0,38; 0,51)	0,39 (0,38; 0,41)
CV (%)	18,1	7,4	13,4	6,2
Geometrisches Mittel	0,46	0,34	0,42	0,39
<p>a: Ein Patient beendete die Studie vor der PK-Bestimmung im Steady State, so dass die Daten von sieben Patienten für die Auswertung des Endpunkts zur Verfügung standen; b: Daten von sechs Patienten verfügbar; c: AUC (0-inf) für Einzeldosis, AUC (0-168) für Steady State; d: über die Zeitpunkte von 48 bis 168 Stunden geschätzt</p> <p>Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); CV: Variationskoeffizient (coefficient of variation); I.E.: Internationale Einheiten; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation); t: Zeit</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e; Novo Nordisk A/S 2013)</p>				

Die geometrischen Mittelwerte des Faktor IX-Talspiegels stiegen bei den prophylaktisch vorbehandelten Patienten nach Einzeldosis von 0,14 I.E./mL zu Steady State auf 0,29 I.E./mL an. Ein ähnliches Verhalten zeigten AUC mit Werten von 81,62 I.E.*h/mL nach Einzeldosis bzw. 88,36 I.E.*h/mL im Steady State und Halbwertszeit mit 80,81 Stunden bzw. 106,4 Stunden (jeweils geometrisches Mittel). Während die Faktor IX-Talspiegel denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG mit 0,16 I.E./mL (Einzeldosis) bzw. 0,31 I.E./mL (Steady State) vergleichbar waren, fielen die Werte für AUC und Halbwertszeit geringfügig niedriger aus als für die Gesamtpopulation mit 86,89 I.E./mL bzw. 92,10 I.E./mL (AUC) und 85,09 Stunden bzw. 110,0 Stunden (Halbwertszeit). Wiederfindungsrate und Clearance lagen dagegen im geometrischen Mittel nach Einzeldosis und im Steady State bei den prophylaktisch vorbehandelten Patienten und der Gesamtpopulation in einem vergleichbaren Bereich (Tabelle 4-60). Insgesamt spiegeln die für die Patienten mit Prophylaxe in der Vorbehandlung gemessenen PK-Parameter sowohl nach Einzeldosis als auch im Steady State die der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG wider.

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Pharmakokinetik, Einzeldosis und Steady State auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG der Studie NN7999-3747 dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

Studie NN7999-3747		
	Einzeldosis N = 6	Steady State N = 6
Wiederfindungsrate ([I.E./mL/I.E./kg]) Patienten, N	6	6
Mittelwert (\pm SD)	0,02 (0,00)	0,02 (0,00)
Median (min; max)	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)
CV (%)	12,5	23,1
Geometrisches Mittel	0,02	0,02
Talspiegel (I.E./mL) Patienten, N	6	5
Mittelwert (\pm SD)	0,15 (0,05)	0,30 (0,04)
Median (min; max)	0,14 (0,10; 0,22)	0,30 (0,25; 0,35)
CV (%)	30,9	13,2
Geometrisches Mittel	0,14	0,29
AUC (I.E.*h/mL) ^a Patienten, N	6	6
Mittelwert (\pm SD)	81,34 (15,93)	87,02 (11,56)
Median (min; max)	80,49 (54,30; 101,1)	89,38 (71,00; 103,8)
CV (%)	21,6	13,5
Geometrisches Mittel	79,90	86,37
Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Std.) ^b Patienten, N	6	6
Mittelwert (\pm SD)	80,15 (17,66)	109,4 (8,04)
Median (min; max)	81,76 (55,84; 108,6)	108,6 (100,4; 120,1)
CV (%)	22,6	7,3
Geometrisches Mittel	78,53	109,2
Clearance (mL/h/kg) Patienten, N	6	6
Mittelwert (\pm SD)	0,47 (0,10)	0,43 (0,06)
Median (min; max)	0,44 (0,38; 0,66)	0,41 (0,38; 0,51)
CV (%)	19,2	13,9
Geometrisches Mittel	0,46	0,43
a: AUC (0-inf) für Einzeldosis, AUC (0-168) für Steady State; b: Über die Zeitpunkte von 48 bis 168 Stunden geschätzt		
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); CV: Variationskoeffizient (coefficient of variation); I.E.: Internationale Einheiten; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation); t: Zeit		
Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)		

Die für die EU-Population gemessenen Faktor IX-Talspiegel mit geometrischen Mittelwerten von 0,14 I.E./mL nach Einzeldosis und 0,29 I.E./mL im Steady State waren mit den entsprechenden Werten der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG vergleichbar. AUC und Halbwertszeit fielen für die EU-Population im Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG bei Einzeldosis um 6,99 I.E.*h/mL bzw. 6,56 Stunden und im Steady State um 5,73 I.E.*h/mL bzw. 0,8 Stunden (jeweils geometrisches Mittel) gegenüber den Werten für die Gesamtpopulation geringfügig niedriger aus.

Für Wiederfindungsrate und Clearance wurden dagegen vergleichbare Werte nicht nur zwischen Einzeldosis und Steady State, sondern auch zwischen den beiden Populationen gemessen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Pharmakokinetik auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.2.3.3.6 EQ-5D – Utility Index – 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 4-63: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D – Utility Index – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der EQ-5D wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt.</p> <p>Die fünf Dimensionen sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit <p>Für jede Dimension lautet die mögliche Antwort „keine Probleme“, „einige / moderate Probleme“ oder „extreme Probleme“.</p> <p>Der Utility Index des EQ-5D bildet den Gesundheitszustand des Patienten über eine Maßzahl bis 1 (bestmöglich) ab. Ein negativer Wert ist möglich. Der Utility Index wird als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Eine positive Veränderung ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; QoL: Lebensqualität (quality of life)</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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D - Utility Index in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes, valides Instrument in der nicht-krankheitsspezifischen Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten und / oder seine Erziehungsberechtigten.

Der EQ-5D – Utility Index wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Die Rücklaufquote lag für den EQ-5D – Utility Index für Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775, die mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche behandelt wurden, bei über 70 % und wird somit als ausreichend hoch angesehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D – Utility Index ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – Utility Index für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung / Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D - Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Visite 1 – Screening ^c					
Anzahl (N)	26	15	43	20	5
Mittelwert (± SD)	0,80 (0,2)	0,85 (0,1)	0,82 (0,3)	0,89 (0,2)	0,85 (0,2)
Median	0,80	0,85	0,85	1,00	0,85
min; max	0,06; 1,00	0,62; 1,00	-0,18; 1,00	0,16; 1,00	0,62; 1,00
Visite 4	---	---			
Anzahl (N)			26	14	4
Mittelwert (± SD)			0,89 (0,1)	0,90 (0,1)	0,89 (0,1)
Median			1,00	1,00	0,93
min; max			0,66; 1,00	0,69; 1,00	0,69; 1,00
Änderung (± SD) ^{d,e}			0,04 (0,2)	0,02 (0,2)	0,02 (0,2)
Studienende					
Anzahl (N)	25	13	42	20	4
Mittelwert (± SD)	0,87 (0,2)	0,92 (0,1)	0,83 (0,2)	0,86 (0,2)	0,78 (0,1)
Median	0,85	1,00	0,85	1,00	0,76
min; max	0,16; 1,00	0,73; 1,00	0,19; 1,00	0,20; 1,00	0,73; 0,85
Änderung (± SD) ^{d,e}	0,03 (0,2)	0,09 (0,1)	0,02 (0,2)	-0,03 (0,1)	-0,09 (0,1)
<p>a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: Positive Änderung = Verbesserung; e: Änderung innerhalb eines Behandlungsarms nur für Patienten ohne Behandlungswechsel im Studienverlauf berechnet (Studie NN7999-3775)</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>					

Studie NN7999-3747

Der Utility Index des generischen Fragebogens der gesundheitspezifischen Lebensqualität EQ-5D verbesserte sich nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Median von 0,80 zu Baseline auf einen hohen Endwert von 0,85.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verbesserung um 0,03 Punkte auf.

Studie NN7999-3775

Der Utility Index des generischen Fragebogens der gesundheitspezifischen Lebensqualität EQ-5D blieb nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche konstant bei einem hohen Median von 0,85.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verbesserung um 0,02 Punkte auf.

Die Patienten mit insgesamt 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche erreichten bereits nach 12 Monaten Therapie den bestmöglichen medianen Gesamtscore von 1,0, der über die weiteren 12 Therapiemonate auf diesem hohen Niveau persistierte.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verschlechterung um 0,03 Punkte auf.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – Utility Index für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EQ-5D – Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775 ^a	
	Prophylaxe N = 17 ^a	Bedarfs- behandlung N = 12 ^a	Prophylaxe N = 11 ^{a, b}	Bedarfs- behandlung N = 11 ^{a, b}
Visite 1 – Screening ^c				
Anzahl (N)	14	10	11	9
Mittelwert (± SD)	0,85 (0,2)	0,82 (0,1)	0,92 (0,1)	0,84 (0,3)
Median	0,90	0,81	1,00	1,00
min; max	0,62; 1,00	0,62; 1,00	0,73; 1,00	0,16; 1,00
Visite 4	---	---		
Anzahl (N)			6	8
Mittelwert (± SD)			0,95 (0,1)	0,87 (0,1)
Median			1,00	0,87
min; max			0,69; 1,00	0,73; 1,00
Änderung (± SD) ^d			-0,01 (0,2)	0,04 (0,2)
Studienende				
Anzahl (N)	14	10	11	9
Mittelwert (± SD)	0,87 (0,1)	0,84 (0,3)	0,90 (0,1)	0,82 (0,3)
Median	0,85	0,93	1,00	0,85
min; max	0,66; 1,00	0,16; 1,00	0,66; 1,00	0,20; 1,00
Änderung (± SD) ^d	0,03 (0,1)	0,02 (0,2)	-0,02 (0,1)	-0,03 (0,1)

a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende berücksichtigt; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: Positive Änderung = Verbesserung
Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.
Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)

Die prophylaktisch vorbehandelten Patienten gaben für den Utility Index des EQ-5D-Fragebogens nach 12-monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche einen hohen Score im Median von 0,85 an. Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung verzeichneten die Patienten mit einem medianen Gesamtscore von 1,0 das bestmögliche Ergebnis. Auch die Differenz der individuellen Mittelwerte ist konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Zwischen den Patienten mit Prophylaxe-Vorbehandlung und der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG zeigte der Utility Index keine nennenswerten Unterschiede nach 12- bzw. 24-monatiger Behandlungsdauer (Tabelle 4-65).

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – Utility Index auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für EQ-5D – Utility Index aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 9 ^a	Studie NN7999-3775 N = 5 ^{a, b}
Visite 1 – Screening ^c		
Anzahl (N)	8	5
Mittelwert (± SD)	0,81 (0,2)	0,89 (0,1)
Median	0,76	0,85
min; max	0,62; 1,00	0,80; 1,00
Visite 4	---	
Anzahl (N)		3
Mittelwert (± SD)		0,91 (0,2)
Median		1,00
min; max		0,73; 1,00
Änderung (± SD) ^d		-0,03 (0,1)
Studienende		
Anzahl (N)	8	5
Mittelwert (± SD)	0,84 (0,1)	0,86 (0,1)
Median	0,83	0,85
min; max	0,66; 1,00	0,66 (1,00)
Änderung (± SD) ^d	0,04 (0,1)	-0,03 (0,1)
<p>a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende berücksichtigt; b: Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG auch in Studie NN7999-3747; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: positive Änderung = Verbesserung</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)</p>		

Im Verlauf der 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche verbesserte sich der Utility Index des EQ-5D-Fragebogens bei den Patienten der EU-Population im Median von 0,76 über 0,83 auf 0,85 und lag damit im oberen Bereich des gesundheitlichen Wohlbefindens. Auch die Differenz der individuellen Mittelwerte ist konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – Utility Index für Gesamtpopulation und EU-Population vergleichbar, so dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.2.3.3.7 EQ-5D – VAS – 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 4-68: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D – VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der EQ-5D wurde als generischer Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt.</p> <p>Die fünf Dimensionen sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit / Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerzen / körperliche Beschwerden • Angst / Niedergeschlagenheit <p>Für jede Dimension lautet die mögliche Antwort „keine Probleme“, „einige / moderate Probleme“ oder „extreme Probleme“.</p> <p>Die VAS des EQ-5D ordnet dem aktuellen Gesundheitszustand einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; VAS: visuelle Analogskala</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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D - VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes, valides Instrument in der nicht-krankheitsspezifischen Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten und / oder seine Erziehungsberechtigten.

Die EQ-5D – VAS wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Die Rücklaufquote lag für den EQ-5D – VAS für Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775, die mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche behandelt wurden, bei über 70 % und wird somit als ausreichend hoch angesehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D – VAS ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – VAS für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung/Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Visite 1 – Screening ^c					
Anzahl (N)	27	15	43	19	5
Mittelwert (± SD)	74,26 (18,0)	79,0 (12,5)	79,70 (20,4)	85,16 (13,8)	82,00 (18,1)
Median	75,00	80,00	85,00	90,00	92,00
min; max	35,00; 100,0	49,00; 100,0	0,00; 100,0	60,00; 100,0	56,00; 97,00
Visite 4	---	---			
Anzahl (N)			25	12	4
Mittelwert (± SD)			83,88 (19,1)	82,50 (22,1)	80,00 (10,8)
Median			90,00	90,00	77,50
min; max			30,00; 100,0	30,00; 100,0	70,00; 95,00
Änderung (± SD) ^{d,e}			3,95 (25,9)	-4,00 (18,3)	1,75 (12,8)
Studienende					
Anzahl (N)	25	14	41	19	4
Mittelwert (± SD)	83,88 (14,5)	78,43 (15,1)	81,56 (19,7)	82,0 (22,1)	78,25 (12,5)
Median	90,00	80,50	90,00	90,00	76,50
min; max	60,00; 100,0	50,00; 100,0	10,00; 100,0	10,00; 100,0	65,00; 95,00
Änderung (± SD) ^{d,e}	8,24 (17,2)	-0,86 (23,4)	1,44 (24,2)	-3,16 (21,9)	0,00 (20,3)
<p>a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: Positive Änderung = Verbesserung; e: Änderung innerhalb eines Behandlungsarms nur für Patienten ohne Behandlungswechsel im Studienverlauf berechnet (Studie NN7999-3775)</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>					

Studie NN7999-3747

Die VAS des generischen Fragebogens der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D zeigte nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands im Median von 75,0 auf 90,0.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verbesserung um 8,24 Punkte auf.

Studie NN7999-3775

Die in der Vorläuferstudie NN7999-3747 beobachtete Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens zeigte sich auch im Verlauf der 12-monatigen Behandlung in dieser Studie mit einem Anstieg des medianen VAS-Gesamtscores von 85,0 auf 90,0.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verbesserung um 1,44 Punkte auf.

Die Patienten mit insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche berichteten bereits nach den ersten 12 Therapiemonaten einen hohen medianen VAS-Gesamtscore von 90,0, der im Verlauf der weiteren 12 Therapiemonate konstant auf diesem Niveau blieb.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verschlechterung um 3,16 Punkte auf.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – VAS für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17 ^a	Bedarfsbehandlung N = 12 ^a	Prophylaxe N = 11 ^{a, b}	Bedarfsbehandlung N = 11 ^{a, b}
Visite 1 – Screening ^c				
Anzahl (N)	15	10	10	9
Mittelwert (± SD)	76,60 (15,6)	74,20 (19,3)	89,50 (12,8)	80,33 (13,9)
Median	75,00	80,00	92,50	80,00
min; max	39,00; 99,00	35,00; 100,0	65,00; 100,0	60,00; 100,0
Visite 4	---	---		
Anzahl (N)			5	7
Mittelwert (± SD)			85,00 (30,8)	80,71 (15,9)
Median			100,0	80,00
min; max			30,00; 100,0	50,00; 100,0
Änderung (± SD) ^d			-11,0 (27,5)	1,00 (6,6)

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17 ^a	Bedarfsbehandlung N = 12 ^a	Prophylaxe N = 11 ^{a,b}	Bedarfsbehandlung N = 11 ^{a,b}
Studienende Anzahl (N)	15	10	10	9
Mittelwert (± SD)	85,60 (15,3)	81,30 (13,4)	78,80 (27,6)	85,56 (14,7)
Median	90,00	82,50	87,50	95,00
min; max	60,00; 100,0	60,00; 100,0	10,00; 100,0	60,00; 100,0
Änderung (± SD) ^d	9,00 (19,1)	7,10 (14,8)	-10,7 (25,2)	5,22 (14,9)

a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende berücksichtigt; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: Positive Änderung = Verbesserung
Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.
Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)

Die VAS des generischen Fragebogens der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D zeigte bei prophylaktisch vorbehandelten Patienten nach 12 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands im Median von 75 auf 90. Nach 24-monatiger Behandlungsdauer sank der Median für diese Patienten auf 87,5.

Die Differenz der individuellen Mittelwerte weist eine durchschnittliche Verbesserung um 9,00 Punkte nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche in Studie NN7999-3747 auf. Nach 24-monatiger Behandlung (Studie NN7999-3775) ergab sich eine mittlere Verschlechterung von 10,7 Punkten gegenüber der Baseline von Studie NN7999-3747.

Diese durchschnittliche Änderung um -10,7 Punkte ist in erster Linie auf einen Patienten zurückzuführen, der seine Lebensqualität zu Baseline mit 90 und zum Studienende mit 10 bewertete. Eine Begründung für diese erhebliche Verschlechterung lässt sich nicht unmittelbar herleiten. Insgesamt zeichnet sich im Verlauf der 12 bzw. 24 Therapiemonate für die Patienten unter Prophylaxe-Vorbehandlung und die der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG ein vergleichbares Ergebnis des subjektiven Wohlbefindens anhand der VAS ab (Tabelle 4-70).

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – VAS auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D – VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 9 ^a	Studie NN7999-3775 N = 5 ^{a, b}
Visite 1 – Screening ^c		
Anzahl (N)	8	5
Mittelwert (± SD)	75,63 (12,9)	83,60 (16,9)
Median	73,00	85,00
min; max	60,00; 99,00	63,00; 100,0
Visite 4	---	
Anzahl (N)		3
Mittelwert (± SD)		91,67 (14,4)
Median		100,0
min; max		75,00; 100,0
Änderung (± SD) ^d		4,00 (6,9)
Studienende		
Anzahl (N)	8	5
Mittelwert (± SD)	79,63 (17,3)	81,00 (15,2)
Median	77,50	80,00
min; max	60,00; 100,0	60,00; 100,0
Änderung (± SD) ^d	4,00 (16,3)	-2,60 (9,2)
<p>a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende berücksichtigt; b: Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG auch in Studie NN7999-3747; c: Baseline in Studie NN7999-3775; d: Positive Änderung = Verbesserung</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)</p>		

Die Ausgangswerte der VAS des EQ-5D-Fragebogens waren im Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG der Studie NN7999-3747 im Median bei 75 in der Gesamtpopulation und 73 in der EU-Population vergleichbar. Zum Ende der Studie hin verbesserten sich die Werte in beiden Populationen, wobei sich der Wert in der EU-Population mit einem Median von 77,5 weniger stark verbesserte wie der Median der Gesamtpopulation (90,0). Auch die Differenz der individuellen Mittelwerte ist konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

In der Studie NN7999-3775 lagen die Ausgangswerte der VAS in der EU-Population und der Gesamtpopulation im Median bei 85,0. Nach 24-monatiger Behandlungsdauer sank der Median in der EU-Population auf 80,0 während der Median in der Gesamtpopulation auf 90,0 stieg. Auch die Differenz der individuellen Mittelwerte liegt nach 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche niedriger als zu Baseline. Der Unterschied könnte in der geringeren Patientenzahl der EU-Population begründet sein.

Grundsätzlich sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Median und der Mittelwert der VAS des EQ-5D-Fragebogens unter Nonacog beta pegol (Refixia[®]) durchgängig auf einem sehr hohen Niveau liegt.

Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D – VAS auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

4.3.2.3.3.8 Haemo-QoL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Haemo-QoL– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der Haemo-QoL ist krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie. Er wurde sowohl in der Patienten- als auch in der Elternversion für die Altersgruppe von 13 bis 16 Jahren angewandt.</p> <p>Erfasst wurden alle 12 Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit • Gefühle • Selbsteinschätzung • Familie • Freunde • Unterstützung • Andere Menschen • Sport • Bewältigung • Behandlung • Zukunft • Beziehung <p>Über die Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ sowie daraus gebildete Subscores und einen Gesamtscore, wird ein prozentualer Endwert errechnet. Je höher der Gesamtscore ausfällt, desto schlechter wird die Lebensqualität beurteilt.</p> <p>Der Haemo-QoL wird als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die einzelnen 12 Dimensionen und insgesamt dargestellt. In die statistische Auswertung wurden alle jugendlichen Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
NN7999-3775	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben. Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden für diejenigen jugendlichen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) erhielten (N=10). Die Präsentation der Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=4), entfällt an dieser Stelle, da diese Patienten prophylaktisch vorbehandelt waren und daher in der ergänzenden Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn besprochen werden.
Abkürzungen: EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; QoL: Lebensqualität (quality of life)	

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Haemo-QoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	hoch ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b
a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Haemo-QoL-Fragebogen ist ein standardisiertes, valides Instrument in der krankheitsspezifischen Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den minderjährigen Patienten mit Hämophilie und / oder seine Erziehungsberechtigten.

Der Haemo-QoL wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme

randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Die Rücklaufquote lag für den Haemo-QoL für Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775, die mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche behandelt wurden, bei unter 70 %. Dementsprechend wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Haemo-QoL als hoch eingestuft.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Haemo-QoL für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate der Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Haemo-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747 ^a		Studie NN7999-3775 ^{b, c}	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 7		Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 10	
	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern
Gesamt				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	27,2 (15,3)	31,3 (14,5)	28,9 (11,0)	27,1 (16,7)
Median (min; max)	29,0 (3; 45)	32,0 (4; 51)	32,0 (13; 43)	24,5 (7; 61)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	9
Mittelwert (± SD)	26,0 (10,4)	27,6 (15,7)	21,4 (12,1)	29,6 (11,2)
Median (min; max)	26,5 (16; 35)	25,0 (12; 54)	16,0 (8; 41)	26,0 (19; 52)
Änderung (± SD)	-4,3 (11,3)	-7,6 (8,0)	-7,4 (10,1)	2,1 (9,8)

	Studie NN7999-3747 ^a		Studie NN7999-3775 ^{b, c}	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 7		Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 10	
	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern
Körperliche Gesundheit				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	38,3 (32,9)	26,4 (22,5)	33,2 (37,7)	25,0 (34,1)
Median (min; max)	43,0 (7; 100)	21,0 (0; 64)	14,0 (0; 96)	12,5 (0; 100)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	9
Mittelwert (± SD)	29,5 (42,8)	8,0 (15,7)	28,2 (27,0)	28,1 (26,1)
Median (min; max)	12,5 (0; 93)	0,0 (0; 36)	25,0 (0; 75)	25,0 (0; 68)
Änderung (± SD)	-11,5 (14,1)	-20,4 (32,0)	-5,0 (22,0)	0,3 (38,1)
Gefühle				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	18,1 (27,2)	30,7 (19,1)	11,7 (11,1)	23,1 (26,0)
Median (min; max)	9,0 (0; 75)	31,0 (0; 59)	9,0 (0; 34)	19,0 (0; 91)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	9
Mittelwert (± SD)	10,0 (12,6)	21,8 (18,3)	7,2 (12,5)	30,0 (22,2)
Median (min; max)	6,0 (0; 28)	16,0 (9; 53)	0,0 (0; 34)	28,0 (0; 78)
Änderung (± SD)	-2,3 (16,9)	-11,8 (8,8)	-4,4 (12,9)	5,3 (13,9)
Selbsteinschätzung				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	31,1 (18,5)	33,7 (18,0)	32,4 (21,3)	27,2 (21,8)
Median (min; max)	30,0 (3; 55)	42 (3; 53)	35,0 (0; 68)	26,5 (0; 60)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	9
Mittelwert (± SD)	15,8 (16,5)	27,2 (26,4)	16,4 (16,3)	36,8 (18,5)
Median (min; max)	16,5 (0; 30)	20,0 (5; 70)	15,0 (0; 48)	35,0 (8; 73)
Änderung (± SD)	-14,3 (16,5)	-12,4 (24,5)	-16,0 (16,1)	7,4 (18,4)
Familie				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	32,1 (28,4)	29,4 (25,3)	23,3 (20,8)	25,2 (16,9)
Median (min; max)	25,0 (0; 72)	21,0 (0; 72)	13,0 (0; 56)	19,0 (4; 53)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	9
Mittelwert (± SD)	21,3 (15,3)	33,8 (22,5)	17,8 (24,3)	29,3 (23,7)
Median (min; max)	19,0 (6; 41)	19,0 (18; 69)	6,0 (0; 66)	22,0 (3; 69)
Änderung (± SD)	-15,5 (22,4)	2,6 (21,4)	-5,6 (10,6)	6,2 (10,2)
Freunde				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	6	9	10
Mittelwert (± SD)	40,3 (33,3)	32,5 (31,3)	45,1 (35,1)	49,4 (24,3)
Median (min; max)	31,0 (0; 100)	34,5 (0; 63)	44,0 (0; 94)	53,0 (0; 81)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	8
Mittelwert (± SD)	57,5 (40,3)	50,2 (19,3)	35,3 (22,4)	36,8 (20,0)
Median (min; max)	68,0 (0; 94)	50,0 (19; 69)	31,0 (6; 69)	34,5 (0; 63)
Änderung (± SD)	5,8 (53,6)	12,5 (27,2)	-9,8 (26,6)	-9,4 (25,5)

	Studie NN7999-3747 ^a		Studie NN7999-3775 ^{b, c}	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 7		Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 10	
	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern
Unterstützung				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	10	10
Mittelwert (± SD)	43,0 (34,1)	38,4 (23,8)	57,5 (23,7)	37,5 (22,9)
Median (min; max)	44,0 (0;100)	25,0 (19; 81)	56,0 (13; 100)	47,0 (0; 63)
Studienende				
Anzahl (N)	5	4	9	8
Mittelwert (± SD)	52,6 (39,4)	39,0 (12,9)	39,6 (12,9)	46,3 (13,3)
Median (min; max)	56,0 (13; 100)	40,5 (25; 50)	44,0 (25; 56)	47,0 (25; 69)
Änderung (± SD)	-3,8 (23,9)	4,5 (19,3)	-22,9 (21,3)	12,6 (17,3)
Andere Menschen				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	10	10
Mittelwert (± SD)	15,0 (15,1)	26,1 (13,3)	20,1 (12,4)	20,1 (15,4)
Median (min; max)	17,0 (0; 42)	29,0 (0; 42)	17,0 (0;42)	19,0 (0; 42)
Studienende				
Anzahl (N)	5	4	9	8
Mittelwert (± SD)	21,0 (5,7)	17,8 (10,4)	13,1 (14,5)	16,8 (16,6)
Median (min; max)	17,0 (17; 29)	19,0 (4; 29)	17,0 (0; 42)	14,5 (0; 42)
Änderung (± SD)	4,2 (13,4)	-12,3 (11,3)	-7,3 (13,0)	-1,5 (16,9)
Sport				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	37,3 (24,1)	43,9 (23,5)	36,2 (20,4)	34,8 (15,1)
Median (min; max)	33,0 (0; 78)	39,0 (6; 81)	36,0 (6; 67)	31,0 (8; 61)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	8
Mittelwert (± SD)	32,0 (16,2)	41,8 (23,5)	27,4 (19,1)	38,4 (18,0)
Median (min; max)	39,0 (8; 42)	31,0 (28; 83)	22,0 (3; 67)	36,0 (19; 75)
Änderung (± SD)	-5,5 (19,1)	-8,4 (8,9)	-8,8 (21,4)	3,6 (16,9)
Bewältigung				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	9	10
Mittelwert (± SD)	19,0 (14,0)	21,4 (12,6)	27,0 (16,4)	23,6 (20,9)
Median (min; max)	18,0 (0; 36)	21,0 (4; 39)	25,0 (7; 61)	23,0 (0; 61)
Studienende				
Anzahl (N)	4	5	9	8
Mittelwert (± SD)	27,8 (24,0)	17,0 (16,5)	20,8 (14,0)	14,8 (11,7)
Median (min; max)	21,5 (7; 61)	14,0 (0; 43)	17,0 (0; 43)	11,0 (0; 36)
Änderung (± SD)	6,3 (20,0)	-8,6 (9,7)	-6,2 (14,1)	-10,3 (18,5)
Behandlung				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	10	10
Mittelwert (± SD)	15,1 (16,2)	28,4 (22,0)	21,0 (11,6)	22,4 (16,6)
Median (min; max)	6,0 (0; 41)	28,0 (0; 71)	23,5 (0; 41)	20,5 (3; 53)
Studienende				
Anzahl (N)	5	5	9	9
Mittelwert (± SD)	19,0 (4,7)	24,2 (14,7)	19,2 (12,6)	20,8 (11,5)
Median (min; max)	19,0 (13; 25)	25,0 (6; 39)	22,0 (0; 44)	28,0 (3; 34)
Änderung (± SD)	-1,6 (16,2)	-8,8 (19,1)	-2,0 (12,8)	0,2 (15,2)

	Studie NN7999-3747 ^a		Studie NN7999-3775 ^{b, c}	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 7		Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 10	
	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern	Patienten (13 - 16 Jahre)	Eltern
Zukunft				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	10	10
Mittelwert (± SD)	30,6 (18,6)	41,3 (17,2)	33,9 (17,6)	28,8 (17,5)
Median (min; max)	38,0 (0; 50)	44,0 (19; 63)	31,5 (6; 69)	28,0 (0; 56)
Studienende				
Anzahl (N)	5	5	9	9
Mittelwert (± SD)	32,6 (10,4)	33,8 (27,1)	38,3 (19,2)	34,1 (18,2)
Median (min; max)	25,0 (25; 44)	31,0 (0; 75)	44,0 (0; 63)	38,0 (0; 56)
Änderung (± SD)	1,2 (14,3)	-9,0 (21,8)	3,4 (22,6)	5,6 (25,1)
Beziehung				
Visite 1 - Screening				
Anzahl (N)	7	7	10	10
Mittelwert (± SD)	9,0 (15,8)	26,9 (32,8)	6,3 (13,6)	17,5 (26,5)
Median (min; max)	0,0 (0; 38)	25,0 (0; 88)	0,0 (0; 38)	0,0 (0; 75)
Studienende				
Anzahl (N)	5	5	9	7
Mittelwert (± SD)	5,0 (11,2)	15,0 (22,4)	8,3 (17,7)	10,7 (19,7)
Median (min; max)	0,0 (0; 25)	0,0 (0; 50)	0,0 (0; 50)	0,0 (0; 50)
Änderung (± SD)	-7,6 (17,0)	-12,6 (53,2)	1,3 (4,0)	-3,6 (17,3)
<p>Screening in Studie NN7999-3747 entspricht Baseline in Studie NN7999-3775; Negative Änderung = Verbesserung</p> <p>a: Daten von N=1 Patient im Bedarfsbehandlungsarm, nicht dargestellt; b: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; c: Änderung innerhalb eines Behandlungsarms nur für Patienten ohne Behandlungswechsel im Studienverlauf berechnet</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: I.E.: internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>				

Studie NN7999-3747

Im Haemo-QoL-Fragebogen zeigten die Beurteilungen der Jugendlichen nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine Verbesserung im Median von 29,0 zu Baseline zu 26,5 bei Studienende und eine mittlere Verbesserung des Gesamtscores um -4,3. Die von den Eltern angegebene Veränderung fiel im Mittel mit -7,6 noch positiver aus. Die deutlichsten Verbesserungen berichteten die Jugendlichen mit -15,5 für die Dimension „Familie“ und die Eltern mit -20,4 für die Dimension „körperliche Gesundheit“. Mit Werten im Mittel von 26,0 (Jugendliche) und 27,6 (Eltern) lagen die Ergebnisse zum Studienende im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens.

Studie NN7999-3775

Die Jugendlichen verzeichneten im Verlauf der 12-monatigen Extensionsstudie unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche Verbesserungen der Lebensqualität insgesamt anhand des Haemo-QoL-Fragebogens im Median von 32,0 zu Baseline auf 16,0 bei Studienende und im Mittel um -7,4. Bezogen auf die einzelnen Dimensionen wurden die stärksten Verbesserungen für „Unterstützung“ mit -22,9 (Jugendliche) und für „Bewältigung“ mit -10,3 (Eltern) erzielt. Mit einem Gesamtscore zum Studienende von 21,4 bei den Jugendlichen bzw. 29,6 bei den Eltern stabilisierte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität im oberen Bereich.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Haemo-QoL für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt. Da nur ein Patient, für den keine Daten zum Haemo-QoL vorliegen, vor Studienbeginn nach Bedarf behandelt wurde, enthält Tabelle 4-76 ausschließlich Angaben der Patienten mit Prophylaxe-Vorbehandlung.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Haemo-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn (Patientenerhebung)

	Studie NN7999-3747 N = 6 ^a	Studie NN7999-3775 N = 4 ^{a, b}
Gesamt		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	30,1 (12,2)	27,4 (12,3)
Median (min; max)	31,3 (14; 44)	26,3 (16; 41)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	25,9 (10,4)	20,7 (14,2)
Median (min; max)	26,3 (16; 35)	18,1 (8; 39)
Änderung (± SD)	-4,2 (11,4)	-6,6 (3,5)
Körperliche Gesundheit		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	41,1 (43,1)	29,5 (42,7)
Median (min; max)	28,6 (7; 100)	12,5 (0; 93)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	29,5 (42,7)	31,3 (33,6)
Median (min; max)	12,5 (0; 93)	25,0 (0; 75)
Änderung (± SD)	-11,6 (14,1)	1,8 (19,5)
Gefühle		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	12,5 (13,3)	8,6 (9,7)
Median (min; max)	9,4 (0; 31)	6,3 (0; 22)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	10,2 (12,6)	7,8 (10,4)

	Studie NN7999-3747 N = 6 ^a	Studie NN7999-3775 N = 4 ^{a, b}
Median (min; max) Änderung (± SD)	6,3 (0; 28) -2,3 (16,8)	4,7 (0; 22) -0,8 (1,6)
Selbsteinschätzung Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	30,0 (14,1)	16,9 (18,2)
Median (min; max)	25,0 (20; 50)	16,3 (0; 35)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	15,6 (16,6)	12,5 (15,0)
Median (min; max)	16,3 (0; 30)	10,0 (0; 30)
Änderung (± SD)	-14,4 (16,6)	-4,4 (4,3)
Familie Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	36,7 (31,1)	23,4 (19,3)
Median (min; max)	37,5 (0; 72)	18,8 (6; 50)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	21,1 (15,2)	14,8 (22,2)
Median (min; max)	18,8 (6; 41)	6,3 (0; 47)
Änderung (± SD)	-15,6 (22,4)	-8,6 (11,2)
Freunde Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	51,6 (41,6)	40,1 (47,6)
Median (min; max)	53,1 (0; 100)	33,3 (0; 94)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	57,3 (40,1)	35,4 (24,7)
Median (min; max)	67,7 (0; 94)	33,3 (13; 63)
Änderung (± SD)	5,7 (53,5)	-4,7 (23,1)
Unterstützung Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	56,3 (30,3)	71,9 (23,1)
Median (min; max)	50,0 (19; 100)	68,8 (50; 100)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	52,5 (39,7)	32,8 (11,8)
Median (min; max)	56,3 (13; 100)	28,1 (25; 50)
Änderung (± SD)	-3,8 (24,0)	-39,1 (17,2)
Andere Menschen Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	16,7 (16,4)	19,8 (9,2)
Median (min; max)	16,7 (0; 42)	20,8 (8; 29)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	20,8 (5,9)	14,6 (9,9)
Median (min; max)	16,7 (17; 29)	18,8 (0; 21)
Änderung (± SD)	4,2 (13,2)	-5,2 (12,4)

	Studie NN7999-3747 N = 6 ^a	Studie NN7999-3775 N = 4 ^{a, b}
Sport		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	37,5 (11,7)	36,8 (21,8)
Median (min; max)	36,1 (25; 53)	38,9 (8; 61)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	31,9 (16,0)	25,8 (28,4)
Median (min; max)	38,9 (8; 42)	16,7 (3; 67)
Änderung (\pm SD)	-5,6 (18,8)	-11,0 (20,3)
Bewältigung		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	21,4 (12,0)	30,4 (22,3)
Median (min; max)	21,4 (7; 36)	26,8 (7; 61)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	27,7 (23,8)	20,2 (17,7)
Median (min; max)	21,4 (7; 61)	19,0 (0; 43)
Änderung (\pm SD)	6,3 (19,6)	-10,1 (6,2)
Behandlung		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	20,6 (16,0)	22,7 (7,8)
Median (min; max)	15,6 (6; 41)	23,4 (13; 31)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	18,8 (4,9)	18,0 (12,3)
Median (min; max)	18,8 (13; 25)	21,9 (0; 28)
Änderung (\pm SD)	-1,9 (16,2)	-4,7 (5,4)
Zukunft		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	31,3 (19,8)	40,6 (20,7)
Median (min; max)	37,5 (0; 50)	34,4 (25; 69)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	32,5 (10,3)	39,1 (27,2)
Median (min; max)	25,0 (25; 44)	46,9 (0; 63)
Änderung (\pm SD)	1,3 (14,3)	-1,6 (20,7)
Beziehung		
Visite 1 - Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	12,5 (17,7)	15,6 (18,8)
Median (min; max)	0,0 (0; 38)	12,5 (0; 38)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (\pm SD)	5,0 (11,2)	18,8 (23,9)
Median (min; max)	0,0 (0; 25)	12,5 (0; 50)
Änderung (\pm SD)	-7,5 (16,8)	3,1 (6,3)
Screening in Studie NN7999-3747 entspricht Baseline in Studie NN7999-3775; Negative Änderung = Verbesserung		

	Studie NN7999-3747 N = 6 ^a	Studie NN7999-3775 N = 4 ^{a, b}
<p>a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende für jede Dimension berücksichtigt; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f)</p>		

Für die 13- bis 16-jährigen prophylaktisch vorbehandelten Patienten wurde nach 12 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine Verbesserung des Gesamtscores der Lebensqualität im Median von 31,3 zu Baseline auf 26,3 bei Studienende und im Mittel um -4,2 (Studie NN7999-3747) beobachtet. Die deutlichste Verbesserung wurde wie bei der Gesamtpopulation in der Dimension „Familie“ mit -15,6 erzielt.

Die jugendlichen Patienten, die 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche über einen Zeitraum von 24 Monaten erhalten hatten, berichteten die größte Verbesserung mit -39,1 ebenfalls in der Dimension „Unterstützung“ und erreichten im Vergleich mit der Gesamtpopulation nach 12 Monaten eine noch deutlichere Verbesserung des Haemo-QoL im Median von 26,3 zu Baseline auf 18,1 bei Studienende und im Mittel um -6,6. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb stabil im oberen Bereich.

Ergänzende Analyse – EU-Population

Die EU-Population enthielt im Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG nur einen Patienten in der Altersgruppe 13 bis 16 Jahre. Da für diesen Patienten Daten des Haemo-QoL ausschließlich zu Screening der Studie NN7999-3747 verfügbar sind, ist eine ergänzende Analyse für die EU-Population nicht zielführend. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Haemo-QoL auf den deutschen Versorgungskontext wird daher auf die Angaben in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.9 Haem-A-QoL– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Haem-A-QoL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Der Haem-A-QoL wurde als krankheitsspezifischer Fragebogen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erwachsener Patienten mit Hämophilie angewandt.</p> <p>Folgende Dimensionen wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit • Gefühle • Selbsteinschätzung • Sport • Arbeit • Bewältigung • Behandlung • Zukunft • Familienplanung • Partnerschaft <p>Über die Antwortmöglichkeiten „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“, daraus gebildete Subscores sowie einen Gesamtscore, wird ein prozentualer Endwert errechnet. Je höher der Gesamtscore ausfällt, desto schlechter wird die Lebensqualität beurteilt.</p> <p>Der Haem-A-QoL wird als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die einzelnen 10 Dimensionen und insgesamt dargestellt. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (FAS). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erhielten (N=42) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=18).</p>
<p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; QoL: Lebensqualität (quality of life)</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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Haem-A-QoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	hoch ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Haem-A-QoL-Fragebogen ist ein standardisiertes, valides Instrument in der krankheitsspezifischen Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den erwachsenen Patienten mit Hämophilie.

Haem-A-QoL wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem FAS, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

Die Rücklaufquote lag für den Haem-A-QoL für Patienten aus den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775, die mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche behandelt wurden, bei über 70 % und wird somit als ausreichend hoch angesehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Haem-A-QoL ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Haem-A-QoL für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung / Art der Anwendung) der beiden Studien

NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 42 ^{a, b}	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 18 ^c	Bedarfsbe- handlung N = 5
Gesamt					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	31	13	4
Mittelwert (± SD)	37,3 (15,5)	30,8 (11,2)	38,2 (11,4)	34,6 (11,0)	46,0 (20,0)
Median (min; max)	35,0 (12; 63)	29,0 (14; 56)	38,0 (16; 60)	34,8 (16; 52)	39,5 (30; 75)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	13	3
Mittelwert (± SD)	29,4 (12,0)	26,9 (11,4)	34,5 (10,7)	33,4 (10,7)	52,0 (6,9)
Median (min; max)	29,0 (7; 55)	27,5 (9; 50)	35,0 (12; 57)	36,1 (12; 51)	48,0 (48; 60)
Änderung (± SD)	-6,4 (8,4)	-3,9 (10,1)	-3,4 (9,6)	-1,2 (9,6)	0,7 (14,0)
Körperliche Gesundheit					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	30	12	4
Mittelwert (± SD)	38,9 (24,3)	36,7 (15,6)	39,3 (29,0)	26,3 (26,0)	47,5 (15,0)
Median (min; max)	35,0 (0; 85)	35,5 (15; 70)	40,0 (0; 95)	15,0 (0; 70)	45,0 (35; 65)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	12	3
Mittelwert (± SD)	27,5 (23,0)	37,9 (21,4)	24,9 (18,7)	23,3 (18,5)	45,0 (15,0)
Median (min; max)	17,5 (0; 70)	37,5 (5; 70)	25,0 (0; 75)	25,0 (0; 55)	45,0 (30; 60)
Änderung (± SD)	-8,1 (24,2)	1,3 (19,2)	-17,3 (24,5)	-2,9 (24,2)	-6,7 (24,7)
Gefühle					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	30	12	4
Mittelwert (± SD)	35,5 (22,1)	26,6 (19,2)	19,2 (20,7)	17,2 (13,9)	36,0 (26,6)
Median (min; max)	38,0 (6; 69)	25,0 (6; 69)	19,0 (0; 88)	18,8 (0; 38)	25,0 (19; 75)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	12	3
Mittelwert (± SD)	18,1 (12,1)	19,4 (14,7)	14,3 (15,4)	12,0 (14,2)	33,3 (4,0)
Median (min; max)	19,0 (0; 38)	19,0 (0; 44)	13,0 (0; 63)	6,3 (0; 38)	31,0 (31; 38)
Änderung (± SD)	-15,0 (18,3)	-7,2 (26,5)	-6,7 (11,5)	-5,2 (11,9)	-4,3 (34,5)
Selbsteinschätzung					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	31	13	4
Mittelwert (± SD)	41,5 (21,7)	35,4 (16,8)	41,1 (15,5)	42,3 (11,5)	47,5 (10,4)
Median (min; max)	40,0 (5; 70)	35,0 (10; 65)	45,0 (0; 63)	45 (20; 60)	47,5 (35; 60)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	13	3
Mittelwert (± SD)	36,4 (14,9)	25,4 (12,3)	40,2 (12,3)	41,5 (13,6)	50,0 (0)

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 42 ^{a, b}	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 18 ^c	Bedarfsbe- handlung N = 5
Median (min; max) Änderung (± SD)	40,0 (5; 65) -3,1 (19,5)	25,0 (10; 50) -10,0 (16,4)	40,0 (0; 65) 0,1 (17,8)	45,0 (0; 55) -0,8 (16,6)	50,0 (50; 50) 1,7 (12,6)
Sport					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	10	26	10	4
Mittelwert (± SD)	59,9 (22,5)	45,6 (20,3)	44,7 (19,9)	41,4 (23,4)	32,0 (26,4)
Median (min; max)	60,0 (25; 100)	45,0 (20; 85)	40,0 (15; 94)	37,5 (15; 94)	32,5 (0; 63)
Studienende					
Anzahl (N)	12	10	27	10	3
Mittelwert (± SD)	47,4 (24,6)	42,9 (22,8)	35,8 (22,8)	39,0 (22,2)	55,0 (8,7)
Median (min; max)	50,0 (5; 94)	37,5 (10; 90)	40,0 (0; 75)	37,5 (0; 65)	50,0 (50; 65)
Änderung (± SD)	-15,3 (19,0)	-3,7 (23,1)	-10,5 (22,0)	-2,4 (15,1)	12,3 (21,9)
Arbeit					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	14	11	29	12	4
Mittelwert (± SD)	28,2 (20,1)	22,3 (20,0)	53,9 (11,7)	49,5 (12,1)	58,0 (9,6)
Median (min; max)	22,0 (0; 69)	19,0 (0; 75)	50,0 (25; 75)	50,0 (25; 69)	56,5 (50; 69)
Studienende					
Anzahl (N)	13	12	27	12	3
Mittelwert (± SD)	18,8 (18,4)	18,3 (20,6)	55,2 (7,7)	55,2 (8,4)	52,0 (3,5)
Median (min; max)	13,0 (0; 50)	12,5 (0; 50)	50,0 (44; 75)	53,1 (44; 69)	50,0 (50; 65)
Änderung (± SD)	-7,2 (15,6)	-2,4 (15,7)	1,9 (12,4)	5,7 (12,1)	-2,3 (9,7)
Bewältigung					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	31	13	4
Mittelwert (± SD)	21,1 (13,3)	18,8 (17,1)	76,5 (20,1)	73,1 (20,5)	91,8 (11,8)
Median (min; max)	17,0 (0; 42)	17,0 (0; 42)	75,0 (33; 100)	75,0 (33; 100)	96,0 (75; 100)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	13	3
Mittelwert (± SD)	22,6 (21,8)	15,9 (19,9)	80,6 (22,4)	69,2 (27,3)	86,3 (9,8)
Median (min; max)	21,0 (0; 67)	4,0 (0; 50)	83,0 (0; 100)	75,0 (0; 100)	92,0 (75; 92)
Änderung (± SD)	1,2 (19,0)	-2,8 (16,0)	5,0 (22,7)	-3,8 (28,2)	-2,7 (4,6)
Behandlung					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	31	13	4
Mittelwert (± SD)	34,2 (17,7)	29,5 (17,9)	35,1 (16,0)	28,8 (14,8)	40,8 (30,6)
Median (min; max)	31,0 (9; 63)	25,0 (6; 69)	34,0 (0; 69)	31,3 (0; 50)	37,5 (7; 81)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	13	3
Mittelwert (± SD)	29,0 (15,5)	24,1 (16,4)	31,6 (17,1)	31,3 (14,4)	56,3 (19,4)
Median (min; max)	29,5 (6; 59)	25,0 (0; 63)	28,0 (6; 84)	28,1 (9; 56)	66,0 (34; 69)
Änderung (± SD)	-3,4 (14,1)	-5,4 (11,5)	-0,9 (13,8)	2,4 (14,1)	4,3 (21,8)
Zukunft					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	12	31	13	4
Mittelwert (± SD)	48,0 (19,1)	36,3 (14,9)	41,9 (19,3)	36,9 (19,6)	48,8 (27,2)
Median (min; max)	50,0 (15; 80)	35,0 (15; 70)	45,0 (0; 85)	40,0 (0; 75)	45,0 (20; 85)
Studienende					
Anzahl (N)	14	12	30	13	3
Mittelwert (± SD)	43,2 (18,5)	35,0 (14,1)	36,7 (16,6)	35,0 (17,6)	56,7 (7,6)
Median (min; max)	50,0 (5; 65)	35,0 (15; 55)	40,0 (5; 65)	40,0 (5; 60)	55,0 (50; 65)
Änderung (± SD)	-2,5 (17,4)	-1,3 (14,6)	-5,0 (11,6)	-1,9 (10,7)	-1,7 (16,1)

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 42 ^{a, b}	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 18 ^c	Bedarfsbe- handlung N = 5
Familienplanung					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	11	8	23	8	2
Mittelwert (± SD)	22,9 (25,6)	28,6 (32,1)	18,7 (21,8)	12,5 (18,6)	53,0 (66,5)
Median (min; max)	19,0 (0; 75)	21,0 (0;81)	13,0 (0; 75)	3,1 (0; 50)	53,0 (6; 100)
Studienende					
Anzahl (N)	11	9	22	8	2
Mittelwert (± SD)	20,9 (21,4)	32,6 (29,8)	15,9 (22,5)	14,1 (23,6)	53,0 (66,5)
Median (min; max)	13,0 (0; 50)	25,0 (0; 75)	4,0 (0; 75)	0,0 (0; 63)	53,0 (6; 100)
Änderung (± SD)	-4,6 (12,9)	-1,4 (15,7)	2,8 (18,7)	1,6 (14,5)	0,0 (0,0)
Partnerschaft					
Visite 1 – Screening					
Anzahl (N)	15	11	30	12	4
Mittelwert (± SD)	23,3 (25,9)	18,2 (21,4)	12,5 (18,8)	15,3 (21,9)	25,0 (50,0)
Median (min; max)	17,0 (0; 75)	8,0 (0; 50)	0,0 (0; 58)	4,2 (0; 58)	0,0 (0; 100)
Studienende					
Anzahl (N)	13	12	30	12	3
Mittelwert (± SD)	14,7 (20,9)	14,7 (19,9)	14,5 (19,8)	18,8 (18,5)	33,3 (57,7)
Median (min; max)	8,0 (0; 58)	0,0 (0; 50)	4,0 (0; 75)	16,7 (0; 58)	0,0 (0; 100)
Änderung (± SD)	-9,7 (15,5)	-2,2 (14,0)	1,9 (20,8)	3,5 (20,9)	0,0 (0,0)
<p>Screening in Studie NN7999-3747 entspricht Baseline in Studie NN7999-3775; Negative Änderung = Verbesserung</p> <p>a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Änderung innerhalb eines Behandlungsarms nur für Patienten ohne Behandlungswechsel im Studienverlauf berechnet; c: Patienten auch in Studien NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG.</p> <p>Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.</p> <p>Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>					

Studie N7999-3747

Im Haem-A-QoL-Fragebogen verzeichneten die Patienten nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine Verbesserung der Lebensqualität im Median von 37,5 zu Baseline auf 29,0 bei Studienende und im Mittel um -6,4. Die stärksten Verbesserungen wurden mit -15,3 und -15,0 für die Dimensionen „Sport“ und „Gefühle“ genannt.

Studie N7999-3775

Die positiven Veränderungen der Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL-Fragebogens betragen nach 12 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche im Median von 38,0 zu Baseline auf 35,0 bei Studienende und im Mittel um -3,4. Die deutlichsten Verbesserungen berichteten die Patienten für die Dimensionen „körperliche Gesundheit“ mit -17,3 und „Sport“ mit -10,5.

Die Patienten mit einer insgesamt 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche zeigten zum Studienende eine leichte Verschlechterung des Haem-A-QoL im Median von 34,8 zu Baseline auf 36,1 bei Studienende und eine Verbesserung im Mittel um -1,2. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb mit einem mittleren Gesamtscore von 33,4 aber im oberen Bereich.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Haem-A-QoL für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a	Prophylaxe N = 7 ^{a, b}	Bedarfsbehandlung N = 11 ^{a, b}
Gesamt				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	35,4 (17,8)	36,0 (11,4)	36,0 (13,0)	33,0 (9,0)
Median (min; max)	36,6 (12; 63)	32,9 (24; 57)	34,8 (16; 52)	32,8 (24; 42)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	30,9 (15,2)	27,0 (6,8)	29,7 (13,3)	37,7 (4,8)
Median (min; max)	30,9 (7; 55)	26,6 (20; 36)	26,9 (12; 51)	37,4 (31; 46)
Änderung (± SD)	-4,4 (7,6)	-8,9 (9,7)	-6,3 (8,1)	4,7 (7,8)
Körperliche Gesundheit				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	6	6
Mittelwert (± SD)	27,8 (25,3)	45,8 (8,6)	30,0 (30,5)	22,5 (23,0)
Median (min; max)	18,8 (0; 70)	50,0 (35; 55)	27,5 (0; 70)	15,0 (0; 65)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	6	6
Mittelwert (± SD)	28,8 (26,2)	25,8 (20,4)	17,5 (21,4)	29,2 (14,6)
Median (min; max)	22,5 (0; 70)	17,5 (10; 65)	10,0 (0; 50)	27,5 (10; 55)
Änderung (± SD)	0,9 (24,6)	-20,0 (19,5)	-12,5 (28,9)	6,7 (15,1)
Gefühle				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	6	6
Mittelwert (± SD)	35,2 (20,3)	30,2 (22,9)	17,7 (17,0)	16,7 (11,6)
Median (min; max)	37,5 (6; 56)	28,1 (6; 69)	15,6 (0; 38)	18,8 (0; 31)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	6	6
Mittelwert (± SD)	18,8 (12,9)	16,7 (11,6)	11,5 (17,9)	12,5 (11,2)
Median (min; max)	15,6 (0; 38)	18,8 (0; 31)	0,0 (0; 38)	9,4 (0; 31)
Änderung (± SD)	-16,4 (13,7)	-13,5 (24,5)	-6,3 (7,9)	-4,2 (15,6)

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a	Prophylaxe N = 7 ^{a, b}	Bedarfsbehandlung N = 11 ^{a, b}
Selbsteinschätzung				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	39,1 (24,2)	40,0 (17,9)	44,3 (9,8)	40,0 (13,8)
Median (min; max)	42,5 (5; 70)	35,0 (20; 70)	45,0 (30; 55)	42,5 (20; 60)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	40,0 (18,1)	31,7 (8,2)	36,4 (16,8)	47,5 (5,2)
Median (min; max)	42,5 (5; 65)	32,5 (20; 40)	40,0 (0; 50)	47,5 (40; 55)
Änderung (± SD)	0,9 (20,0)	-8,3 (19,1)	-7,9 (16,8)	7,5 (12,9)
Sport				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	7	5	6	4
Mittelwert (± SD)	67,0 (25,1)	56,8 (20,9)	44,8 (28,0)	36,3 (16,5)
Median (min; max)	68,8 (25; 100)	60,0 (25; 80)	37,5 (20; 94)	37,5 (15; 55)
Studienende				
Anzahl (N)	7	5	6	4
Mittelwert (± SD)	51,3 (27,3)	42,0 (21,7)	36,7 (25,0)	42,5 (20,2)
Median (min; max)	50,0 (5; 94)	45,0 (15; 65)	32,5 (0; 65)	47,5 (15; 60)
Änderung (± SD)	-15,7 (8,0)	-14,8 (29,9)	-8,1 (16,9)	6,3 (6,3)
Arbeit				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	5	7	5
Mittelwert (± SD)	32,8 (21,5)	15,0 (7,1)	47,3 (13,9)	52,5 (9,5)
Median (min; max)	32,3 (0; 69)	12,5 (6; 25)	50,0 (25; 69)	50 (44; 69)
Studienende				
Anzahl (N)	8	5	7	5
Mittelwert (± SD)	25,8 (19,9)	7,5 (8,1)	54,5 (8,6)	56,3 (8,8)
Median (min; max)	21,9 (0; 50)	6,3 (0; 19)	50,0 (44; 69)	62,5 (44; 63)
Änderung (± SD)	-7,0 (18,6)	-7,5 (11,2)	7,1 (13,2)	3,8 (11,4)
Bewältigung				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	16,7 (15,4)	27,8 (8,6)	75,0 (21,5)	70,8 (20,9)
Median (min; max)	12,5 (0; 42)	33,3 (17; 33)	75,0 (33; 100)	66,7 (50; 100)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	17,7 (22,5)	29,2 (20,9)	63,1 (35,6)	76,4 (12,3)
Median (min; max)	12,5 (0; 67)	33,3 (0; 50)	75,0 (0; 100)	75,0 (67; 100)
Änderung (± SD)	1,0 (18,6)	1,4 (21,4)	-11,9 (28,8)	5,6 (26,7)
Behandlung				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	33,6 (18,6)	30,7 (15,9)	29,0 (16,1)	28,6 (14,7)
Median (min; max)	28,1 (9; 63)	28,1 (13; 56)	31,3 (0; 50)	26,6 (9; 47)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	28,9 (12,5)	29,2 (20,0)	27,2 (15,0)	35,9 (13,4)
Median (min; max)	29,7 (6; 44)	28,1 (9; 59)	28,1 (9; 56)	37,5 (22; 50)
Änderung (± SD)	-4,7 (15,5)	-1,6 (12,8)	-1,8 (17,5)	7,3 (7,6)
Zukunft				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	8	6	7	6

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbehandlung N = 11 ^a	Prophylaxe N = 7 ^{a, b}	Bedarfsbehandlung N = 11 ^{a, b}
Mittelwert (± SD)	43,8 (19,8)	48,3 (15,4)	35,0 (25,2)	39,2 (12,4)
Median (min; max)	50,0 (15; 70)	47,5 (30; 65)	40,0 (0; 75)	42,5 (20; 55)
Studienende				
Anzahl (N)	8	6	7	6
Mittelwert (± SD)	43,8 (22,6)	42,5 (12,9)	30,7 (23,7)	40,0 (3,2)
Median (min; max)	52,5 (5; 65)	45 (25; 55)	20,0 (5; 60)	40,0 (35; 45)
Änderung (± SD)	0,0 (13,1)	-5,8 (22,9)	-4,3 (11,0)	0,8 (10,7)
Familienplanung				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	4	4	5	3
Mittelwert (± SD)	29,7 (34,4)	14,1 (28,1)	12,5 (21,7)	12,5 (16,5)
Median (min; max)	21,9 (0; 75)	0,0 (0; 56)	0,0 (0; 50)	6,3 (0; 31)
Studienende				
Anzahl (N)	4	4	5	3
Mittelwert (± SD)	25,0 (22,8)	9,4 (14,9)	7,5 (16,8)	25,0 (33,1)
Median (min; max)	25,0 (0; 50)	3,1 (0; 31)	0,0 (0; 38)	12,5 (0; 63)
Änderung (± SD)	-4,7 (13,9)	-4,7 (13,9)	-5,0 (6,8)	12,5 (18,8)
Partnerschaft				
Visite 1 – Screening				
Anzahl (N)	7	6	6	6
Mittelwert (± SD)	22,6 (27,5)	26,4 (30,0)	16,7 (23,0)	13,9 (22,8)
Median (min; max)	8,3 (0; 67)	16,7 (0; 75)	8,3 (0; 58)	4,2 (0; 58)
Studienende				
Anzahl (N)	7	6	6	6
Mittelwert (± SD)	15,5 (21,2)	13,9 (22,8)	11,1 (13,6)	26,4 (20,7)
Median (min; max)	8,3 (0; 58)	4,2 (0; 58)	8,3 (0; 33)	20,8 (0; 58)
Änderung (± SD)	-7,1 (12,2)	-12,5 (19,5)	-5,6 (10,1)	12,5 (25,7)
Screening in Studie NN7999-3747 entspricht Baseline in Studie NN7999-3775; Negative Änderung = Verbesserung				
a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende für jede Dimension berücksichtigt; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG				
Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.				
Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)				
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)				

Die Patienten mit Prophylaxe-Vorbehandlung gaben nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche über alle Dimensionen mit einer medianen Änderung von 36,6 zu Baseline auf 30,9 bei Studienende und einer mittleren Änderung um -4,4 und einem Gesamtscore von 30,9 (Studie NN7999-3747) eine höhere Lebensqualität an als zu Studienbeginn. Die deutlichste Verbesserung wurde in den Dimensionen „Gefühle“ und „Sport“ mit -16,4 bzw. -15,7 verzeichnet. Eine weitere Lebensqualitätsverbesserung mit einer Änderung des Gesamtscores im Median von 34,8 zu Baseline auf 26,9 bei Studienende und im Mittel um -6,3 berichteten die prophylaktisch vorbehandelten Patienten nach 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775). Nach Abschluss beider Studien waren die positiven Veränderungen in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ mit -12,5 und

„Bewältigung“ mit -11,9 am stärksten. Insgesamt blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einem mittleren Gesamtscore von 29,7 stabil im oberen Bereich.

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Haem-A-QoL auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Haem-A-QoL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 8 ^a	Studie NN7999-3775 N = 5 ^{a, b}
Gesamt		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (± SD)	33,2 (12,6)	34,5 (12,6)
Median (min; max)	39,6 (19; 45)	34,8 (16; 49)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (± SD)	29,8 (9,7)	30,1 (11,4)
Median (min; max)	28,7 (15; 41)	36,1 (12; 39)
Änderung (± SD)	-3,4 (8,7)	-4,4 (4,1)
Körperliche Gesundheit		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	32,8 (24,1)	21,3 (20,2)
Median (min; max)	35,0 (0; 60)	20,0 (0; 45)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	20,0 (17,0)	20,0 (14,7)
Median (min; max)	10,0 (5; 45)	22,5 (0; 35)
Änderung (± SD)	-12,8 (11,6)	-1,2 (8,5)
Gefühle		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	35,0 (18,5)	20,3 (17,2)
Median (min; max)	37,5 (6; 56)	21,9 (0; 38)
Studienende		
Anzahl (N)	5	4
Mittelwert (± SD)	22,5 (11,4)	9,4 (18,8)
Median (min; max)	18,8 (13; 38)	0,0 (0; 38)
Änderung (± SD)	-12,5 (14,0)	-10,9 (14,8)
Selbsteinschätzung		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (± SD)	35,0 (20,3)	46,0 (10,2)
Median (min; max)	40,0 (5; 55)	45,0 (30; 55)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (± SD)	42,0 (14,8)	43,0 (4,5)
Median (min; max)	40,0 (25; 65)	40,0 (40; 50)
Änderung (± SD)	7,0 (22,2)	-3,0 (11,0)

	Studie NN7999-3747 N = 8 ^a	Studie NN7999-3775 N = 5 ^{a, b}
Sport		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	63,4 (10,9)	38,8 (18,9)
Median (min; max)	64,4 (50; 75)	40,0 (20; 55)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (\pm SD)	53,8 (14,4)	40,0 (29,7)
Median (min; max)	57,5 (35; 65)	47,5 (0; 65)
Änderung (\pm SD)	-9,7 (4,6)	1,2 (14,4)
Arbeit		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	30,4 (12,9)	50,0 (15,9)
Median (min; max)	31,3 (19; 50)	50,0 (25; 69)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	20,0 (17,3)	52,5 (5,6)
Median (min; max)	12,5 (6; 50)	50,0 (50; 63)
Änderung (\pm SD)	-10,4 (21,7)	2,5 (13,0)
Bewältigung		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	21,7 (15,1)	75,0 (10,2)
Median (min; max)	16,7 (8; 42)	75,0 (67; 92)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	18,3 (13,7)	58,3 (38,6)
Median (min; max)	25,0 (0; 33)	75,0 (0; 100)
Änderung (\pm SD)	-3,3 (9,5)	-16,7 (32,8)
Behandlung		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	24,4 (13,9)	25,0 (16,7)
Median (min; max)	21,9 (9; 47)	28,1 (0; 44)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	24,4 (12,4)	26,9 (13,5)
Median (min; max)	21,9 (6; 38)	28,1 (9; 47)
Änderung (\pm SD)	0,0 (19,8)	1,9 (7,8)
Zukunft		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	46,0 (19,8)	32,0 (21,4)
Median (min; max)	50,0 (15; 65)	45,0 (0; 50)
Studienende		
Anzahl (N)	5	5
Mittelwert (\pm SD)	48,0 (16,0)	32,0 (23,6)
Median (min; max)	55,0 (20; 60)	40,0 (5; 60)
Änderung (\pm SD)	2,0 (11,5)	0,0 (7,9)

	Studie NN7999-3747 N = 8 ^a	Studie NN7999-3775 N = 5 ^{a, b}
Familienplanung		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	1	2
Mittelwert (± SD)	0,0 (-)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
Studienende		
Anzahl (N)	1	2
Mittelwert (± SD)	0,0 (-)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
Änderung (± SD)	0,0 (-)	0,0 (-)
Partnerschaft		
Visite 1 – Screening		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	16,7 (23,6)	6,3 (8,0)
Median (min; max)	8,3 (0; 50)	4,2 (0; 17)
Studienende		
Anzahl (N)	4	4
Mittelwert (± SD)	6,3 (8,0)	10,4 (12,5)
Median (min; max)	4,2 (0; 17)	8,3 (0; 25)
Änderung (± SD)	-10,4 (15,8)	4,2 (8,3)
Screening in Studie NN7999-3747 entspricht Baseline in Studie NN7999-3775; Negative Änderung = Verbesserung		
a: Ausschließlich Patienten mit einem validen Score zu Screening (Studie NN7999-3747) bzw. Baseline (Studie NN7999-3775) und Studienende berücksichtigt; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG		
Es sollte angemerkt werden, dass die Veränderung der individuellen Mittelwerte nicht von einer einfachen Subtraktion der durchschnittlichen Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten abgeleitet werden kann.		
Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung (standard deviation)		
Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)		

Die für die Gesamtpopulation nach 12- und 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche beobachtete Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL konnte ebenfalls für die Subpopulation der Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern gezeigt werden. Die Unterschiede der medianen Änderung von 39,6 zu Baseline auf 28,7 bei Studienende (Studie NN7999-3747) und 34,8 zu Baseline auf 36,1 bei Studienende (NN7999-3775) sowie der mittleren Änderung der Lebensqualität von -3,4 (Studie NN7999-3747) bzw. -4,4 (Studie NN7999-3775) sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Haem-A-QoL auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.10 Sicherheit – 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 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Es werden alle UE berücksichtigt, die von der ersten studienspezifischen Untersuchung (nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) bis zum Studienende auftraten. Klinisch signifikant abnorme Laborparameter mit Handlungsbedarf zählen ebenso zu den UE wie die Verschlechterung vorbestehender Begleiterkrankungen. Alle UE wurden nach der MedDRA-Version 16.0 kodiert.</p> <p>Folgende Endpunkte für die Verträglichkeit werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE • UE, das zum Behandlungsabbruch führte • SUE, definiert als UE, das <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Tod führte ○ lebensbedrohlich war ○ zu Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führte ○ zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte ○ keines der vorstehenden Kriterien erfüllt, aber nach medizinischer Beurteilung eine Gefährdung für den Patienten bedeuten oder medizinische Maßnahmen erforderlich machen könnte, um ein solches Ereignis zu verhindern <p>Bei der Darstellung der UE werden zusätzlich Schweregrad, Kausalität und ED berücksichtigt.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (Safety Analysis Set). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden für die Gesamtpopulation zusätzlich gelistet.</p>
NN7999-3775	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.</p> <p>Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).</p>
<p>Abkürzungen: ED: Expositionstage (exposure days); EU: Europäische Union; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se</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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b

a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Dokumentation, Kodierung und Berichterstattung klinischer Studiendaten zur Sicherheit eines Prüfpräparates erfolgten nach etablierten Standards. Eine Beeinflussung des Ergebnisses der Sicherheit durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten.

Die Sicherheit wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem Safety Analysis Set, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung/Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbehandlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 52 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbehandlung N = 5
Gesamtzeit in der Studie, Patientenjahre	27,91	7,73	48,44	22,40	5,65
Expositionstage	1.525	204	2.616	1.194	82
UE gesamt Patienten mit mindestens einem UE, N (%) UE, N [R]	25 (86,2) 107 [3,83]	11 (73,3) 32 [4,14]	32 (61,5) 91 [1,9]	14 (63,6) 43 [1,92]	5 (100,0) 18 [3,2]
UE - Schweregrad, Patienten mit mindestens einem UE, N (%); UE, N [R] leicht mäßig schwer	23 (79,3); 93 [3,33] 9 (31,0); 11 [0,39] 3 (10,3); 3 [0,11]	10 (66,7); 27 [3,49] 3 (20,0); 4 [0,52] 1 (6,7); 1 [0,13]	26 (50,0); 68 [1,4] 13 (25,0); 17 [0,4] 3 (5,8); 6 [0,1]	11 (50,0); 38 [1,7] 4 (18,2); 4 [0,18] 1 (4,5); 1 [0,04]	5 (100,0); 14 [2,5] 1 (20,0); 4 [0,7] ---
UE - Kausalität, Patienten mit mindestens einem UE, N (%) UE, N [R] wahrscheinlich/möglich unwahrscheinlich	5 (17,2); 8 [0,29] 25 (86,2); 99 [3,55]	2 (13,3); 3 [0,39] 11 (73,3); 29 [3,75]	3 (5,8); 4 [0,1] 32 (61,5); 87 [1,8]	--- 14 (63,6); 43 [1,92]	--- 5 (100); 18 [3,2]
UE – Behandlungsabbruch, N	---	---	1 ^c	---	---
SUE gesamt Patienten mit mindestens einem SUE, N (%); SUE, N [R]	3 (10,3); 3 [0,11]	---	5 (9,6); 5 [0,1]	1 (4,5); 1 [0,04]	---
<p>Alle UE/SUE während Behandlung aufgetreten; [R] = Anzahl an UE/SUE bezogen auf die Patientenjahre a: Mögliche Mehrfachzählung von Patienten mit Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG; c: Patientenabbruch aufgrund Tod infolge eines Leberzellkarzinoms, ohne Bezug zum Prüfpräparat Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; N: Anzahl; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)</p>					

Studie NN7999-3747

Während der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche berichteten 25 Patienten (86,2 %) insgesamt 107 UE entsprechend einer Gesamtrate von 3,83 UE pro Patientenjahr unter Therapie. Acht UE bei fünf Patienten (17,2 %) wurden in einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) beurteilt, entsprechend einer Rate von 0,29 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Alle UE mit Bezug zum Prüfpräparat waren als leicht im Schweregrad und als nicht schwerwiegend eingestuft.

Kein Patient beendete die Studie aufgrund eines UE / SUE.

Drei SUE (Hüftfraktur, Hautgeschwür und Bauchschmerzen) traten bei drei Patienten (10,3 %) auf, entsprechend einer Rate von 0,11 SUE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Keines dieser SUE stand in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Es wurden keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen mit Bezug zu Nonacog beta pegol (Refixia[®]) berichtet.

Studie NN7999-3775

Im Verlauf der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche wurden bei 32 Patienten (61,5 %) insgesamt 91 UE registriert, entsprechend einer Gesamtrate von 1,9 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Die Mehrzahl der UE (96 %) stand nach Einschätzung der Prüfer nicht in Relation zum Prüfpräparat, für lediglich vier UE bei drei Patienten (Rötung an der Einstichstelle, Überdosis (2mal) und Neutropenie) wurde ein möglicher bzw. wahrscheinlicher Bezug zu Nonacog beta pegol (Refixia[®]) angegeben. Die UE waren nicht schwerwiegend und klangen im Studienverlauf ab. Insgesamt wurde für 93 % der UE ein leichter oder mäßiger Schweregrad berichtet.

Fünf Patienten (9,6 %) erlitten jeweils ein SUE (Leberzellkarzinom, Verkehrsunfall, lokale Schwellung, Gastroenteritis und Oberschenkelfraktur), entsprechend einer Rate von 0,1 SUE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Alle SUE wurden von den Prüfern ohne kausalen Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) beurteilt. Mit Ausnahme des Karzinom-Patienten, der während der Studie verstarb, erholten sich die übrigen fünf Patienten im weiteren Studienverlauf. Keiner von ihnen beendete die Studie vorzeitig aufgrund des SUE.

Nach insgesamt 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche wurden bei 14 Patienten (63,6 %) 43 UE verzeichnet, entsprechend einer Rate von 1,92 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Ein UE (Sarkoidose) wurde mit Schweregrad schwer angegeben, ein weiteres (Oberschenkelfraktur) als moderat. Kein UE stand in kausalem Bezug zum Prüfpräparat oder führte zum Studienabbruch.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbe- handlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbe- handlung N = 11 ^a
Gesamtzeit in der Studie, Patientenjahre	16,54	11,37	10,98	11,42
Expositionstage	912	613	588	606
UE gesamt Patienten mit mindestens einem UE, N (%) UE, N [R]	16 (94,1) 69 [4,17]	9 (75,0) 38 [3,34]	7 (63,6) 20 [1,82]	7 (63,6) 23 [2,01]
UE - Schweregrad, Patienten mit mindestens einem UE, N (%) UE, N [R]				
leicht	15 (88,2); 60 [3,63]	8 (66,7); 33 [2,90]	5 (45,5); 16 [1,46]	6 (54,5); 22 [1,93]
mäßig	6 (35,3); 8 [0,48]	3 (25,0); 3 [0,26]	3 (27,3); 3 [0,27]	1 (9,1); 1 [0,09]
schwer	1 (5,9); 1 [0,06]	2 (16,7); 2 [0,18]	1 (9,1); 1 [0,09]	---
UE - Kausalität, Patienten mit mindestens einem UE, N (%) UE, N [R]				
wahrscheinlich/möglich	1 (5,9); 3 [0,18]	4 (33,3); 5 [0,44]	---	---
unwahrscheinlich	16 (94,1); 66 [3,99]	9 (75,0); 33 [2,90]	7 (63,6); 20 [1,82]	7 (63,6); 23 [2,01]
UE - Behandlungsabbruch, N	---	---	---	---
SUE gesamt Patienten mit mindestens einem SUE, N (%) SUE, N [R]	1 (5,9); 1 [0,06]	2 (16,7); 2 [0,18]	1 (9,1); 1 [0,09]	---
Alle UE/SUE während Behandlung aufgetreten [R] = Anzahl an UE/SUE bezogen auf die Patientenjahre a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG Abkürzungen: N: Anzahl; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)				

Für die Patienten mit prophylaktischer Vorbehandlung wurde nach 12 bzw. 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche mit 4,17 (Studie NN7999-3747) bzw. 1,82 (Studie NN7999-3775) eine rückläufige Gesamtrate an UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) verzeichnet. Im Hinblick auf Schweregrad und Kausalität der UE traten keine nennenswerten Unterschiede während der Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten auf. Die meisten UE waren leichter Intensität und wurden ohne kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat beurteilt. Die Rate an leichten

UE betrug 3,63 UE (Studie NN7999-3747) bzw. 1,46 UE (Studie NN7999-3775) pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia®). Ein unwahrscheinlicher Zusammenhang der aufgetretenen UE mit dem Prüfpräparat wurde für beide Studien mit einer Rate von 3,99 bzw. 1,82 angegeben. Die Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit sind mit denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG in beiden Studien vergleichbar (Tabelle 4-84).

Ergänzende Analyse – EU-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext werden nachfolgend die Daten der Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und den Niederlanden für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – EU-Population

	Studie NN7999-3747 N = 9	Studie NN7999-3775 N = 5 ^a
Gesamtzeit in der Studie, Patientenjahre	9,18	5,16
Expositionstage	510	279
UE gesamt Patienten mit mindestens einem UE, N (%); UE, N [R]	9 (100,0); 46 [5,01]	4 (80,0); 10 [1,94]
UE - Schweregrad, Patienten mit mindestens einem UE, N (%); UE, N [R]		
leicht	8 (88,9); 37 [4,03]	3 (60,0); 8 [1,55]
mäßig	6 (66,7); 7 [0,76]	1 (20,0); 1 [0,19]
schwer	2 (22,2); 2 [0,22]	1 (20,0); 1 [0,19]
UE - Kausalität, Patienten mit mindestens einem UE, N (%); UE, N [R]		
wahrscheinlich/möglich	1 (11,1); 3 [0,33]	---
unwahrscheinlich	9 (100,0); 43 [4,68]	4 (80,0); 10 [1,94]
UE - Behandlungsabbruch, N	---	---
SUE gesamt Patienten mit mindestens einem SUE, N (%); SUE, N [R]	1 (11,1); 1 [0,11]	---
a: Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG auch in Studie NN7999-3747 [R] = Anzahl an UE/SUE bezogen auf die Patientenjahre Abkürzungen: N: Anzahl; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Novo Nordisk 2017c, 2017d)		

Die Gesamtrate aller aufgetretenen UE war zwischen Gesamtpopulation und EU-Population nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche mit 3,83 bzw. 5,01 UE pro Patientenjahr unter Therapie (Studie NN7999-3747) ebenso

vergleichbar wie nach 24-monatiger Behandlung mit 1,92 bzw. 1,94 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) (Studie NN7999-3775). Im Hinblick auf Schweregrad und Kausalität wurden ebenfalls vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Rate der leichten UE betrug nach 12 Monaten Behandlung in der Gesamtpopulation 3,33 und in der EU-Population 4,03 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Nach insgesamt 24 Monaten Therapie lag die Rate der leichten UE bei 1,4 in der Gesamtpopulation und 1,55 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in der EU-Population. Ein unwahrscheinlicher Zusammenhang zwischen UE und Verabreichung des Prüfpräparates wurde für Gesamtpopulation und EU-Population mit einer Rate von 3,55 bzw. 4,68 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) (12 Monate Behandlung) sowie mit einer Rate von 1,8 bzw. 1,94 UE pro Patientenjahr unter Therapie mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) (24 Monate Behandlung) berichtet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.11 Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – 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 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	<p>Die Nonacog beta pegol (Refixia[®])-Konzentration wurde ausschließlich über die Messung des pegylierten FIX quantifiziert.</p> <p>Die Bestimmung der Nonacog beta pegol-Antikörper erfolgte mit dem antikörperbasierten Immunassay ELISA nach der Sandwich-Methode, bei der ein Antikörper gegen das FIX-Epitop und der andere gegen das PEG-Epitop ausgerichtet war. Das Screening auf Anti-Nonacog beta pegol-Antikörper und auf FIX-Antikörper im Plasma erfolgte mit einem direkten („bridging“) ELISA. Proben mit Werten oberhalb des Testschnittpunkts der Antikörperreaktivität wurden einem weiteren konfirmatorischen Test unterzogen.</p> <p>Das Screening auf FIX-Hemmkörper erfolgte mittels der Nijmegen-Modifikation des FIX-Bethesda-Assays.</p> <p>Zusätzlich wurden alle Patienten hinsichtlich der Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein getestet.</p> <p>In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (Safety Analysis Set). Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen stratifiziert nach Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie, zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, für die Subpopulation der EU-Patienten abgebildet.. Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm sind der Vollständigkeit halber für die Gesamtpopulation zusätzlich abgebildet.</p>

Studie	Operationalisierung
NN7999-3775	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie NN7999-3747 beschrieben. Diejenigen Patienten, die im Studienverlauf einmal den Behandlungsarm wechselten, konnten doppelt gezählt werden. Die Ergebnisse werden zum einen für diejenigen Patienten dargestellt, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) erhielten (N=52) und zum anderen für diejenigen Patienten, die auch in Studie NN7999-3747 mit 40 I.E./kg KG therapiert wurden (N=22).
Abkürzungen: CHO: Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary); ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; EU: Europäische Union; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; PEG: Polyethylenglycol	

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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b
a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern erfolgte im Labor mit standardisierten Testverfahren. Eine subjektive Beeinflussung durch Patienten oder behandelnde Personen kann ausgeschlossen werden.

Die Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem Safety Analysis Set, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern ist für die beiden Prophylaxe-Arme als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern für die gemäß deutscher Fachinformation relevante Patientenpopulation aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG und der Bedarfsbehandlung (zugelassene Dosierung / Art der Anwendung) der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 dargestellt (Novo Nordisk 2017a). Ergänzend werden die Resultate der für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, stratifiziert nach Art der Therapie vor Studienbeginn (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung), abgebildet. Zur Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden zusätzlich die Daten der in die beiden Studien eingebundenen Patienten aus Deutschland und den anderen EU-Ländern, Frankreich, Großbritannien, Italien und Niederlande, für den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775		
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 43 ^a	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 22 ^b	Bedarfsbe- handlung N = 5
Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, N	0	0	0	0	0
Patienten mit Antikörpern gegen Nonacog beta pegol (Refixia [®]), N	1	0	0	0	0
Patienten mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, N	1	0	3	2	1

a: Patienten ohne Behandlungswechsel im Studienverlauf; b: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG
Abkürzungen: CHO: Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary); FIX: (Blutgerinnungs-) Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; N: Anzahl
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)

Studie NN7999-3747

Während der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche traten keine Hemmkörper gegen Faktor IX auf. Bei einem Patienten wurden bindende Antikörper gegen Nonacog beta pegol (Refixia[®]) ohne inhibitorischen Effekt gemessen. Der Patient wurde vor der Studienteilnahme nicht mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) im Rahmen einer früheren Studie behandelt. Bei einem weiteren Patienten traten im

Studienverlauf Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein auf, ohne dass damit zusammenhängende UE berichtet oder ein Anstieg des Titers der Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein nach 55 Nonacog beta pegol (Refixia®)-Expositionstagen verzeichnet wurden.

Studie NN7999-3775

Hemmkörper gegen Faktor IX oder bindende Antikörper gegen Nonacog beta pegol (Refixia®) traten im Verlauf der 12 Monate Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche bei keinem Patienten auf. Zwei Patienten entwickelten Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein. Einer der beiden Patienten, die im Verlauf der 24-monatigen Behandlung positiv auf Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein getestet wurden, wies die Antikörper bereits während der ersten 12 Therapiemonate auf. Sicherheitsbedenken ergaben sich für keinen dieser beiden Patienten mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein.

Ergänzende Analyse – Therapieregime vor Studienbeginn

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern für die Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG, bezogen auf die Hämophilie B-Behandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patienten aus Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG – Therapieregime vor Studienbeginn

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe N = 17	Bedarfsbe- handlung N = 12	Prophylaxe N = 11 ^a	Bedarfsbe- handlung N = 11 ^a
Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX, N	0	0	0	0
Patienten mit Antikörpern gegen Nonacog beta pegol (Refixia®), N	0	1	0	0
Patienten mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein, N	0	1	0	2

a: Patienten auch in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG
Abkürzungen: CHO: Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary); FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; N: Anzahl
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g)

Bei keinem der Patienten entwickelten sich im Verlauf der 12-monatigen bzw. 24-monatigen Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) Hemmkörper gegen den Faktor IX.

Bei einem Patienten aus der Bedarfsbehandlungsgruppe konnten im Verlauf der 12-monatigen Behandlung (Studie NN7999-3747) Antikörper gegen Nonacog beta pegol (Refixia®) nachgewiesen werden. Dieser Patient war zuvor nicht prophylaktisch mit einem Faktor IX-Präparat behandelt worden.

Bei einem bzw. zwei Patienten aus der Bedarfsbehandlungsgruppe konnten im Verlauf der 12-monatigen (Studie NN7999-3747) bzw. 24-monatigen (Studie NN7999-3775) Behandlung Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein nachgewiesen werden. Diese Patienten waren zuvor nicht prophylaktisch mit einem Faktor IX-Präparat behandelt worden.

Ein prophylaktisch vorbehandelter Patient aus Großbritannien entwickelte während der Studie NN7999-3775 Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein. Dieser Patient ist in Tabelle 4-90 nicht gelistet, da er erst zu Studie NN7999-3775 in den Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG wechselte, nachdem er in Studie NN7999-3747 in Prophylaxe-Arm 10 I.E./kg KG therapiert worden war. Er wird der Vollständigkeit halber hier erwähnt.

Die nachgewiesenen Antikörper waren nicht persistent und wiesen einen niedrigen Titer auf. Sicherheitsbedenken ergaben sich für keinen der Patienten.

Ergänzende Analyse – EU-Population

Mit Ausnahme des vorstehend beschriebenen Patienten aus Großbritannien mit Antikörpern gegen CHO-Wirtszellprotein traten im Verlauf der 12 bzw. 24 Monate Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche bei keinem weiteren Patienten der EU-Population Hemmkörper gegen Faktor IX bzw. Antikörper gegen Nonacog beta pegol (Refixia[®]) oder CHO-Wirtszellprotein auf. Im Hinblick auf die insgesamt zu extrem geringe Anzahl an Patienten mit Hemmkörpern oder Antikörpern (Tabelle 4-89), kann eine Vergleichbarkeit zwischen der Gesamtpopulation und der EU-Population angenommen werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.2.3.3.12 Mortalität – 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 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NN7999-3747	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE-Dokumentation erfasst. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten aus den beiden Prophylaxe-Armen und dem Bedarfsbehandlungsarm einbezogen, die im Studienverlauf wenigstens eine Injektion des Prüfpräparates erhalten hatten (Safety Analysis Set). Zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten aus dem Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG (zugelassene Dosierung) herangezogen. Die Ergebnisse für den Bedarfsbehandlungsarm wurden zusätzlich abgebildet.
NN7999-3775	Operationalisierung wie für Studie NN7999-3747 beschrieben.
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se	

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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NN7999-3747	niedrig ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
NN7999-3775	--- ^b	nein	ja	ja	ja	--- ^b
a: Niedriges Verzerrungspotenzial für die randomisierten Prophylaxe-Arme, Verzerrungspotenzial nicht beurteilbar für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm; b: Entfällt, Studie nicht randomisiert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Beeinflussung des Endpunkts Mortalität durch Patienten oder behandelnde Personen kann ausgeschlossen werden.

Die Mortalität wurde in der Studie NN7999-3747 getrennt für die beiden Prophylaxe-Arme und den Bedarfsbehandlungsarm ausgewertet. Die Analyse basierte auf dem Safety Analysis Set, in das alle Patienten eingeschlossen waren, die im Studienverlauf mindestens eine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten. Ein Wechsel der in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisierten Patienten in den anderen im Studienverlauf war nicht erlaubt. Das

Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität ist für den Prophylaxe-Arm als niedrig einzustufen.

Für die nicht randomisierte Studie NN7999-3775 ist nach den Vorgaben von Anhang 4-F keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.

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.

Im Verlauf der beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 verstarb nur ein Patient, daher wird der Endpunkt Mortalität ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

	Studie NN7999-3747		Studie NN7999-3775	
	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 29	Bedarfsbe- handlung N = 15	Prophylaxe (40 I.E./kg) N = 42	Bedarfsbe- handlung N = 5
Fatale SUE, N	0	0	1 ^{a,b}	0

a: Tod infolge eines Leberzellkarzinoms, ohne Bezug zum Prüfpräparat; b: Prophylaxe-Arm 10 I.E./kg KG in Studie NN7999-3747
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; KG: Körpergewicht; N: Anzahl; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Novo Nordisk 2017e, 2017f, 2017g; Novo Nordisk A/S 2013, 2014c)

Während der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche in Studie NN7999-3747 trat kein Todesfall auf; im Verlauf der 12 Therapiemonate in Studie NN7999-3775 verstarb ein Patient an einem Leberzellkarzinom, das ohne ursächlichen Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) beurteilt wurde.

4.3.2.3.4 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.

Die Hämophilie B zählt zu den seltenen Erkrankungen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl waren im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Post-hoc erfolgten Subgruppenanalysen für folgende Faktoren:

- Therapieregime vor Studienbeginn (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung)
- Region (EU-Länder)

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte werden für die zugelassene Dosierung von Nonacog beta pegol (Refixia®), 40 I.E./kg KG, tabellarisch dargestellt. Die Besprechung erfolgt im Anschluss an die Präsentation der jeweiligen Endpunktergebnisse für die Gesamtpopulation in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse nach Alter, Krankheitsschwere sowie Länder- oder Zentrumseffekten wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für keinen Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen erreicht wurden (IQWiG 2017a).

Eine Subgruppenanalyse für das Geschlecht ist nicht zielführend, da die Hämophilie B bei Frauen sehr selten auftritt, und keine Frauen mit der Erkrankung in die in diesem Dossier bewerteten klinischen Studien mit Nonacog beta pegol (Refixia®) eingebunden waren.

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.

Für die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden die nachfolgend zusammengefassten Ergebnisse aus den beiden klinischen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 für die gemäß deutscher Fachinformation zugelassene Patientenpopulation der Patienten mit Hämophilie B im Alter ab 12 Jahren erzielt (Novo Nordisk 2017a).

Auflösung von Zielgelenken

In der Gesamtpopulation der Studie NN7999-3747 wiesen zwei von 15 Patienten mit Zielgelenken zu Baseline (13,3 %) nach 12-monatiger Prophylaxebehandlung (40 I.E./kg KG einmal pro Woche) mit Nonacog beta pegol (Refixia®) je ein Zielgelenk auf.

Zum Ende der 12 Monate Behandlung in Studie NN7999-3775 wurden bei drei von 30 Patienten mit Zielgelenken vor Beginn der Studie (10 %) noch ein bis zwei Zielgelenke beobachtet.

Nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche konnte für 15 Patienten eine 100 %ige Auflösung aller Zielgelenke gezeigt werden.

Die Subpopulation der prophylaktisch vorbehandelten Patienten zeigte nach insgesamt 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche ebenfalls eine vollständige Auflösung ihrer Zielgelenke.

Das gleiche gilt für die Patienten der EU-Population. Hier ist anzumerken, dass bei lediglich zwei der insgesamt neun Patienten (22,2 %) vor Behandlungsbeginn (Studie NN7999-3747) Zielgelenke vorlagen.

Faktor IX-Aktivität

Der Faktor IX-Talspiegel persistierte sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei den Patienten unter Prophylaxe in der Vorbehandlung und den EU-Patienten nach 12 und 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Bereich von 20 % oder darüber.

Der Faktor IX-Spiegel im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion ließ einen sehr langsamen Rückgang der Aktivität erkennen. Nach Einzeldosis wurde erst zwischen 96 und 168 Stunden nach Injektion eine Konzentration knapp unter 20 % gemessen, während die Faktor IX-Aktivität in der Studie NN7999-3747 im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion noch 31 % betrug.

Vermeidung von Blutungsepisoden

In der Gesamtpopulation lag die ABR nach 12-monatiger Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Median bei 1,04 (Studie NN7999-3747) und ging während der 12-monatigen Therapie in Studie NN7999-3775 auf 1,00 zurück. Die Patienten mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten erreichten einen deutlichen Rückgang der ABR auf einen medianen Wert von 0,47.

Bei den prophylaktisch vorbehandelten Patienten ging die individuelle mediane ABR von 4,00 im letzten Jahr vor Beginn der Studie NN7999-3747 nach 12 bzw. 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Median über 1,93 auf 1,00 zurück.

In der EU-Population wurden nach 12 bzw. 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche mit 1,04 (Studie NN7999-3747) bzw. 1,06 (Studie NN7999-3775) vergleichbare mediane jährliche Blutungsraten gemessen.

Die Anzahl der Blutungen reduzierte sich nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche in der Gesamtpopulation von 70 bei 16 Patienten (Studie NN7999-3747) auf 26 bei 11 Patienten nach insgesamt 24-monatiger Therapie (Studie NN7999-3775). Im gesamten Studienverlauf waren die Blutungen zu einem höheren Prozentsatz traumatischer als spontaner Natur, traten überwiegend als Gelenkblutungen auf und wurden ausschließlich als leicht bis mäßig klassifiziert.

Der prozentuale Anteil der Blutungen sowie Ursache, Lokalisation und Klassifikation waren in den Gruppen der prophylaktisch vorbehandelten Patienten und der EU-Patienten mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Pharmakokinetik

Für Gesamtpopulation, prophylaktisch vorbehandelte Patienten und EU-Patienten wurden im Verlauf der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche (Studie NN7999-3747) vergleichbare Ergebnisse der pharmakokinetischen Parameter erzielt. Die geometrischen Mittelwerte für Faktor IX-Talspiegel, AUC und Halbwertszeit fielen im Steady State gegenüber den Messungen nach Einzeldosis zum Teil deutlich höher aus. Für Faktor IX-Talspiegel, AUC und Halbwertszeit erreichten die drei Gruppen Konzentrationen über 20 %, 80 I.E.*h/mL bzw. 100 Stunden. Wiederfindungsrate und Clearance zeigten dagegen mit 0,02 [I.E./mL/I.E./kg] bzw. knapp über 0,4 mL/h/kg keine nennenswerten Unterschiede zwischen Einzeldosis und Steady State in den drei Gruppen.

EQ-5D – Utility Index

In den jeweils 12-monatigen Behandlungsphasen in den beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche steigerte sich der Utility Index des generischen Fragebogens der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D in der Gesamtpopulation auf 0,85 und lag damit im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens. In der Gruppe der über insgesamt 24 Monate therapierten Patienten manifestierte sich der Utility Index bereits nach den ersten 12 Monaten auf dem maximalwert von 1,0, auf dem er über die weiteren 12 Monate persistierte.

Das gleiche Ergebnis wurde für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten nach 12 und 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche erzielt, die Patienten der EU-Population erreichten Endwerte von 0,83 nach 12 Monaten (Studie NN7999-3747) und 0,85 nach 24 Monaten (Studie NN7999-3775).

EQ-5D – VAS

Für die Gesamtpopulation sowie für die über insgesamt 24 Monate mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche behandelten Patienten lag der mediane Gesamtscore der VAS des generischen EQ-5D-Fragebogens der gesundheitlichen Lebensqualität nach 12 und 24 Monaten stabil bei jeweils 90,0 und damit knapp unterhalb des bestmöglichen subjektiven Wohlbefindens.

Auf demselben Niveau befand sich der VAS-Score nach 12 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche in der Gruppe der prophylaktisch vorbehandelten Patienten, während er nach insgesamt 24 Monaten einen Endwert im Median von 87,5 erreichte. Dieser niedrigere Score lässt sich in erster Linie auf die Beurteilung durch einen Patienten zurückführen, der seine Lebensqualität zum Ende der 24-monatigen Therapie mit lediglich 10,0 beurteilte, ohne dass eine Begründung für diesen niedrigen Score hergeleitet werden könnte.

Etwas weniger deutliche Verbesserungen als in der Gesamtpopulation wurden für die EU-Population mit Endwerten von im Median 77,50 nach 12 Monaten (Studie NN7999-3747) bzw. 80,00 nach 24 Monaten (Studie NN7999-3775) verzeichnet.

Haemo-QoL

Der gesundheitsbezogene Fragebogen Haemo-QoL ergab für die 13- bis 16-jährigen Patienten der Gesamtpopulation zum Ende der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche eine Verbesserung der subjektiven Lebensqualität im Mittel um -4,3 auf einen Gesamtscore von 26,0 (Studie NN7999-3747). Nach 12 Monaten Therapie in der Extensionsstudie NN7999-3775 betragen die mittlere Veränderung -7,6 und der Gesamtscore 21,4. Die deutlichsten Verbesserungen wurden von den jugendlichen Patienten in der Dimension „Familie“ mit -15,5 (Studie NN7999-3747) und in der Dimension „Unterstützung“ mit -22,9 (Studie NN7999-3775) angegeben.

Vergleichbare Ergebnisse berichteten die prophylaktisch vorbehandelten 13- bis 16-jährigen Patienten sowohl nach 12 als auch nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche. Mit den stärksten Verbesserungen um -15,6 bzw. um -39,1 ebenfalls in den Dimensionen „Familie“ (Studie NN7999-3747) und „Unterstützung“ (Studie NN7999-3775) lag der Gesamtscore zum Ende der 24-monatigen Behandlung im Mittel bei 20,7 und damit stabil im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens.

Haem-A-QoL

Die erwachsenen Patienten der Gesamtpopulation beurteilten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL-Fragebogens nach jeweils 12 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche insgesamt mit 29,4 (Studie NN7999-3747) bzw. 34,5 (Studie NN7999-3775). Die mittleren Veränderungen betragen -6,4 bzw. -3,4. Die deutlichsten Verbesserungen wurden mit -15,3 in der Dimension „Sport“ und -17,3 in der Dimension „körperliche Gesundheit“ genannt. Nach insgesamt 24-monatiger Behandlung war die Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens mit -1,2 etwas geringer ausgeprägt. Bei einem mittleren Gesamtscore von 33,4 persistierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität dennoch im oberen Bereich.

In der Gruppe der erwachsenen Patienten mit Prophylaxe in der Vorbehandlung wurden die deutlichsten Verbesserungen des subjektiven Wohlbefindens nach 12-monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche ebenfalls in der Dimension „Sport“ mit -15,7 (Studie NN7999-3747) und nach 24-monatiger Therapie in der Dimension „körperliche Gesundheit“ mit -12,5 erreicht (Studie NN7999-3775). Insgesamt verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24 Monaten mit mittleren -6,3 auf einen Gesamtscore von 29,7 deutlicher als in der Gesamtpopulation nach jeweils 12-monatiger Therapie.

Das positive Ergebnis im Hinblick auf die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Haem-A-QoL-Fragebogen bestätigten auch die Patienten der EU Population. Mit mittleren Verbesserungen um -3,4 auf 29,8 (Studie NN7999-3747)

bzw. -4,4 auf 30,1 (Studie NN7999-3775) nach 12 und 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche manifestierte sich das subjektive Wohlbefinden im oberen Bereich.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche war ausgezeichnet. Im Verlauf von 12 Monaten Behandlung in Studie NN7999-3747 traten bei 25 Patienten insgesamt 107 UE auf, entsprechend einer Gesamtrate von 3,83 UE pro Patientenjahr unter Therapie. Lediglich drei UE, entsprechend einer Gesamtrate von 0,11, wurden als schwer eingestuft und acht UE, entsprechend einer Gesamtrate von 0,29, in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) beurteilt. Letztere wurden ausnahmslos als UE des Schweregrad leicht eingestuft. Drei Patienten erlitten jeweils ein SUE, entsprechend einer Gesamtrate von 0,11; keines stand in kausalem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]).

Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775) reduzierte sich die Gesamtzahl an UE auf 43, entsprechend einer Gesamtrate von 1,92 UE pro Patientenjahr unter Therapie. Nur ein UE wurde mit der Intensität schwer und ein weiteres als schwerwiegend beurteilt, keines mit kausalem Bezug zum Prüfpräparat.

Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie NN7999-3775 an einem Leberzellkarzinom, das ebenfalls ohne Relation zu Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bewertet wurde. Die übrigen UE / SUE führten nicht zum Studienabbruch.

Im gesamten Studienverlauf von 24 Monaten traten unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen auf.

Vergleichbare Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit wurden für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten sowie die Patienten der EU-Population nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche erzielt.

Im Verlauf der 12- bzw. 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche entwickelte kein Patient Hemmkörper gegen Faktor IX, bei einem Patienten wurden bindende Antikörper ohne inhibitorischen Effekt gegen Nonacog beta pegol (Refixia[®]) und bei insgesamt drei Patienten Antikörper gegen CHO-Wirtszellprotein gemessen. Sicherheitsbedenken ergaben sich bei keinem dieser Patienten.

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.

Die eingereichten Unterlagen zu dem zu bewertenden Arzneimittel basieren auf den Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia®). Die Studien folgten den Leitlinien der EMA für die Durchführung klinischer Zulassungsstudien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparaten, die eine Vergleichstherapie aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten mit Hämophilie B nicht explizit fordern (EMA 2015). Der Verzicht auf aktiv kontrollierte Studien bei dieser seltenen Erkrankung erscheint darüber hinaus gerechtfertigt, da alle verfügbaren plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparate den fehlenden Gerinnungsfaktor substituieren und damit dem körpereigenen Protein in der Wirkweise vergleichbar sind. Der hämostatische Effekt ergibt sich aus der Therapie mit einem Faktor IX-Präparat folglich ebenso wie die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte.

Alle Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia®) wurden ohne Vergleichsarm konzipiert. Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entsprechen die Studien somit der Evidenzstufe IV (BMJV 2017).

Die Studie NN7999-3747 beinhaltete zwei Prophylaxe-Arme und einen Bedarfsbehandlungsarm. Da die Zuteilung der Patienten zu einem der beiden Prophylaxe-Arme randomisiert und einfachblind erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für diese beiden Therapieregime als niedrig einzustufen. Die zusätzliche Behandlungsoption entsprechend Bedarf ermöglicht eine kontrollierte Endpunktbewertung durch die prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®).

Die Studie NN7999-3775 wurde als Extensionsstudie der Studie NN7999-3747 durchgeführt. Die Zuteilung der Patienten zu einem der insgesamt vier Behandlungsarme, drei Prophylaxe-Arme und ein Bedarfsbehandlungsarm, erfolgte nach Absprache zwischen Untersucher und Patient. Da zu Beginn und im Verlauf der Studie Behandlungswechsel erlaubt waren, ist ein Wirksamkeitsvergleich zwischen den Therapiegruppen erschwert. Aus diesem Grund wurde eine Zusatzanalyse für diejenigen Patienten durchgeführt, die in beiden Studien Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zugelassenen Dosierung von 40 I.E./kg KG einmal pro Woche erhalten hatten. Damit sind Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit herleitbar.

Für beide Studien wurden die Endpunkte zusätzlich im Hinblick auf die Behandlung, Prophylaxe oder Bedarf, in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn analysiert, um Aussagen über Wirkweise und Vergleich mit der ZVT zu ermöglichen.

Die Studie NN7999-3773 untersuchte den präventiven und therapeutischen Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia®) während und nach operativen Eingriffe. Die Studie wird an dieser Stelle in die Nutzenbewertung einbezogen, da die Beurteilung eines Faktor IX-Präparates im perioperativen Therapieregime Bestandteil der Anforderung der EMA-Leitlinien ist und somit eine weitere Möglichkeit zur Herleitung des medizinischen Nutzens auch im Rahmen einer einarmigen Studie bietet.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie B wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines „Anhaltspunkts“ beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunkte „Auflösung von Zielgelenken“ und „Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik“ für die Morbidität sowie die krankheitsspezifischen Fragebögen „Haemo-QoL“ und „Haem-A-QoL“ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Auflösung von Zielgelenken

Ein Gelenk mit mindestens drei spontanen Blutungen in einem Zeitraum von sechs Monaten wurde entsprechend der Leitlinie der ISTH als Zielgelenk definiert. Bei maximal zwei

Einblutungen während 12 aufeinanderfolgender Monate wird das Zielgelenk als aufgelöst betrachtet (Blanchette 2014).

Zu Baseline verzeichneten 15 Patienten in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG 192 Spontanblutungen in 24 Zielgelenke (Studie NN7999-3747). Elf dieser Patienten erhielten Nonacog beta pegol (Refixia®) in der Dosierung von 40 I.E./kg KG über insgesamt 24 Monate. Für diese Patienten lagen zu Baseline 17 Zielgelenke vor mit 136 spontanen Einblutungen (Studie NN7999-3775). Über die gesamte Behandlungsdauer mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche kam es lediglich bei einem Patienten zu einer traumatischen Zielgelenkblutung (Tabelle 4-41).

Keiner der prophylaktisch vorbehandelten Patienten oder der EU-Patienten entwickelte im Verlauf der 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) Zielgelenkblutungen (Tabelle 4-42, Tabelle 4-43). Damit konnte bei allen Patienten mit Zielgelenken zu Baseline eine 100 %ige Auflösung der Zielgelenke gezeigt werden. Für die Anzahl der spontanen Zielgelenkblutungen wurde nach 24-monatiger Prophylaxe-Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche ungeachtet der Vortherapie ein dramatischer Rückgang von 136 zu Baseline auf null erzielt.

Die Patienten mit einer mindestens 12-monatigen prophylaktischen Vorbehandlung mit einem anderen Faktor IX-Präparat, hatten zu Baseline noch 49 spontane Zielgelenkblutungen. Im Verlauf der Studie ging in der 24-monatigen Prophylaxe mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche die Anzahl der Blutungen in ihre Zielgelenke auf insgesamt Null zurück. Damit konnte gezeigt werden, dass eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) auch bei Patienten, die vorher mit einem rekombinaten oder aus humanen Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat behandelt worden waren, zu einer deutlichen Absenkung der Zielgelenksblutungen führt und letztendlich die Zielgelenke auflöst. Dieser Vergleich kann als direkter Nachweis der verbesserten Morbidität von Nonacog beta pegol (Refixia®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche für den Endpunkt Zielgelenksauflösung, durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden sowohl bibliografische Datenbanken als auch Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden für die Endpunkte Faktor IX-Aktivitätslevel und Zielgelenksauflösung 24 Studien mit relevanten Informationen zu einem oder beiden Endpunkten identifiziert. Die überwiegende Mehrheit der identifizierten Publikation enthielt keinen Hinweis auf eine Veränderung der Anzahl der Zielgelenke im Verlauf der Studie. In der Studie von Löfqvist et al. konnte nachgewiesen werden, dass durch eine strikt eingehaltene hochdosierte Prophylaxe, die im frühen Kindesalter begonnen wird, eine fast vollständige Eliminierung von Blutungen und Gelenkdefekten erreicht werden kann (Löfqvist 1997). Jedoch gibt die Studie keinen Hinweis darauf, ob sich einmal gebildete Zielgelenke durch ein hochdosiertes Prophylaxe-Regime wieder auflösen lassen. Andere Publikationen legen keinen Vorteil anderer Faktor IX-Präparate bei der Auflösung von Zielgelenken nahe (Novo Nordisk 2017b).

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen am Endpunkt Auflösung von Zielgelenken, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik

Der Faktor IX-Talspiegel nach 12 Monaten Behandlung (Studie NN7999-3747) mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) wurde im Mittel auf 27,3 % (95 % KI: [24,8; 30,0]) berechnet, nach weiteren 12 Monaten auf 21,3 % (95 % KI: [18,9; 24,1]) und nach insgesamt 24 Monaten Therapie auf 19,9 % (95 % KI: [15,9; 24,9]) (Studie NN7999-3775). Im Verlauf der beiden Studien lag der niedrigste Faktor IX-Talspiegel im geometrischen Mittel auf 25,1 % bzw. auf 19,5 %. Ein vergleichbarer Minimalwert wurde mit 20,8 % (geometrisches Mittel) für die Patienten mit insgesamt 24-monatiger Behandlung gemessen. Bei den Visiten 5 und 6 waren von lediglich fünf bzw. einem Patienten Werte verfügbar, die Talspiegel dieser Visiten bleiben daher unberücksichtigt (Studie NN7999-3775). Der supportive Endpunkt Faktor IX-Aktivität bis zu sieben Tage nach Injektion bestätigte die hohen Faktor IX-Aktivitäten, die im geometrischen Mittel nach Einzeldosis bis zu 96 Stunden nach Injektion über 30 % und im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion stabil über 30 % lagen.

Mit Faktor IX-Aktivitäten in allen untersuchten Patientenpopulationen dauerhaft im Bereich von 20 % bzw. darüber werden mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche Faktor IX-Talspiegel gemessen, die noch oberhalb des vom WFH als ideal angesehenen Wertes von 15 % liegen (Skinner 2012). Derart hohe Faktor IX-Talspiegel konnten bisher mit keinem anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat in zulassungskonformer Dosierung erreicht werden.

Wiederfindungsrate und AUC lagen nach Injektion von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) sowohl nach Einzeldosis als auch im Steady State stabil bei Konzentrationen im geometrischen Mittel von 0,02 I.E./mL pro I.E./kg bzw. über 80 I.E.*h/mL. Die Halbwertszeit betrug im geometrischen Mittel nach Einzeldosis rund 80 Stunden und stieg im Steady State auf über 100 Stunden an. Damit wurden für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in der zugelassenen Dosierung von 40 I.E./kg KG im Vergleich zu anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparaten deutlich höhere Wiederfindungsraten und AUC-Werte sowie längere Halbwertszeiten erreicht.

Die kontinuierlich hohen Faktor IX-Spiegel sowie die gegenüber anderen Faktor IX-Präparaten längere Verweildauer von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) im Körper bedeuten für den Patienten eine länger anhaltende Prophylaxe von Spontanblutungen und ermöglichen gleichzeitig ein längeres Injektionsintervall. Die wirksame Prophylaxe und die damit einhergehende

Verbesserung des Gesundheitszustands spiegeln sich in der Abnahme der jährlichen Blutungsrate (ABR) wider. Die prophylaktisch vorbehandelten Patienten verzeichneten einen medianen ABR-Rückgang von 4,00 zu Baseline auf 1,93 nach 12 Monaten und auf 1,00 nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche (Tabelle 4-53).

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche für den Endpunkt Faktor IX-Aktivitätslevel durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden sowohl bibliografische Datenbanken als auch Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden für die Endpunkte und Zielgelenksauflösung 24 Studien mit relevanten Informationen zu einem oder beiden Endpunkten identifiziert. In keiner der eingeschlossenen Studien konnte ein ähnlich hoher prophylaktischer Schutz, wie er unter Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche nachgewiesen wurde, verzeichnet werden. Einzig für die Halbwertszeit verlängerten Wirkstoffe Albutreponacog alfa (Idelvion®) und Eftrenonacog alfa (Alprolix®) konnte eine höhere mittlere Faktor IX-Aktivität festgestellt werden. Es wurden mit beiden Präparaten jedoch erheblich niedrigere Spiegel gemessen als mit Nonacog beta pegol (Refixia®). Auch weitere Publikationen zu rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit legen keinen Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung der Faktor IX-Aktivität gegenüber Nonacog beta pegol (Refixia®) nahe (Novo Nordisk 2017b).

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia®) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen an den Endpunkten Faktor IX-Aktivität und Pharmakokinetik, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Haemo-QoL

Die 13- bis 16-jährigen Patienten beurteilten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Haemo-QoL-Fragebogens nach jeweils 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Mittel um -4,3 Punkte (Studie NN7999-3747) bzw. -7,4 Punkte (Studie NN7999-3775) besser als zu Studienbeginn. Der Gesamtscore lag mit mittleren 26,0 bzw. 21,4 stabil im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens. Besonders deutliche Verbesserungen mit Änderungen über 10 Punkte wurden in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ mit -11,5, „Selbsteinschätzung“ mit -14,3 und „Familie“ mit -15,5 (Studie NN7999-3747) bzw. in den Dimensionen „Selbsteinschätzung“ mit -16,0 und „Unterstützung“ mit -22,9 (Studie NN7999-3775) berichtet.

Für die jugendlichen Patienten, die vor der Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) bereits über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten mit einem plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparat prophylaktisch therapiert worden waren, fallen die Ergebnisse nach der gesamten Behandlungsdauer von 24 Monaten mit 40 I.E./kg KG Nonacog

beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche noch besser aus. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt verbesserte sich um mittlere -6,6 auf 20,7. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich mit -39,1 für die Dimension „Unterstützung“. Auch in der Dimension „Sport“, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie als eine der am stärksten beeinträchtigt empfinden, wurde mit -11,0 eine ausgeprägte Verbesserung berichtet (Ferreira 2013).

Für den Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haemo-QoL, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Haem-A-QoL

Ein ähnlich positives Ergebnis hinsichtlich Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten die erwachsenen Patienten anhand des krankheitsspezifischen Haem-A-QoL-Fragebogens. Nach jeweils 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche betrug die Steigerung des subjektiven Wohlbefindens im Mittel insgesamt -6,4 (Studie NN7999-3747) bzw. -3,4 (Studie NN7999-3775) und nach 24 Monaten insgesamt -1,2. Die etwas geringere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Monaten mag in der bereits besseren Beurteilung zu Baseline, d. h., nach bereits 12 Monaten Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]), begründet sein.

Die mit mittleren Änderungen um mindestens 10 Punkte deutlichsten Verbesserungen berichteten die Patienten nach 12 Monaten Behandlung mit -15,0 für die Dimension „Gefühle“ und mit -15,3 für die Dimension „Sport“ (Studie NN7999-3747). Nach 12-monatiger Behandlung in der Extensionsstudie NN7999-3775 fielen die positiven Veränderungen in den beiden Dimensionen mit dem größten Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden „Körperliche Gesundheit“ und „Sport“ mit -17,3 bzw. -10,5 am stärksten aus (Ferreira 2013). Nach weiteren 12 Monaten Behandlung wurden in beiden Dimensionen zusätzliche Verbesserungen im Mittel um -2,9 bzw. -2,4 angegeben (Studie NN7999-3775).

Die Patienten, die bereits 12 Monate oder länger mit einem rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparat in der Prophylaxe vorbehandelt waren, erzielten unter anschließender 12 monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche vergleichbare Ergebnisse wie die Gesamtpopulation der Patienten. Die Verbesserungen des Gesamtscores betragen im Mittel -4,4, die deutlichsten Verbesserungen lagen in den Dimensionen „Gefühle“ und „Sport“ bei -16,4 und -15,7 (Studie NN7999-3747). Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung verbesserte sich der Gesamtscore im Mittel sogar um -6,3 auf 29,7 und zeigte damit eine noch stärker ausgeprägte Verbesserung als der Gesamtscore nach 24 Monaten unter Nonacog beta pegol (Refixia[®]), ungeachtet der Vortherapie. Dieses Ergebnis ist auch in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport“ mit mittleren Verbesserungen um -12,5 und -8,1 zu beobachten.

In der Zusammenschau konnten anhand des krankheitsspezifischen Haem-A-QoL-Fragebogens klinisch relevante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der erwachsenen Patienten mit Hämophilie B demonstriert werden. Für den Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haem-A-QoL, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Verträglichkeit und Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche war ausgezeichnet. Insgesamt wurde während der 12-monatigen Behandlungsphase (Studie NN7999-3747) bei drei Patienten jeweils ein SUE dokumentiert. Dies entspricht einer Gesamtrate von 0,11; keines der SUE stand in kausalem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]).

Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775) wurde ein weiteres SUE, das in keinem mit kausalen Bezug zum Prüfpräparat stand, dokumentiert.

Im gesamten Studienverlauf von 24 Monaten traten unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen auf.

Vergleichbare Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit wurden für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten sowie die Patienten der EU-Population nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche erzielt.

Insgesamt ergibt sich daraus für Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche kein Hinweis auf einen Sicherheitsaspekt, der positiv oder negativ bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden müsste.

Perioperatives Management

Ergänzend wird an dieser Stelle die Studie NN7999-3773 dargestellt, welche die präventive und therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei operativen Eingriffen untersuchte. Die Beurteilung eines neuen Faktor IX-Präparates im perioperativen Management zählt nach der EMA-Leitlinie zu den Anforderungen an die Zulassungsstudien (EMA 2015).

Die perioperative hämostatische Erfolgsrate lag bei 100 %. Kein Patient benötigte vor der Operation mehr als eine Injektion von 80 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) oder eine weitere Injektion am Operationstag. An den postoperativen Tagen 1 bis 6 wurden im Mittel 2,2 Injektionen mit einer Dosierung von 41,1 I.E./kg KG verabreicht. Die Anzahl der Injektionen an den postoperativen Tagen 7 bis 13 lag im Mittel bei 1,7 und die Dosierung bei 41,9 I.E./kg KG. Während der Studie trat bei drei Patienten je eine Blutung auf, zwei in das operierte Gelenk und eine traumatischen Ursprungs. Alle drei Blutungen konnten mit einer

Injektion von etwa 42 I.E./kg KG gestillt werden. Die Faktor IX-Aktivität zum Ende der perioperativen Phase wurde im geometrischen Mittel bei 54,6 % gemessen (Studie NN7999-3773).

Insgesamt ergibt sich daraus für die Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche eine Verbesserung der Versorgung dieser Patienten im perioperativem Management, insbesondere durch die Vermeidung oder Verringerung von multiplen oder kontinuierlichen Injektionen, die im perioperativen Management mit anderen Faktor IX-Präparaten üblich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die zusätzlich durchgeführte Analyse für die Patienten der EU-Population ergab für alle Endpunkte mit denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG vergleichbare Ergebnisse. Von einer Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden.

Nachfolgend werden die Aussagen zur Herleitung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene

Morbidität		Ableitung des Ausmaßes	
Endpunkt Auflösung von Zielgelenken (ZG)			
	Baseline vs. 12 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	Baseline vs. 24 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
Anzahl ZG (N)	24 vs. 2 ^a / 9 vs. 2 ^{a, b}	17 vs. 0 / 4 vs. 0	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Blutungen in ZG (N)	192 vs. 19 / 87 vs. 15	136 vs. 1 / 49 vs. 0	
Endpunkt Faktor IX-Aktivität			
	12 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	24 Monate Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
Talspiegel	27,3 % / 25,0 %	19,9 % / 22,5 %	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Endpunkt Pharmakokinetik^c			
	Einzeldosis Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	Steady State Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
Wiederfindungsrate ([I.E./mL]/[I.E./kg])	0,02 / 0,02	0,02 / 0,02	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
AUC (I.E.*h/mL)	86,89 / 81,62	92,10 / 88,36	
Halbwertszeit (t _{1/2}) (Std.)	85,09 / 80,81	110,0 / 106,4	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Ableitung des Ausmaßes
Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haemo-QoL			
	12 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	24 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
Gesamtscore	26,0 (-4,3) / 25,9 (-4,2)	21,4 (-7,4) / 20,7 (-6,6)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Körperliche Gesundheit	29,5 (-11,5) / 29,5 (-11,6)	28,2 (-5,0) / 31,3 (1,8)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Selbsteinschätzung	15,8 (-14,3) / 15,6 (-14,4)	16,4 (-16,0) / 12,5 (-4,4)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Familie	21,3 (-15,5) / 21,1 (-16,6)	17,8 (-5,6) / 14,8 (-8,6)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Unterstützung	52,6 (-3,8) / 52,5 (-3,8)	39,6 (-22,9) / 32,8 (-39,1)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Sport	32,0 (-5,5) / 31,9 (-5,6)	27,4 (-8,8) / 25,8 (-11,0)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haem-A-QoL			
	12 Monate (Änderung gegenüber Baseline) Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	24 Monate (Änderung gegenüber Baseline) Gesamtpopulation / Vor- behandlung Prophylaxe	
Gesamtscore	29,4 (-6,4) / 35,4 (-4,4)	34,5 (-3,4) / 36,0 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Körperliche Gesundheit	27,5 (-8,1) / 28,8 (0,9)	24,9 (-17,3) / 17,5 (-12,5)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gefühle	18,1 (-15,0) / 18,8 (-16,4)	14,3 (-6,7) / 11,5 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Sport	47,4 (-15,3) / 51,3 (-15,7)	35,8 (-10,5) / 36,7 (-8,1)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.6.4); b: (Novo Nordisk A/S 2013) (siehe Tab. 16.2.4.7); c: Geometrische Mittelwerte			
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; N: Anzahl; QoL: Lebensqualität (quality of life); t: Zeit; ZG: Zielgelenke			

Zusammenschau

Zusammenfassend ergab sich für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat, im Anwendungsgebiet Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener

Faktor IX-Mangel) ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen basiert auf der dramatischen, bisher in diesen Patienten nicht erreichten Auflösung von Zielgelenken, der hohen Faktor IX-Aktivität und der Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an Haemo-QoL und Haem-A-QoL. Die Ergebnisse werden durch weitere konsistente Vorteile hinsichtlich einer Reduktion der annualisierten Blutungsrate und supportive Ergebnisse aus dem perioperativen Management unterstützt. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Nonacog beta pegol (Refixia®) als sehr verträglich angesehen werden kann. Da die Ergebnisse jedoch nicht in einer Studie erbracht wurden, die diese Zusammenhänge im Parallelgruppen-Design untersuchte, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, Ausmaß zumindest beträchtlich

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.

Die Leitlinien der EMA zu den Anforderungen an klinische Zulassungsstudien für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor IX-Präparate schließen randomisierte vergleichende Studien aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Hämophilie B nicht explizit ein (EMA 2015). Die Zulassungsstudien für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) wurden unter Berücksichtigung der EMA-Leitlinien konzipiert und demzufolge unkontrolliert durchgeführt.

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)

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.

(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 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.

Nicht zutreffend.

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).

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.

Tabelle 4-96: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NN7999-3747 NCT01333111 2010-023069-24	Ja (Novo Nordisk A/S 2013)	Ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2017b) EU Clinical Trials Register (EUCTR)(EU-CTR 0000a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013a) PharmNet.Bund (PharmnetBund 0000a)	Ja (Collins 2014)
NN7999-3775 NCT01395810 2010-023072-17	Ja (Novo Nordisk A/S 2014a)	Ja clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2017a) EU Clinical Trials Register (EUCTR) (EU-CTR 0000b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2013b) PharmNet.Bund (PharmnetBund 0000b)	Ja (Young 2016)

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. Blanchette V. S., Key N. S., Ljung L. R. et al. 2014. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of thrombosis and haemostasis 12 (11), S. 1935–1939.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 11.09.2017.
3. Carcao M. 2014. *Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates*. Haemophilia 20 (Suppl 4), S. 99–105.
4. ClinicalTrialsGOV 2017a. *Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810 / NN7999-3775 2010-023072-17 U1111-1121-5408*

- JapicCTI-121812*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810>, abgerufen am: 06.10.2017.
5. ClinicalTrialsGOV 2017b. *Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients: NCT01333111 / NN7999-3747 2010-023069-24 U1111-1119-6415 JapicCTI-111644*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111>, abgerufen am: 06.10.2017.
 6. Collins P. W., Young G., Knobe K. et al. 2014. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial*. *Blood* 124 (26), S. 3880–3886.
 7. Dale T. M., Saucedo J. M. und Rodriguez-Merchan E. C. 2015. *Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management*. *Journal of shoulder and elbow surgery* 24 (10), S. 1669–1678.
 8. Deutsches Hämophilieregister (DHR) 2014. *Protokoll der 13. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 12.02.2014: im Rahmen der 58. Jahrestagung der GTH in Wien*. Verfügbar unter: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-140212.pdf?__blob=publicationFile&v=3, abgerufen am: 12.04.2017.
 9. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000a. *A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha.: 2010-023069-24 / NN7999-3747*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24, abgerufen am: 06.10.2017.
 10. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000b. *Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17 / NN7999-3775*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17, abgerufen am: 06.10.2017.
 11. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products: EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1 (Agreed by Paediatric Committee (PDCO) in November 2015)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf, abgerufen am: 18.01.2017.
 12. Ferreira A. A., Leite, Isabel Cristina Goncalves, Bustamante-Teixeira M. T. et al. 2013. *Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-Qol) at a Brazilian blood center*. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 35 (5), S. 314–318.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen*

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf, abgerufen am: 12.04.2017.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008: zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 05. August 2017.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
 15. Gringeri A., Leissing C., Cortesi P. A. et al. 2013. *Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study.* Haemophilia 19 (5), S. 736–743.
 16. Gringeri A., Mackensen S. von, Auerswald G. et al. 2004. *Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries.* Haemophilia 10 Suppl 1, S. 26–33.
 17. Gringeri A., Mantovani L. und Mackensen S. von 2006. *Quality of life assessment in clinical practice in haemophilia treatment.* Haemophilia 12 Suppl 3, S. 22–29.
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 415.* Dossierbewertung: A16-24 - 1.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 12.04.2017.
 19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 28.08.2017.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 478.* Dossierbewertung: A16-69 - 1.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A16-69_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 12.04.2017.
 21. Kleijn P. de, Sluiter D., Vogely H. C. et al. 2014. *Long-term outcome of multiple joint procedures in haemophilia.* Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 20 (2), S. 276–281.
 22. Löfqvist T., Nilsson I. M., Berntorp E. et al. 1997. *Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up.* Journal of internal medicine 241 (5), S. 395–400.
 23. Mackensen S. von und Bullinger M. 2004a. *Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL).* Haemophilia 10 Suppl 1, S. 17–25.

24. Mackensen S. von und Gringeri A. 2004b. *Development and Pilot testing of a Disease-Specific Quality of Life Questionnaire for Adult Patients with Haemophilia (Haem-A-QoL)*. Blood 104 (11), S. 2214.
25. Manco-Johnson M. J., Abshire T. C., Shapiro A. D. et al. 2007. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. The New England journal of medicine 357 (6), S. 535–544.
26. Novo Nordisk 2017a. *Bericht Endpunktbezogene Literaturrecherche*. Data on file.
27. Novo Nordisk 2017b. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
28. Novo Nordisk 2017c. *Zusatzanalyse 1 (zu NN7999-3747)*. Data on file.
29. Novo Nordisk 2017d. *Zusatzanalyse 2 (zu NN7999-3775)*. Data on file.
30. Novo Nordisk 2017e. *Zusatzanalyse 3 (zu NN7999-3747)*. Data on file.
31. Novo Nordisk 2017f. *Zusatzanalyse 4 (zu NN7999-3775)*. Data on file.
32. Novo Nordisk 2017g. *Zusatzanalyse 5 (zu NN7999-3747 und NN7999-3775)*. Data on file.
33. Novo Nordisk A/S 2013. *Clinical Trial Report of trial NN7999-3747: A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B*. Data on file.
34. Novo Nordisk A/S 2014a. *Clinical Trial Report of trial NN7999-3774: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children with Haemophilia B - Main phase/core study*. Data on file.
35. Novo Nordisk A/S 2014b. *Clinical Trial Report of trial NN7999-3773: An open-label, multi-centre, uncontrolled trial to assess efficacy and safety of NNC-0156-0000-0009 during surgical procedures in patients with haemophilia B*. Data on file.
36. Novo Nordisk A/S 2014c. *Clinical Trial Report of trial NN7999-3775: Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B*. Data on file.
37. Oldenburg J., Dolan G. und Lemm G. 2009. *Haemophilia care then, now and in the future*. Haemophilia 15 Suppl 1, S. 2–7.
38. PharmnetBund 0000a. *A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B: 2010-023069-24 / NN7999-3747*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>, abgerufen am: 06.10.2017.
39. PharmnetBund 0000b. *Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17 / NN7999-3775*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>, abgerufen am: 06.10.2017.

40. Pollak E., Muhlan H., Mackensen S. von et al. 2006. *The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia*. Haemophilia 12 (4), S. 384–392.
41. Skinner M. W. 2012. *WFH: Closing the global gap - achieving optimal care*. Haemophilia 18 (Suppl 4), S. 1–12.
42. Srivastava A., Brewer A. K., Mauser-Bunschoten E. P. et al. 2013. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 19 (1), S. e1-47.
43. Uijl I. E. Den, Mauser Bunschoten E. P., Roosendaal G. et al. 2011. *Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand?* Haemophilia 17 (6), S. 849–853.
44. van den Berg M. 2016. *Preventing bleeds by treatment: new era for haemophilia changing the paradigm*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 22 (Suppl 5), S. 9–13.
45. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2013a. *A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm^{TM2}: EUCTR2010-023069-24-NL / NN7999-3747*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023069-24-NL>, abgerufen am: 06.10.2017.
46. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2013b. *Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: EUCTR2010-023072-17-GB / NN7999-3775*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023072-17-GB>, abgerufen am: 06.10.2017.
47. Young G., Collins P. W., Colberg T. et al. 2016. *Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm^{TM4})*. Thrombosis research 141, S. 69–76.

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	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 34	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	68560
2	exp h?emophilia B/	5659
3	h?emophil* B.af.	10068
4	christmas disease.af.	55
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af	518
6	exp blood clotting/ or plasma thromboplastin component deficien*.af.	162073
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	227024
8	N9-GP.af.	68
9	Nonacog beta peg*.af.	42
10	Refixia.af.	0
11	Rebinyn.af.	0
12	NNC-0156-0000-0009.af.	0
13	40K-PEG-rFIX.af.	11
14	glycoPEGylated.af.	139
15	extended half-life.af.	501
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	649
17	7 and 16	308
18	remove duplicates from 17	300

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	57805
2	exp Hemophilia B/	4099
3	h?emophil* B.af.	6162
4	christmas disease.af.	335
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af	436
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	57891
7	N9-GP.af.	13
8	Nonacog beta peg*.af.	22
9	Refixia.af.	0
10	Rebinyn.af.	0
11	NNC-0156-0000-0009.af.	0
12	40K-PEG-rFIX.af.	0
13	glycoPEGylated.af.	46
14	extended half-life.af.	336
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	376
16	6 and 15	120
17	Remove duplicate from 16	110

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1991 to Present	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	2744
2	exp h?emophilia B/	57
3	h?emophil* B.af.	285
4	christmas disease.af.	5
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af.	9
6	exp Blood Coagulation/ or plasma thromboplastin component deficien*.af.	2187
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4913
8	N9-GP.af.	4
9	Nonacog beta peg*.af.	14
10	Refixia.af.	0
11	Rebinyn.af.	0
12	NNC-0156-0000-0009.af.	0
13	40K-PEG-rFIX.af.	0
14	glycoPEGylated.af.	27
15	extended half-life.af.	53
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 12 or 13 or 14 or 15	75
17	7 and 16	38
18	remove duplicates from 17	33

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	2005 to Present	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	219
2	h?emophil* B.af.	21
3	christmas disease.af.	6
4	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af.	8
5	1 or 2 or 3 or 4	219
6	N9-GP.af.	0
7	Nonacog beta peg*.af.	0
8	Refixia.af.	0
9	Rebinyn.af.	0
10	NNC-0156-0000-0009.af.	0
11	40K-PEG-rFIX.af..	0
12	glycoPEGylated.af.	1
13	extended half-life.af.	2
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 12 or 13	3
15	5 and 14	1

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	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 34	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	68560
2	exp h?emophilia B/	5659
3	h?emophil* B.af.	10068
4	christmas disease.af.	55
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af	518
6	exp blood clotting/ or plasma thromboplastin component deficien*.af.	162073
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	227024
8	N9-GP.af.	68
9	Nonacog beta peg*.af.	42
10	Refixia.af.	0
11	Rebinyn.af.	0
12	NNC-0156-0000-0009.af.	0
13	40K-PEG-rFIX.af.	11
14	glycoPEGylated.af.	139
15	extended half-life.af.	501
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	649
17	7 and 16	308
18	remove duplicates from 17	300

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	57805
2	exp Hemophilia B/	4099
3	h?emophil* B.af.	6162
4	christmas disease.af.	335
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af	436
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	57891
7	N9-GP.af.	13
8	Nonacog beta peg*.af.	22
9	Refixia.af.	0
10	Rebinyn.af.	0
11	NNC-0156-0000-0009.af.	0
12	40K-PEG-rFIX.af.	0
13	glycoPEGylated.af.	46
14	extended half-life.af.	336
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	376
16	6 and 15	120
17	Remove duplicate from 16	110

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	1991 to Present	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	2744
2	exp h?emophilia B/	57
3	h?emophil* B.af.	285
4	christmas disease.af.	5
5	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af.	9
6	exp Blood Coagulation/ or plasma thromboplastin component deficien*.af.	2187
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4913
8	N9-GP.af.	4
9	Nonacog beta peg*.af.	14
10	Refixia.af.	0
11	Rebinyn.af.	0
12	NNC-0156-0000-0009.af.	0
13	40K-PEG-rFIX.af.	0
14	glycoPEGylated.af.	27
15	extended half-life.af.	53
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 12 or 13 or 14 or 15	75
17	7 and 16	38
18	remove duplicates from 17	33

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.08.2017	
Zeitsegment	2005 to Present	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(hemophil* or haemophil*).af.	219
2	h?emophil* B.af.	21
3	christmas disease.af.	6
4	(factor IX deficien* or fix deficien* or factor 9 deficien* or F9 deficien*).af.	8
5	1 or 2 or 3 or 4	219
6	N9-GP.af.	0
7	Nonacog beta peg*.af.	0
8	Refixia.af.	0
9	Rebinyn.af.	0
10	NNC-0156-0000-0009.af.	0
11	40K-PEG-rFIX.af..	0
12	glycoPEGylated.af.	1
13	extended half-life.af.	2
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 12 or 13	3
15	5 and 14	1

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	06.10.2017
Suchstrategie	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX [Intervention] All Studies
Filter	Keiner
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX [Intervention] All Studies
Filter	Keiner
Treffer	7

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	("nonacog beta pegol" OR "N9-GP" OR "Refixia" OR "Rebinyn" OR "NNC-0156-0000-0009" OR "40K pegylated recombinant factor IX" OR "40K PEG-rFIX")
Filter	Keiner
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	Nonacog beta pegol [Active substance] OR N9-GP [Active substance] OR Refixia [Product name/code] OR Rebinyn [Product name/code] OR 40k pegylated recombinant factor IX [Title] OR 40K PEG-rFIX [Title] OR NNC-0156-0000-0009 [Title] OR Nonacog beta pegol [Title] OR N9-GP [Title]
Filter	Keiner
Treffer	5

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	06.10.2017
Suchstrategie	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX [Intervention] All Studies
Filter	Keiner
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	nonacog beta pegol OR N9-GP OR Refixia OR Rebinyn OR NNC-0156-0000-0009 OR 40K pegylated recombinant factor IX OR 40K PEG-rFIX [Intervention] All Studies
Filter	Keiner
Treffer	7

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	("nonacog beta pegol" OR "N9-GP" OR "Refixia" OR "Rebinyn" OR "NNC-0156-0000-0009" OR "40K pegylated recombinant factor IX" OR "40K PEG-rFIX")
Filter	Keiner
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.10.2017
Suchstrategie	Nonacog beta pegol [Active substance] OR N9-GP [Active substance] OR Refixia [Product name/code] OR Rebinyn [Product name/code] OR 40k pegylated recombinant factor IX [Title] OR 40K PEG-rFIX [Title] OR NNC-0156-0000-0009 [Title] OR Nonacog beta pegol [Title] OR N9-GP [Title]
Filter	Keiner
Treffer	5

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

Da bereits alle identifizierten Dokumente beim Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen wurden, 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

#	Referenz	Titel	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	(Carcao 2017)	Insight into health-related quality of life of young children with haemophilia B treated with long-acting nonacog beta pegol recombinant factor IX.	A1
2	(Carcao 2016)	Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial.	A1
3	(Chowdary 2016)	Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product.	A7
4	(Escobar 2017)	Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX.	A2
5	(Jaffray 2015)	Recent trial results in recombinant coagulation factors for the treatment of hemophilia B.	A7
6	(Mancuso 2014)	GlycoPEGylated factor IX: A new step forward.	A7

#	Referenz	Titel	Nicht erfüllter Ein- schlussgrund bzw. Ausschlussgrund
7	(Negrier 2011)	Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B.	A5
8	(Negrier 2016)	Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials.	A7
9	(Powell 2014)	Lasting power of new clotting proteins.	A7
10	(Powell 2015)	Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia.	A6
11	(Sørensen 2015)	Factor IX-deficient plasma spiked with N9-GP behaves similarly to N9-GP.	A7
12	(Tiede 2017)	Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials.	A7

1. Carcao M., Kearney S., Santagostino E. et al. 2017. *Insight into health-related quality of life of young children with haemophilia B treated with long-acting nonacog beta pegol recombinant factor IX*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 23 (3), S. e222-e224.
2. Carcao M., Zak M., Abdul Karim F. et al. 2016. *Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial*. Journal of thrombosis and haemostasis 14 (8), S. 1521–1529.
3. Chowdary P., Kearney S., Regnault A. et al. 2016. *Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 22 (4), S. e267-74.
4. Escobar M. A., Tehranchi R., Abdul Karim F. et al. 2017. *Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX*. Haemophilia 23 (1), S. 67–76.
5. Jaffray J. und Young G. 2015. *Recent trial results in recombinant coagulation factors for the treatment of hemophilia B*. Clinical Investigation 5 (2), S. 205–216.
6. Mancuso M. E. 2014. *GlycoPEGylated factor IX: a new step forward*. Blood 124 (26), S. 3836–3837.
7. Negrier C., Knobe K., Tiede A. et al. 2011. *Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B*. Blood 118 (10), S. 2695–2701.
8. Negrier C., Young G., Abdul Karim F. et al. 2016. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials*. Haemophilia 22 (4), S. 507–513.

9. Powell J. S. 2014. *Lasting power of new clotting proteins*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2014 (1), S. 355–363.
10. Powell J. S. 2015. *Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 13 Suppl 1, S. S167-75.
11. Sørensen M. H., Andersen S. und Ezban M. 2015. *Factor IX-deficient plasma spiked with N9-GP behaves similarly to N9-GP post-administration clinical samples in N9-GP ELISA and FIX activity assays*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 21 (6), S. 832–836.
12. Tiede A., Abdul Karim F., Carcao M. et al. 2017. *Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials*. Haemophilia 23 (4), S. 547–555.

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

Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
NCT01395810 / 2010-023072-17	(ClinicalTrialsGOV 2017c; EU-Clinical Trials Register 0000c; PharmnetBund 0000c; WHO ICTRP 2017d)	A6
NCT01333111 / 2010-023069-24	(ClinicalTrialsGOV 2017d; EU-Clinical Trials Register 0000a; PharmnetBund 0000a; WHO ICTRP 2017a)	A6
NCT00956345 / 2009-011085-28	(ClinicalTrialsGOV 2017f; WHO ICTRP 2017f)	A5
NCT01386528 / 2010-023070-40	(ClinicalTrialsGOV 2017b; EU-Clinical Trials Register 0000b; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2017c)	A5
NCT01467427 / 2011-000826-31	(ClinicalTrialsGOV 2017g; EU-Clinical Trials Register 0000e; PharmnetBund 0000e; WHO ICTRP 2017g)	A1
NCT02141074 / 2012-004867-38	(ClinicalTrialsGOV 2017e; EU-Clinical Trials Register 0000d; PharmnetBund 0000d; WHO ICTRP 2017e)	A1
NCT03075670 / 2016-001149-25	(ClinicalTrialsGOV 2017a; WHO ICTRP 2017b)	A5

1. ClinicalTrialsGOV 2017. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670 / NN7999-4260 2016-001149-25 U1111-1180-7154. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670>, abgerufen am: 06.10.2017.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B: NCT01386528 / NN7999-3773 2010-023070-40 U1111-1121-4554. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386528>, abgerufen am: 06.10.2017.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810 / NN7999-3775 2010-023072-17 U1111-1121-5408

- JapicCTI-121812. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810>, abgerufen am: 06.10.2017.
4. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients: NCT01333111 / NN7999-3747 2010-023069-24 U1111-1119-6415 JapicCTI-111644. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111>, abgerufen am: 06.10.2017.
 5. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074 / NN7999-3895 2012-004867-38 U1111-1135-9557 JapicCTI-142611 NL53683.091.15. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074>, abgerufen am: 06.10.2017.
 6. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345 / NN7999-3639 2009-011085-28 090857. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345>, abgerufen am: 06.10.2017.
 7. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427 / NN7999-3774 2011-000826-31 U1111-1119-5013 JapicCTI- 121877. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427>, abgerufen am: 06.10.2017.
 8. EU-Clinical Trials Register 0000. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha.: 2010-023069-24 / NN7999-3747. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24, abgerufen am: 06.10.2017.
 9. EU-Clinical Trials Register 0000. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40 / NN7999-3773. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40, abgerufen am: 06.10.2017.
 10. EU-Clinical Trials Register 0000. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17 / NN7999-3775. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17, abgerufen am: 06.10.2017.
 11. EU-Clinical Trials Register 0000. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and .: 2012-004867-38 / NN7999-3895. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004867-38, abgerufen am: 06.10.2017.
 12. EU-Clinical Trials Register 0000. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31

/ NN7999-3774. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000826-31, abgerufen am: 06.10.2017.

13. PharmnetBund 0000. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B: 2010-023069-24 / NN7999-3747. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.10.2017.
14. PharmnetBund 0000. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40 / NN7999-3773. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.10.2017.
15. PharmnetBund 0000. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17 / NN7999-3775. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.10.2017.
16. PharmnetBund 0000. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated patients with haemophilia B (FIX activity : 2012-004867-38 / NN7999-3895. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.10.2017.
17. PharmnetBund 0000. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31 / NN7999-3774. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.10.2017.
18. WHO ICTRP 2017. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigmTM2: EUCTR2010-023069-24-FR / NN7999-3747. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023069-24-FR>, abgerufen am: 06.10.2017.
19. WHO ICTRP 2017. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX[®] in Patients With Haemophilia B: NCT03075670 / 2016-001149-25 / NN7999-4260 / U1111-1180-7154. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670>, abgerufen am: 06.10.2017.
20. WHO ICTRP 2017. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigmTM3: EUCTR2010-023070-40-FR / NN7999-3773. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023070-40-FR>, abgerufen am: 06.10.2017.

21. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigmTM4: EUCTR2010-023072-17-FR / NN7999-3775. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023072-17-FR>,
abgerufen am: 06.10.2017.
22. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074 / 2012-004867-38 / JapicCTI-142611 / NL53683.091.15 / NN7999-3895 / U1111-1135-9557. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141074>, abgerufen am:
06.10.2017.
23. WHO ICTRP 2017. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345 / 090857 / 2009-011085-28 / NN7999-3639. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956345>,
abgerufen am: 06.10.2017.
24. WHO ICTRP 2017. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427 / 2011-000826-31 / JapicCTI-121877 / NN7999-3774 / U1111-1119-5013. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467427>, abgerufen am:
06.10.2017.

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

Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschluss- grund
NCT00956345 / 2009-011085-28	(ClinicalTrialsGOV 2017d; WHO ICTRP 2017b)	A5
NCT01386528 / 2010-023070-40	(ClinicalTrialsGOV 2017b; EU-CTR 0000a; PharmnetBund 0000a; WHO ICTRP 2014)	A5
NCT01467427 / 2011-000826-31	(ClinicalTrialsGOV 2017e; EU-CTR 0000c; PharmnetBund 0000c; WHO ICTRP 2017c)	A1
NCT02141074 / 2012-004867-38	(ClinicalTrialsGOV 2017c; EU-CTR 0000b; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2017a)	A1
NCT03075670 / 2016-001149-25	(ClinicalTrialsGOV 2017a; WHO ICTRP 2013)	A5

1. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670 / NN7999-4260 2016-001149-25 U1111-1180-7154*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670>, abgerufen am: 25.10.2017.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B: NCT01386528 / NN7999-3773 2010-023070-40 U1111-1121-4554*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386528>, abgerufen am: 25.10.2017.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074 / NN7999-3895 2012-004867-38 U1111-1135-9557 JapicCTI-142611 NL53683.091.15*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074>, abgerufen am: 25.10.2017.
4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345 / NN7999-3639 2009-011085-28 090857*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345>, abgerufen am: 25.10.2017.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427 / NN7999-3774 2011-000826-31 U1111-1119-5013 JapicCTI- 121877*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427>, abgerufen am: 25.10.2017.
6. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40 / NN7999-3773*. Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40, abgerufen am: 25.10.2017.
7. EU-Clinical Trials Register 0000. *Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre*

- non-controlled phase 3a trial investigating safety and : 2012-004867-38 / NN7999-3895.
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004867-38, abgerufen am: 25.10.2017.
8. EU-Clinical Trials Register 0000. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31 / NN7999-3774. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000826-31, abgerufen am: 25.10.2017.
 9. PharmnetBund 0000. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40 / NN7999-3773. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 25.10.2017.
 10. PharmnetBund 0000. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated patients with haemophilia B (FIX activity : 2012-004867-38 / NN7999-3895. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 25.10.2017.
 11. PharmnetBund 0000. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31 / NN7999-3774. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 25.10.2017.
 12. WHO ICTRP 2017. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670 / 2016-001149-25 / NN7999-4260 / U1111-1180-7154. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075670>, abgerufen am: 25.10.2017.
 13. WHO ICTRP 2017. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3: EUCTR2010-023070-40-FR / NN7999-3773. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023070-40-FR>, abgerufen am: 25.10.2017.
 14. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074 / 2012-004867-38 / JapicCTI-142611 / NL53683.091.15 / NN7999-3895 / U1111-1135-9557. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141074>, abgerufen am: 25.10.2017.
 15. WHO ICTRP 2017. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345 / 090857 / 2009-011085-28 / NN7999-3639. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956345>, abgerufen am: 25.10.2017.

16. WHO ICTRP 2017. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427 / 2011-000826-31 / JapicCTI- 121877 / NN7999-3774 / U1111-1119-5013. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467427>, abgerufen am: 25.10.2017.

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 4-97 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 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN7999-3747

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Immunogenität von Nonacog beta pegol (Refixia[®])</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Sekundäre Studienziele waren die Bewertung von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) in Bezug auf klinische Wirksamkeit (Hämostase, Langzeit-Blutungsprophylaxe, Faktor IX-Aktivität), Sicherheit, pharmakokinetische (PK) Eigenschaften, gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit anhand patientenberichteter Outcomes (patient-reported outcome, PRO) und gesundheitsökonomische Bedeutung der Behandlung.</p> <p><u>Hierarchisches Testen mit den dazugehörigen Hypothesen:</u> Im ersten Schritt wurde der primäre Endpunkt auf eine Rate $\leq 2\%$ mit dem dazugehörigen oberen Grenzwert des 97,5 %-Konfidenzintervall (KI) von $\leq 10\%$ getestet. Die Power eine vermutete Rate an Hemmkörpern von 2% tatsächlich zu entdecken ist 73,5%. Bei Erreichen dieser Rate wurde die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) auf die erfolgreiche Behandlung von mindestens 80 % der Blutungsepisoden mit dem dazugehörigen unteren Grenzwert des 95 %-KI von $> 65\%$ getestet. Bei Bestätigung beider Tests wurde weiter getestet, dass die höhere Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) zu einer jährlichen Häufigkeit unter 4,8 Blutungsepisoden führt. Bei Bestätigung des Tests mit 40 I.E./kg KG wurde weiter getestet, dass die niedrigere Dosierung von 10 I.E./kg KG zu einer jährlichen Häufigkeit unter 4,8 Blutungsepisoden führt. Zusätzlich wurde getestet, dass sich zwischen den beiden Dosierungen kein Unterschied hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte ergibt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, einfachblinde Phase-III-Studie mit zwei Prophylaxe-Armen und einem Bedarfsbehandlungsarm. Das Zuteilungsverhältnis zu einem der beiden Prophylaxe-Arme betrug 1:1. Es erfolgte keine vorgegebene Zuteilung zu dem Bedarfsbehandlungsarm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab fünf substanzielle Amendments zum Protokoll nach Studienbeginn (drei länderspezifische und zwei globale): <u>13. Mai 2011 (Frankreich):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Etikettentexts nach behördlicher Anordnung zum sofortigen Gebrauch des Prüfpräparates nach Zubereitung <u>31. Mai 2011 (Japan):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme weiterer zwei Prüfzentren <u>1. August 2011 (Großbritannien):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel des Hauptprüfers in Zentrum 504 <u>24. November 2011 (global):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Anzahl körperlicher Untersuchungen • Klarstellung der Vorgehensweise (Blutentnahmen und Tests) im Falle einer schweren allergischen Reaktion eines Patienten auf Nonacog beta pegol (Refixia®) • Streichung aller Messungen der Vitalparameter nach Verabreichung des Prüfpräparates • Klarstellung, dass die Patienten erhaltene, unbenutzte Prüfmedikation nicht zu jeder Studienvisite zurückzubringen brauchen • Aktualisierung von Patienteninformation und Einwilligungserklärung entsprechend der Protokolländerungen <u>19. März 2012 (global):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen bezüglich des Erscheinungsbildes der Prüfmedikation • Information zur Stoppzeit von Blutungsepisoden • Information zur Anzahl der Monate unter Bedarfsbehandlung • Information zum Antikörper-Screening
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren • Männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer angeborener Hämophilie B mit Faktor IX-Aktivität ≤ 2 % entsprechend der Krankenakte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 150 Expositionstage (exposure days, ED) mit anderen Faktor IX-Präparaten in der Anamnese • Patient gegenwärtig unter Bedarfsbehandlung mit wenigstens sechs Blutungsepisoden während der vergangenen 12 Monate oder mit wenigstens drei Blutungsepisoden während der vergangenen sechs Monate oder Patient gegenwärtig unter Prophylaxe • Alter 13 bis 70 Jahre (mit Ausnahme der Niederlande mit einer unteren Altersgrenze von 18 Jahren) • Body Mass Index (BMI) $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ • Patient und / oder der gesetzliche Vertreter mit der Fähigkeit, Blutungsepisoden zu beurteilen, ein Tagebuch zu führen, Blutungsepisoden zu Hause zu behandeln sowie den Studienprozeduren Folge zu leisten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat oder ähnlichen Produkten • Vorherige Teilnahme an dieser Studie (definiert als Studienabbruch nach Verabreichung von Nonacog beta pegol (Refixia[®])) • Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in diese Studie • Anamnestisch bekannte Faktor IX-Hemmkörperbildung entsprechend Krankenakte, Laborbefunden sowie Gesprächen mit dem Patienten und dem gesetzlichen Vertreter • Aktuelle Faktor IX-Hemmkörperbildung $\geq 0,6$ Bethesda-Einheiten (BE) (Zentrallabor) • Human-Immundefizienz-Virus (HIV)-positiv mit einer Viruslast ≥ 400.000 Kopien/mL und/oder CD4+ Lymphozytenzahl $\leq 200/\mu\text{L}$ • Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, außer Hämophilie B • Vorherige arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt und intrakranielle Thrombose) oder vorherige tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie (auf Basis der Patientenakte) • Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{L}$ bei Screening (Zentrallabor) • Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3fach oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs bei Screening (Zentrallabor) • Kreatinin-Wert $\geq 1,5$fach oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs bei Screening (Zentrallabor) • Immunmodulierende oder chemotherapeutische Medikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Jede Erkrankung (Leber-, Nierenerkrankung, entzündliche oder psychische Störungen eingeschlossen) oder jeder Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes eine mögliche Gefährdung des Patienten, eine Beeinflussung der Studienteilnahme oder des Studienergebnisses hätte bedeuten können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Novo Nordisk A/S, Dänemark.</p> <p>Die Studie wurde an 39 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Deutschland (3), Frankreich (1), Großbritannien (4), Italien (2), Japan (5), Malaysia (1), Mazedonien (2), Niederlande (1), Russland (2), Südafrika (1), Thailand (2), Türkei (3), USA (12).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Entscheidung zur Aufnahme in einen Prophylaxe-Arm oder den Bedarfsbehandlungsarm wurde von Patient und Prüfarzt bei der Screening-Visite getroffen.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten in einen der beiden Prophylaxe-Arme erfolgte bei Visite 2 nach einem 1:1 Randomisierungsschema:</p> <p>Prophylaxe-Arm 1: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG, intravenös (i.v.), einmal pro Woche (alle 7 Tage ± 24 Stunden), von Woche 0 bis Woche 52 mit möglicher Verlängerung der Behandlungsphase bis zum Erreichen von 50 ED, zusätzliche Injektionen möglich bei Auftreten von Blutungsepisoden</p> <p>Prophylaxe-Arm 2: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG, i.v., einmal pro Woche (alle 7 Tage ± 24 Stunden), von Woche 0 bis Woche 52 mit möglicher Verlängerung der Behandlungsphase bis zum Erreichen von 50 ED, zusätzliche Injektionen möglich bei Auftreten von Blutungsepisoden</p> <p>Bedarfsbehandlungsarm: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG, i.v., Einmaldosis, bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden, bei Bedarf eine Wiederholungsdosis Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG, i.v., Einmaldosis, bei schweren Blutungsepisoden</p> <p>Die ersten beiden Injektionen erhielten alle Patienten innerhalb von 4 – 8 Tagen zu Visite 2 (sogenannte Doppeldosis-Visite) im Prüfzentrum. Die Dosierungen in den beiden Prophylaxe-Armen entsprachen der Dosis, der die Patienten zugeteilt worden waren (jeweils 10 I.E./kg KG oder 40 I.E./kg KG), den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm wurden jeweils 10 I.E./kg KG verabreicht.</p> <p>Alle weiteren Injektionen erfolgten als Selbstverabreichung der Patienten oder ihrer Betreuer zu Hause.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt Inzidenz von Hemmkörpern gegen Faktor IX, definiert als Titer $\geq 0,6$ BE</p> <p>Konfirmatorische sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei Behandlung von Blutungsepisoden, beurteilt als Erfolg / Misserfolg auf Basis einer Vierpunktskala für das Ansprechen bei Blutungen (ausgezeichnet, gut, moderat und schlecht), mit Wertungen von ausgezeichnet und gut als Erfolg und moderat und schlecht als Misserfolg Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient während der Routine-Prophylaxe <p>Weitere supportive Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Faktor IX-Talspiegel Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient während der Routine-Prophylaxe nach Blutungstyp Anzahl der notwendigen Injektionen pro Blutungsepisode Dosisbedarf an Nonacog beta pegol (Refixia[®]) pro Blutungsepisode (I.E./kg KG/Blutungsepisode) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Antikörper gegen Wirtszellprotein (host cell proteins, HCP) Generelle Sicherheitsendpunkte wie Laborparameter, körperliche Untersuchung und Vitalparameter <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiederfindungsrate (Incremental Recovery, IR) ([I.E./mL] / [I.E./kg]) Faktor IX-Talspiegel (I.E./mL) Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) (Zeit (h)*I.E./mL) Terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Stunden) Clearance (CL) (mL/Std./kg) <p>Patient-reported outcome (PRO) (Fragebogenerhebung) und gesundheitsökonomische Endpunkte Änderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit von Baseline bis zur Abschlussvisite (Gesamtscore und Einzeldimensionen):</p>

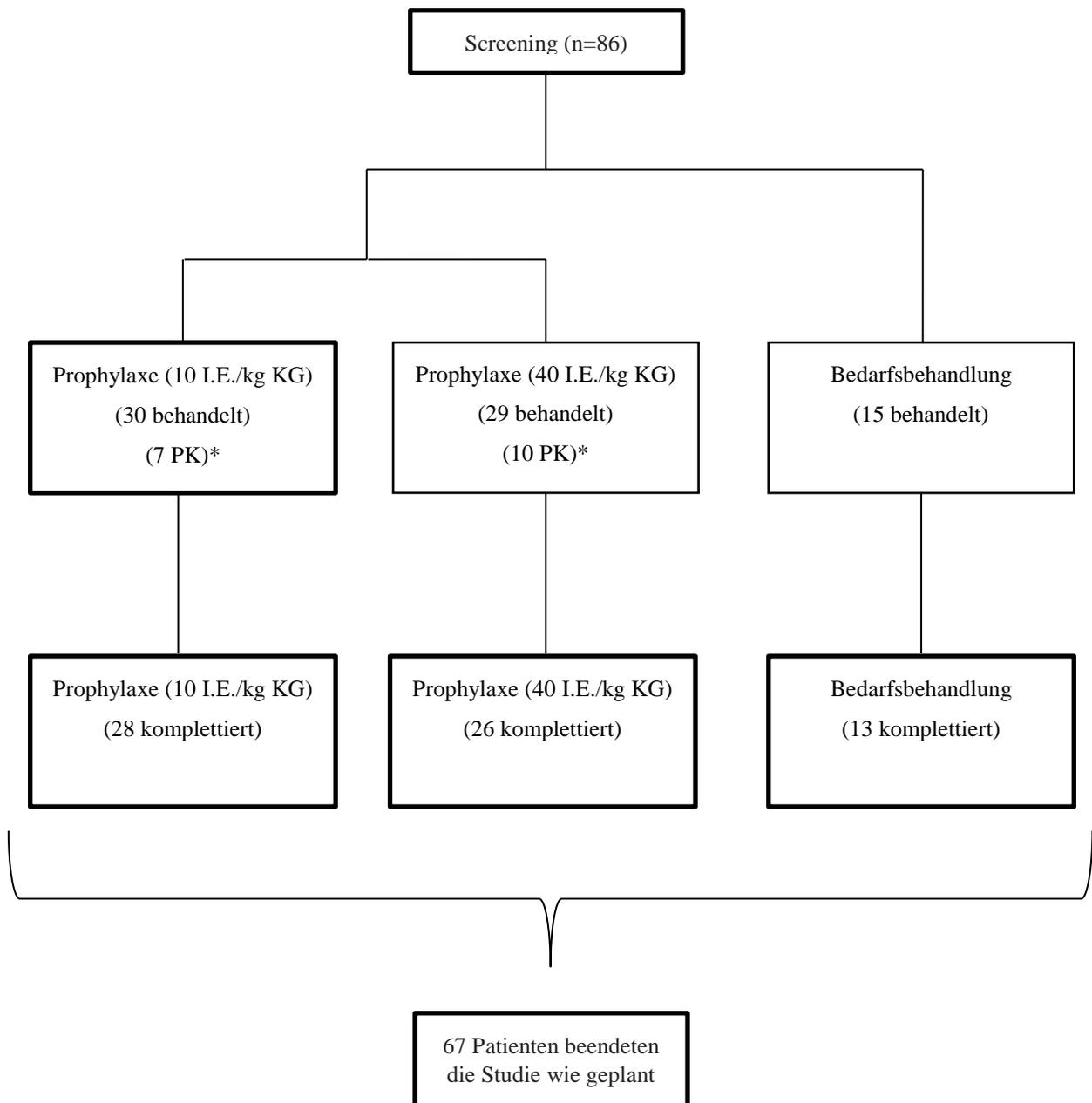
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Krankheits- und altersspezifisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Haem-A-QoL: Fragebogen für Erwachsene (≥ 17 Jahre) ○ Haemo-QoL: Fragebogen für Jugendliche (13 bis 16 Jahre) ○ Haemo-QoL: Elternproxy, Fragebogen für Eltern / gesetzliche Vertreter von Jugendlichen (13 bis 16 Jahre) • Allgemein <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D: Fragebogen (≥ 13 Jahre) • Behandlungszufriedenheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemo-Sat(A): Fragebogen für Erwachsene (≥ 17 Jahre) ○ Hemo-Sat(P): Elternproxy, Fragebogen für Eltern / gesetzliche Vertreter von Jugendlichen (13 bis 16 Jahre) <p>Auswirkungen von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) auf gesundheitsökonomische Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Krankenhauseinweisungen und Krankenhaustage (aufgrund von Blutungen oder deren Folgen) • Anzahl der Aufenthalte in einer Notfallambulanz (aufgrund von Blutungen oder deren Folgen) • Anzahl der Tage ohne Möglichkeit, die Schule zu besuchen oder zu arbeiten (aufgrund von Blutungen oder deren Folgen) Anzahl der Tage mit Bedarf an Fortbewegungshilfsmitteln (Gehstock, Krücken, Rollstuhl) • Menge an Schmerzmitteln (verabreicht im Rahmen von Blutungen und ihren Folgen) <p>Ein internes Sicherheitskomitee des Sponsors überwachte die Patientensicherheit und die Sicherheit des Prüfpräparates im Studienverlauf entsprechend einer internen schriftlichen Richtlinie.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es erfolgte keine formale Fallzahlkalkulation. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erlaubt eine Fallzahl von 50 Patienten, behandelt über etwa 50 ED in den beiden Prophylaxe-Armen, eine angemessene Bewertung einer Hemmkörperentwicklung.</p> <p>Eine Hemmkörperinzidenz von bis zu 2 %, entsprechend maximal einem Patienten (der geplanten 50) mit Hemmkörperentwicklung, wurde für ausreichend erachtet. Dies bedeutet einen oberen Grenzwert des einseitigen 97,5 %-Konfidenzintervalls (KI) von 10,7 %. Bei einer tatsächlichen Hemmkörperinzidenz unter Nonacog beta pegol</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Refixia [®]) von 2 %, beträgt die Power 73,5 %, um eine beobachtete Hemmkörperate von 2 % oder weniger zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formalen Zwischenanalysen geplant. Entsprechend regulatorischer Vorgaben erfolgte jedoch die Beurteilung von PK- und Sicherheitsdaten von 10 Patienten mit 50 ED (Europa) bzw. 25 ED (USA) vor Beginn der Kinderstudie (NN7999-3774). Vor Initiierung der Prophylaxe in den USA musste zusätzlich das hämostatische Potenzial von Nonacog beta pegol (Refixia [®]), Blutungsepisoden (28 Blutungen bei 11 Patienten) zu stoppen, gezeitigt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten zu dem Bedarfsbehandlungsarm erfolgte nicht randomisiert. Die Zuteilung der Patienten zu einem der beiden Prophylaxe-Arme basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Prophylaxe-Arme zugeteilt. Wenigstens 10 Patienten sollten im Alter zwischen 13 und 17 Jahren sein. Eine gleichmäßige Verteilung dieser Patienten auf die beiden Prophylaxe-Arme war nicht notwendig.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung in eine der beiden Prophylaxe-Arme erfolgte mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Web-Response-Systems (interactive voice / web response system, IV / WRS). Jedem Patienten wurde eine spezifische sechsstellige Nummer zugewiesen. Der Zugang zu den vom IV / WRS übermittelten Informationen blieb begrenzt auf das Studienpersonal und wurde kontrolliert von autorisierten Personen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Visite 2 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten in den beiden Prophylaxe-Armen waren bezüglich der zugeteilten Dosis des Prüfpräparates verblindet. Die Verblindung galt grundsätzlich auch für die Prüfarzte. Da während der Studie die Faktor IX-Aktivität gemessen wurde, war eine Entblindung der Prüfarzte jedoch möglich. Eine Weitergabe der Information über die Faktor IX-Aktivität oder die Dosierung des Prüfpräparates an die Patienten war nicht erlaubt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die statistische Auswertung von Wirksamkeit (einschließlich PK) und Sicherheit wurden die verfügbaren Daten aller mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) behandelten Patienten berücksichtigt.</p> <p>Vor Freigabe der Daten für die statistische Analyse erfolgte eine verblindete Prüfung zur Identifikation von Protokollverletzungen, die die Studienergebnisse potenziell beeinflusst haben könnten.</p> <p>Die konfirmatorischen Tests erfolgten hierarchisch.</p> <p>Blutungen nach einem Ereignis (z. B. als Folge eines Fahrradunfalls) an mehreren Orten oder zur selben Zeit wurden als eine Blutungsepisode gezählt. In die statistische Auswertung wurden ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen einbezogen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den supportiven sekundären Wirksamkeitsendpunkt, Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient während der Routine-Prophylaxe je nach Blutungstyp, wurden für die annualisierten Blutungsraten (ABR) nach folgenden Merkmalen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Blutungen (spontan, traumatisch) • Vorherige Behandlung (Prophylaxe, Bedarf) • Ort der Blutung (Gelenk, Zielgelenk (target joint)) • Zeit seit der letzten Dosis (≤ 4 Tage, > 4 Tage)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 8 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten (Prophylaxe-Arme): n=59</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=30 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=29 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Bedarfsbehandlung: n=15 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=59</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=30 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=29 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Bedarfsbehandlung: n=15 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=59</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=30 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=29 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Bedarfsbehandlung: n=15

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten:</p> <p><u>Nonacog beta pegol (Refixia®) 10 I.E./kg KG: n=2 (6,7 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-compliance: n=1 (3,3 %) • Andere Gründe: n=1 (3,3 %) <p><u>Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG: n=3 (10,3 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit eines großen chirurgischen Eingriffs: n=2 (6,9 %) • Abbruchkriterien: n=1 (3,4 %) <p><u>Bedarfsbehandlungsarm: n=2 (13,3 %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (6,7 %) • Andere Gründe: n=1 (6,7 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 29. April 2011 Studienende: 2. April 2013</p> <p>Die Studiendauer für Patienten in den beiden Prophylaxe-Armen betrug insgesamt maximal 64 Wochen mit einer zwei- bis achtwöchigen Screeningphase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Abschlussvisite vier Wochen nach Ende der Behandlungsphase (ausschließlich für Patienten, die nicht eine Anschlussstudie wechselten oder die Studie vorzeitig beendeten).</p> <p>Die Studiendauer für Patienten im Bedarfsbehandlungsarm unterschied sich ausschließlich in einer auf 28 Wochen verkürzten Behandlungsphase.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
<p>Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); BE: Bethesda-Einheiten; BMI: Body Mass Index; CD: Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation); CL: Clearance; ED: Expositionstage (exposure days); EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensionen; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; HCP: Wirtszellprotein (host cell proteins); Hemo-Sat: Haemophilia Treatment Satisfaction Questionnaire; HIV: Human-Immundefizienz-Virus; I.E.: internationale Einheiten; IR: Wiederfindungsrate (incremental recovery); i.v.: intravenös; IV/WRS: interaktives Sprach- oder Web-Responsesystem (interactive voice/web response system); KG: Körpergewicht; µL: Mikroliter; n: Anzahl; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-reported outcome; QoL: Lebensqualität (quality of life); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p>		

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



* PK-Bestimmungen erfolgten zu Visite 2 (Einmaldosis) und zwischen den Visiten 5 und 9 (steady state).

Abbildung 8: Flussdiagramm zur Studie NN7999-3747

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NN7999-3775

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Immunogenität von Nonacog beta pegol (Refixia®).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Sekundäre Studienziele waren die Bewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®) in Bezug auf klinische Wirksamkeit (Behandlung von Blutungsepisoden, Langzeit-Blutungsprophylaxe, Faktor IX-Aktivität), Sicherheit, gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit anhand patientenberichteter Outcomes (patient-reported outcome, PRO) und gesundheitsökonomische Bedeutung der Behandlung.</p> <p><u>Nullhypothese:</u> entfällt</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, offene Phase-IIIb-Studie mit drei Prophylaxe-Armen und einem Bedarfsbehandlungsarm. Die Studie wurde als Verlängerungsstudie einer der beiden Vorläuferstudien, NN7999-3747 oder NN7999-3773, durchgeführt.</p> <p>Es erfolgte keine vorgegebene Zuteilung zu einem der vier Behandlungsarme.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab sieben substanzielle Amendments zum Protokoll nach Studienbeginn (drei länderspezifische und vier globale):</p> <p><u>1. November 2012 (Bulgarien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Kapitels 6.1 zur Aufnahme von Bulgarien in die Studie <p><u>2. Januar 2013 (global):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von Österreich, Griechenland, Lettland, Litauen und Rumänien in die Studie <p><u>24. Januar 2013 (global):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer vierten Behandlungsmöglichkeit (80 I.E./kg alle zwei Wochen) <p><u>25. Juni 2013 (global, außer Frankreich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung aufgrund vorübergehender Behandlungsbeschränkungen mit dem Prüfpräparat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>22. Juli 2013 (Frankreich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieselben Änderungen wie im globalen Amendment vom 25. Juni 2013 <p><u>17. September 2013 (global, außer Frankreich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung der Studiendauer und Änderung zu permanenten Behandlungsbeschränkungen mit dem Prüfpräparat <p><u>24. September 2013 (Frankreich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieselben Änderungen wie im globalen Amendment vom 17. September 2013
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren • Vorherige Teilnahme an der Studie NN7999-3747 und / oder an der Studie NN7999-3773 • Patient und/oder der gesetzliche Vertreter mit der Fähigkeit, Blutungsepisoden zu beurteilen, ein Tagebuch zu führen, Blutungsepisoden zu Hause zu behandeln sowie den Studienprozeduren Folge zu leisten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat oder ähnlichen Produkten • Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in diese Studie (außer Nonacog beta pegol (Refixia[®])) • Anamnestisch bekannte Faktor IX-Hemmkörperbildung entsprechend Krankenakte, Laborbefunden sowie Gesprächen mit dem Patienten und dem gesetzlichen Vertreter • Aktuelle Faktor IX-Hemmkörperbildung $\geq 0,6$ Bethesda-Einheiten (BE) (Zentrallabor) • Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen, außer Hämophilie B • Vorherige arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt und intrakranielle Thrombose) oder vorherige tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie (auf Basis der Patientenakte) • Jede Erkrankung (Leber-, Nierenerkrankung, entzündliche oder psychische Störungen eingeschlossen) oder jeder Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes eine mögliche Gefährdung des Patienten, eine Beeinflussung der Studienteilnahme oder des Studienergebnisses hätte bedeuten können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Novo Nordisk A/S, Dänemark.</p> <p>Die Studie wurde an 41 Zentren in 15 Ländern durchgeführt: Deutschland (3), Frankreich (1), Großbritannien (5), Italien (2), Japan (4), Malaysia (1), Mazedonien (2), Niederlande (1), Rumänien (1), Russland (1), Südafrika (1), Taiwan (1), Thailand (2), Türkei (3), USA (13).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Entscheidung zur Aufnahme in einen der drei Prophylaxe-Arme oder den Bedarfsbehandlungsarm wurde von Patient und Prüfarzt bei der Baseline-Visite, entsprechend der letzten Visite der Vorläuferstudie, getroffen. Die Patienten konnten während der Studie in einen anderen Arm wechseln. Operationen waren im Studienverlauf erlaubt.</p> <p>Prophylaxe-Arm 1: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG, intravenös (i.v.), einmal pro Woche</p> <p>Prophylaxe-Arm 2: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG, i.v., einmal pro Woche</p> <p>Prophylaxe-Arm 3: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG, i.v., einmal alle 14 Tage</p> <p>Bedarfsbehandlungsarm: Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG, i.v., Einmaldosis, zur Behandlung von Blutungsepisoden</p> <p>Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Blutungsepisoden war eine Einmaldosis von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG, i.v. vorgesehen mit einer Wiederholungsdosis bei Bedarf.</p> <p>Die empfohlene Dosis bei schweren Blutungsepisoden war Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG, i.v.</p> <p>Mit Ausnahme der Tage, an denen die Patienten in den Prophylaxe-Armen zu Studienvisiten im Zentrum verweilten, erfolgten die Injektionen zu Hause.</p> <p>Aufgrund nicht ausreichender Prüfmedikation wurden folgende Behandlungszeiten vorgesehen (Amendments vom 17. und 24. September 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die vor dem 2. April 2013 mit der Studie begonnen hatten, konnten wenigstens 12 Monate behandelt werden; • Patienten, die vor dem 31. Dezember 2013 über 12 Monate, entsprechend Visite 5, oder länger behandelt worden waren, mussten bis zum 31. Dezember 2013 für eine vorgezogene Abschlussvisite einbestellt werden;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • alle übrigen Patienten blieben in der Studie, bis sie 12 Monate, entsprechend Visite 5, behandelt worden waren und mussten zu diesem Zeitpunkt zu einer vorgezogenen Abschlussvisite einbestellt werden; • Patienten, die nach dem 2. April 2013 aus der Studie NN7999-3773 übernommen worden waren, konnten bis zum 31. März 2014 mit der Studienmedikation behandelt werden und mussten bis zu diesem Zeitpunkt eine vorgezogene Abschlussvisite durchgeführt haben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt Inzidenz von Hemmkörpern gegen Nonacog beta pegol (Refixia[®]), definiert als Titer $\geq 0,6$ BE</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämostatischer Effekt von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei Behandlung von Blutungsepisoden, beurteilt als Erfolg/Misserfolg auf Basis einer Vierpunktskala für das Ansprechen bei Blutungen (ausgezeichnet, gut, moderat und schlecht), mit Wertungen von ausgezeichnet und gut als Erfolg und mäßig und schlecht als Misserfolg • Anzahl der Blutungsepisoden pro Patient während der Routine-Prophylaxe • Faktor IX-Talspiegel • Anzahl der notwendigen Injektionen pro Blutungsepisode • Dosisbedarf von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) pro Blutungsepisode (I.E./kg KG / Blutungsepisode) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Antikörper gegen Wirtszellprotein (host cell proteins, HCP) • Generelle Sicherheitsendpunkte wie Laborparameter, körperliche Untersuchung und Vitalparameter <p>Patient reported outcome (PRO) (Fragebogenerhebung) und gesundheitsökonomische Endpunkte Änderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit von Baseline bis zur Abschlussvisite:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Krankheits- und altersspezifisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Haem-A-QoL: Fragebogen für Erwachsene (≥ 17 Jahre) ○ Haemo-QoL: Fragebogen für Jugendliche (13 bis 16 Jahre) ○ Haemo-QoL: Elternproxy, Fragebogen für Eltern / gesetzliche Vertreter von Jugendlichen (13 bis 16 Jahre) • Allgemein <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D: Fragebogen (≥ 13 Jahre) • Behandlungszufriedenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemo-Sat(A): Fragebogen für Erwachsene (≥ 17 Jahre) ○ Hemo-Sat(P): Elternproxy, Fragebogen für Eltern / gesetzlicher Vertreter von Jugendlichen (13 bis 16 Jahre) <p>Auswirkung von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf gesundheitsökonomische Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Krankenhauseinweisungen und Krankenhaustage (bei Bezug zu oder Folge auf Blutungsepisoden) • Anzahl der Aufenthalte in einer Notfallambulanz (bei Bezug zu oder Folge auf Blutungsepisoden) • Anzahl der Tage ohne Möglichkeit, die Schule zu besuchen oder zu arbeiten (bei Bezug zu oder Folge auf Blutungsepisoden) • Anzahl der Tage mit Bedarf an Fortbewegungshilfsmitteln (Gehstock, Krücken, Rollstuhl) • Menge an Schmerzmitteln (verabreicht im Rahmen von Blutungen und ihren Folgen) <p>Ein internes Sicherheitskomitee des Sponsors überwachte die Patientensicherheit und die Sicherheit des Prüfpräparates im Studienverlauf entsprechend einer internen schriftlichen Richtlinie.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Bestimmung der Fallzahlen basierte auf der Anzahl der Patienten in den beiden Vorläuferstudien und auf den Empfehlungen zur Sicherheit der Leitlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zu klinischen Untersuchungen von Faktor IX-Präparaten.</p> <p>Wenigstens 50-100 Patienten sollten die Studie abschließen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten keine Zwischenanalysen. Allerdings wurde die Studie aufgrund nicht ausreichender Prüfmedikation verkürzt (Amendments vom 17. und 24. September 2013).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten zu einem der Behandlungsarme erfolgte nach Absprache zwischen Patient und Prüfarzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine Randomisierung fand nicht statt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die statistische Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit wurden die verfügbaren Daten aller mit Nonacog beta pegol (Refixia [®]) behandelten Patienten berücksichtigt. Vor Freigabe der Daten für die statistische Analyse erfolgte eine verblindete Prüfung zur Identifikation von Protokollverletzungen, die die Studienergebnisse potentiell beeinflusst haben könnten. Blutungen nach einem Ereignis (z. B. als Folge eines Fahrradunfalls) an mehreren Orten oder zur selben Zeit wurden als eine Blutungsepisode gezählt. In die statistische Auswertung wurden ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 9 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es fand keine Randomisierung statt. Diejenigen Patienten, die während der Studie einmal von einem Behandlungsarm in einen anderen wechselten, wurden doppelt gezählt. a) entspricht b) b) Anzahl aller behandelten Patienten: n=71 <ul style="list-style-type: none"> • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=21 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=52 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG: n=2 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Bedarfsbehandlung: n=5 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=71 <ul style="list-style-type: none"> • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=21 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=52 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG: n=2 • Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Bedarfsbehandlung: n=5
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten: <u>Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 10 I.E./kg KG: n=2 (9,5 %)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gründe: n=2 (9,5 %) <u>Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 40 I.E./kg KG: n=4 (7,7 %)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=1 (1,9 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (1,9 %) • Abbruchkriterien: n=2 (3,8 %) <u>Nonacog beta pegol (Refixia[®]) 80 I.E./kg KG: n=0</u> <u>Bedarfsbehandlungsarm: n=0</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 16. April 2012 Studienende: 31. März 2014</p> <p>Die gesamte Behandlungszeit mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]) betrug 74 Patientenjahre, davon entfielen 97,5 % auf die Prophylaxe-Arme 10 I.E./kg KG und 40 I.E./kg KG und lediglich 2,5 % auf den Prophylaxe-Arm 80 I.E./kg KG und den Bedarfsbehandlungsarm.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde aufgrund nicht ausreichender Prüfmedikation vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
<p>Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheiten; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensionen; Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; HCP: Wirtszellprotein (host cell proteins); Hemo-Sat: Haemophilia Treatment Satisfaction Questionnaire; I.E.: internationale Einheiten; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; PRO: Patient-reported outcome; n: Anzahl; QoL: Lebensqualität (quality of life); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p>		

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



* Diejenigen Patienten, die während der Studie einmal von einem Behandlungsarm in einen anderen wechselten, werden doppelt gezählt.

Abbildung 9: Flussdiagramm zur Studie NN7999-3775

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 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NN7999-3747

Studie: NN7999-3747

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (18. September 2013) – Trial ID: NN7999-3747 - A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B	

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:

Die Studie wurde hinsichtlich der Zuteilung der Patienten in einen der beiden Prophylaxe-Arme randomisiert durchgeführt.

Die Studie wurde hinsichtlich der Zuteilung der Patienten in den Bedarfsbehandlungsarm nicht randomisiert durchgeführt.

Die Einstufung als randomisierte Studie und die Bewertung der Punkte 1 und 2 bezieht sich daher ausschließlich auf die beiden Prophylaxe-Arme.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung zu einem der beiden Prophylaxe-Arme erfolgte zufällig durch ein zentrales unabhängiges interaktives Sprach / Web-basiertes Dialogsystem (IV / WRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern für die beiden Prophylaxe-Arme wurde durch ein zentrales unabhängiges interaktives Sprach / Web-basiertes Dialogsystem (IV / WRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einfachblinde Studie, in der die Patienten hinsichtlich ihrer Zuteilung zu einem der beiden Prophylaxe-Arme verblindet waren. Die Information über die Zuteilung der Patienten wurde auch den Untersuchern vorenthalten. Aufgrund der regelmäßigen Kontrollen der Faktor IX-Aktivitätslevel war jedoch eine Entblindung der Untersucher möglich. In dem Fall war die Weitergabe der Gruppenzugehörigkeit an die Patienten untersagt. Die Verblindung der Patienten war im gesamten Studienverlauf sichergestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einfachblinde Studie, in der die Untersucher durch die regelmäßigen Kontrollen der Faktor IX-Aktivitätslevel die Patienten dem jeweiligen Prophylaxe-Arm möglicherweise zuordnen und somit entblindet werden konnten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung der Ergebnisse aus den randomisierten Prophylaxe-Armen gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Daten selektiv berichtet werden. Daher ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Für den nicht-randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Auflösung von Zielgelenken****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Auflösung von Zielgelenken auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Faktor IX-Aktivitätslevel (Talspiegel)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher, im Fall der Messung des Faktor IX-Aktivitätslevels war dies das durchführende Zentrallabor, bestand ebenfalls keine Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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

Die Bestimmung des Endpunkts Faktor IX-Aktivitätslevel (Talspiegel) erfolgte in einem Zentrallabor. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft..

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate (ABR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt ABR auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Behandlungsbedürftige Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Behandlungsbedürftige Blutungen auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Ansprechen bei Blutungsepisoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Ansprechen bei Blutungsepisoden auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Anzahl notwendiger Injektionen pro Blutungsepisode auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Notwendige Injektionsdosis pro Blutungsepisode auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Pharmakokinetik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher, im Fall der Messung des Pharmakokinetik war dies das durchführende Zentrallabor, bestand ebenfalls keine Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Bestimmung des Endpunkts Pharmakokinetik erfolgte in einem Zentrallabor. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse. Die PK-Parameter wurden in diesem Arm zudem nicht erfasst.

Endpunkt: Nicht-krankheitsspezifischer Gesundheitszustand – EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Da der EQ-5D als vom Patienten berichteter Endpunkt (PRO) vom Patienten direkt erfasst wird ist in dem Fall auch die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Haemo-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Da der Haemo-QoL als PRO vom Patienten direkt erfasst wird ist in dem Fall auch die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets, in das 12 Jugendliche im Alter von 13 bis 16 Jahren eingeschlossen waren. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Haem-A-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Da der Haem-A-QoL als PRO vom Patienten direkt erfasst wird ist in dem Fall auch die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets, in das 44 Patienten im Alter ab 17 Jahren eingeschlossen waren. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher bestand die Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber nicht gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses für den Endpunkt Sicherheit auch bei Wissen des Untersuchers um die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei dieser einfachblinden Studie waren nur die Patienten sicher verblindet. Für die Untersucher, im Fall der Bestimmung von Hemmkörpern und Antikörpern war dies das durchführende Zentrallabor, bestand ebenfalls keine Möglichkeit der Entblindung während der Studie. Daher ist eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Sets. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Studienmedikation und wurden für die Analyse berücksichtigt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die randomisierten Prophylaxe-Arme wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für den nicht randomisierten Bedarfsbehandlungsarm entfällt die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Endpunktergebnisse.

Endpunkt: Mortalität (entfällt, da in der Studie kein Todesfall aufgetreten ist)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
