

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei
vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A
(angeborener Faktor VIII-Mangel)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	71
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	72
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	72

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	72
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	72
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	73
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	76
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	84
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	108
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.1	Mortalität (Gesamt mortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.2	Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.3	Responderraten – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.4	Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.3.5	Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.6	Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.7	Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.8	Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen.....	150
4.3.2.3.3.9	Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen.....	160
4.3.2.3.3.10	Brief Pain Inventory (BPI) – weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.11	Pharmakokinetische Variablen – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.12	Health Utility Index Mark 2 (HUI2) – weitere Untersuchungen...	186
4.3.2.3.3.13	<i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (Haemo-QoL-A) und <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents</i> (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen	191
4.3.2.3.3.14	Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.15	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	204

4.3.2.3.3.16 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	219
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	225
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	225
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	226
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	234
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	234
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	234
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	235
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	235
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	237
4.7 Referenzliste.....	239
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	245
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	250
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	253
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	254
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	257
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	297

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol	20
Tabelle 4-2: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol.....	29
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	73
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	75
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	77
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel I	93
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel II.....	94
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-39: Zusammenfassung aller Blutungen in Woche 0-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-40: Zusammenfassung aller Blutungen in Woche 10-36 (ohne <i>Rescue bleeds</i>) der Prophylaxe-Gruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	115

Tabelle 4-41: Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung in den Wochen 10-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-42: Zusammenfassung aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-43: Zusammenfassung aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase nach Dosierungsschema der Prophylaxe-Gruppe (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate Woche 10-36, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell; ITT-Population) – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate Woche 10-36, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Analyse; ITT-Population) – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell; ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Analyse; ITT-Population) – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Responderraten – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Responderraten – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Responderraten (weniger als 9 Blutungen/Jahr), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-51: Responderraten in den Wochen 10-36 (ohne <i>Rescue bleeds</i>) unter Verwendung variabler Anzahlen von Blutungen als Cut-off für die Responderrate, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-54: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate im Prophylaxe-Behandlungsarm nach Typ in Woche 10-36 (ohne <i>Rescue bleeds</i>), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-56: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	129
Tabelle 4-57: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Prophylaxe-Behandlungsgruppe im Teil A der Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	130

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen.	132
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Lokalisation aller Blutungen, Studie 13024 Teil A (ITT- Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Blutungsstärke aller Blutungen, Studie 13024 Teil A (ITT- Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Lokalisation der Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Blutungsstärke aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Behandlungsmerkmale bei Blutungen in Woche 0- 36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen aus Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung von Blutungen pro Patient in Woche 10-36, Studie 13024 Teil A (ITT- Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-70: Übersicht verabreichter Injektionen und Gesamtdosen bei Patienten mit Blutungen im Bedarfsarm (Woche 0-36) sowie in Prophylaxe-Behandlungsgruppen (Woche 10-36, ohne <i>post Rescue</i> -Zeitraum), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-71: Übersicht verabreichter Injektionen und Gesamtdosen bei Patienten mit Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen in Woche 0- 36 aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung von Blutungen pro Patient aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	141

Tabelle 4-74: Übersicht zu verabreichten Behandlungen bei größeren Eingriffen pro Patient, Studie 13024 Teil B Hauptstudie (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-75: Übersicht zu verabreichten Behandlungen bei größeren Eingriffen pro Patient, Studie 13024 Teil B Hauptstudie und Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung - weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-78: Auflistung „geretteter“ (<i>rescued</i>) Patienten, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-79: Anzahl an Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung (aber nicht des Studienarms) in der Extensionsphase, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-80: Line listing der Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung (aber nicht des Studienarms) in der Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	148
Tabelle 4-81: Line listing der Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung und des Studienarms in der Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	149
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen	152
Tabelle 4-84: Arzt-Bewertung (Line listing) bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	156
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei kleineren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei kleineren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	158

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patientenbewertung der Eignung zur Hämostase der Behandlung von Blutungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patientenbewertung des Ansprechens in Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patientenbewertung des Ansprechens in Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Blutverlust während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Blutverlust während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Bluttransfusionen (ml) während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) – weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Pharmakokinetischen Variablen – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetische Variablen – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-102: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode chromogener Assay – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-103: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode Einstufen-Assay – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-104: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Prophylaxe-arm, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode chromogener Assay – weitere Untersuchungen	178
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Faktor VIII-Recovery <i>in vivo</i> zu unterschiedlichen Visiten, Studie 13401 (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	182

Tabelle 4-106: Ergebnisse für PK-Parameter nach einer Einzel- und Mehrfachdosis (60 IU/kg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A (PK-Studienpopulation); Methode chromogener Assay	183
Tabelle 4-107: Geometrisches Mittel (Spanne) pharmakokinetischer Parameter nach einer Einzel- und Mehrfachdosis mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13401 (PK-Studienpopulation); Methode chromogener Assay	185
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <i>Health Utility Index Mark 2</i> (HUI2) – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Health Utility Index Mark 2</i> (HUI2) – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <i>Health Utility Index Mark 2</i> (HUI2), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (Haemo-QoL-A) und <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents</i> (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen	191
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (Haemo-QoL-A) und <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents</i> (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen	192
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Haemo-QoL-A (Erwachsene), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA) – weitere Untersuchungen	194
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Haemo-QoL (Patienten <18 Jahre), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen.....	200
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen	201
Tabelle 4-117: Ergebnisse für WPAI-Fragebogen, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen.....	202
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil A (<i>Safety</i> -Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (<i>Safety</i> -Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil B (<i>Safety</i> -Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	211

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil B Extensionsphase (<i>Safety</i> -Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-124: Übersicht zum Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie 13401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil A (<i>Safety</i> -Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	215
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (<i>Safety</i> -Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil B (<i>Safety</i> -Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil B Extensionsphase (<i>Safety</i> -Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-129: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	227
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	234
Tabelle 4-131 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE	246
Tabelle 4-132 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE	246
Tabelle 4-133 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library	248
Tabelle 4-134 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov	250
Tabelle 4-135 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR	250
Tabelle 4-136 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-2	251
Tabelle 4-137 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) – Suchtabellen 1-2	251
Tabelle 4-138 (Anhang): Internetrecherche auf der G-BA-Webseite	252
Tabelle 4-139 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund	254
Tabelle 4-140 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Dokumente aus der Recherche auf der Internetpräsenz des G-BA mit Ausschlussgrund	255
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13024 bzw. 13024 Extensionsphase nach TREND	257
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13401 nach TREND	283
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13024	298
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13401	316

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	71
Abbildung 3: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	83
Abbildung 4: Studiendesign der Studie 13024 Teil A	102
Abbildung 5: Studiendesign der Studie 13401	107
Abbildung 6: Patientenfluss Studie 13024 Teil A.....	294
Abbildung 7: Patientenfluss Studie 13024 Teil A Extensionsphase	295
Abbildung 8: Patientenfluss Studie 13024 Teil B (Hauptstudie und Extensionsphase)	295
Abbildung 9: Patientenfluss Studie 13401	296

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Asiatisch
Abs.	Absatz
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AsBR	Annualisierte Spontanblutungsrate
AM-Nutzen V	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
Arithm.	Arithmetisches
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AUC _{0-t}	Area Under the Curve from administration to last observed concentration at t (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von der Verabreichung bis zur letzten gemessenen Konzentration zum Zeitpunkt t)
AUC _{0-inf}	Area Under the Curve from zero to infinity
AUC _{norm}	Area Under the Curve divided by dose per kg body weight (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve pro Dosis und kg Körpergewicht)
BÄK	Bundesärztekammer
BDD	B-Domänen-deletiert
BL	Baseline (d. h. Studienbeginn)
BMI	Body Mass Index
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BU	Bethesda Unit (Bethesda Einheit)
CD4+	Cluster of Differentiation 4-positiv
ChS	Chromogenic Substrate
CIQ	Classroom Impairment Question
CL	Clearance (Elimination)
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma
C _{max,norm}	Maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma nach Verabreichung

Abkürzung	Bedeutung
	einer Einzeldosis pro Dosis (mg) und kg Körpergewicht
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV	Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Dokumentationsbogen)
ED	Exposure Days (Expositionstage)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EPD	Electronic Patient Diary (elektronisches Patiententagebuch)
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
PPFV	First Patient First Visit (erster Patient, erste Visite)
FVIIIc	Faktor VIII crystallisable
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Geom.	Geometrisches
ggf.	Gegebenenfalls
h	hour (Stunde)
Haemo-QoL	Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for Children and Adolescents, Kids´short Version, age 8-16
Haemo-QoL-A	Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for Adults
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hispano oder Latino
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HUI	Health Utilities Index
HUI2	Health Utilities Index Mark 2
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikationsnummer (des Patienten)

Abkürzung	Bedeutung
I.E.	Internationale Einheit
Inj.	Injektion(en)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit (Internationale Einheit)
iv	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	Lower limit of quantification (untere Nachweisgrenze)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPLV	Last Patient Last Visit (letzter Patient letzte Visite)
LS _{mean}	Least Squares mean (kleinste-Quadrate Mittelwert)
M	Männlich
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference (klinische Relevanzschwelle)
min.	Minuten
Min.	Minimum
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Mean residence time (mittlere Verweildauer)
MRT _{iv}	Mittlere Verweildauer nach der intravenösen Injektion
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
µl	Mikroliter
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
NA	Not Applicable (nicht verfügbar)
NCT	National Clinical Trial (number)

Abkürzung	Bedeutung
NER	Non eligible for randomization (nicht geeignet für Randomisierung)
NHL	Nicht-Hispano oder Latino
NR	Not recorded (nicht aufgezeichnet)
NR*	Non-randomized (nicht randomisiert)
PEG	Polyethylenglykol
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTP	Previously Treated Patient (vorbehandelter Patient)
Q1	1. Quartil (unteres Quartil bei 25%)
Q3	3. Quartil (unteres Quartil bei 75%)
R	Randomized (randomisiert)
RCT	Randomized Controlled Trial
rFVIII	Recombinant Factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)
rFVIII-FS	Recombinant Factor VIII-Formulated with Sucrose
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)
T_{max}	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze für den Normalwert)
USA	United States of America

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
V _{ss}	Volume of Distribution at Steady-State (stationäre Volumenverteilung)
vWF	von-Willebrand-Faktor
W	White (kaukasisch)
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
wk	Week (Woche)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Questionnaire)
WPAI-CIQ	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

In dem vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) bewertet werden. Geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie sind nach Ansicht der Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) die rekombinanten Faktor VIII-Produkte (siehe Modul 3 dieses Dossiers).

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht. Eine Behandlung erfolgt durch die Substitution des fehlenden Faktors VIII. Die Wirksamkeit dieser Substitutionstherapie ist durch jahrzehntelange, erfolgreiche ärztliche Behandlungspraxis erwiesen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) trägt dieser Erfahrung Rechnung und verlangt daher zur Zulassung nicht-vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen.

Die beiden Zulassungsstudien zu Damoctocog alfa pegol (Jivi®) wurden gemäß der EMA-Guideline durchgeführt und werden daher zur Beurteilung des medizinischen Nutzens herangezogen (1). In beiden Studien wurden vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität <1%) eingeschlossen. Bei der Studie 13401 handelt es sich um eine Phase I-Studie zur Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol (Jivi®). Die Studie 13024 ist eine nicht vergleichende Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi®).

Ferner kommen die Studien zu Damoctocog alfa pegol (Jivi®) der Aufforderung der EMA-Guideline nach, die Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung, der Prophylaxe und im perioperativen Bereich nachzuweisen. Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) und spiegelt die Behandlungsrealität für Deutschland wieder (2).

Die Ergebnisse dieser Studien werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Als Informationsquellen dienten interne Datenbanken von BAYER. Darüber hinaus wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Ferner erfolgte die Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) Suchportal der World

Health Organization (WHO) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Ergänzend dazu wurde eine Recherche auf der Webpage des G-BA vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol

Kategorie		Prädefinierte Einschlusskriterien
E1	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer Hämophilie A
E2	Intervention(en)	Therapie mit Damoctocog alfa pegol
E3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte
E5	Studientyp	Keine Einschränkung
E6	Sprache	Keine Einschränkung
E7	Studiendauer	≥24 Wochen
E8	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.
Kategorie		Prädefinierte Ausschlusskriterien
A1	Patientenpopulation	Patienten, die nicht an schwerer Hämophilie A erkrankt sind
A2	Intervention(en)	Keine Therapie mit Damoctocog alfa pegol
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt
A5	Studientyp	Reviews, Fallberichte
A6	Sprache	Publikation in nicht englischer oder nicht deutscher Sprache, bei der kein englischer Titel und auch kein englischer Abstract vorhanden ist, aus denen die

		Relevanz der Studie hervorgeht.
A7	Studiendauer	<24 Wochen
A8	Publikationstyp	Keine Vollpublikation oder kein Studienbericht verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.
A: Ausschlusskriterium; CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; E: Einschlusskriterium; RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (randomisierte kontrollierte Studie); STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> ; TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> ; WHO: <i>World Health Organization</i>		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der pivotalen Studien 13024 Hauptstudie bzw. 13024 Extensionsphase (Studienakronym: PROTECT VIII, *PROphylaxis in hemophilia A patientTs via directly pEgylated long-aCTing rFVIII*) und 13401 erfolgte auf Basis des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien auf Studien- und Endpunktebene (vgl. Anhang 4-F). Da es sich bei den Studien 13024 bzw. 13024 Extensionsphase und 13401 um nicht randomisierte Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen. Einzelne Aspekte wurden dennoch, sofern sinnvoll, adressiert und auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet.

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

Die Bewertungsgrundlage bildeten der klinische Studienbericht, das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan der jeweiligen Studien 13024, 13024 Extensionsphase und 13401 (3-9).

Studienbeschreibung

Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine multinationale, offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie. In Teil A dieser Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol bei der Bedarfsbehandlung und bei Prophylaxe mit drei Behandlungsschemata („2x/Woche“ 30-40 I.E./kg, „alle 5 Tage“ 45-60 I.E./kg und „alle 7 Tage“ 60 I.E./kg) in einer Hauptstudie (36 Wochen) und Extensionsphase (mindestens 6 Monate) untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die annualisierte Blutungsrate (ABR). Die Wirksamkeit bei großen chirurgischen Eingriffen wurde im Teil B der Studie 13024 untersucht.

Bei Studie 13401 handelt es sich um eine multizentrische, nicht randomisierte, offen geführte prospektive Phase I-Studie im Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Damoctocog alfa pegol im Vergleich zu Octocog alfa (KOGENATE® Bayer). Ferner wurden auch Proben zur Messung von FVIII-Antikörpern, Anti-PEG-Antikörpern und Anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörpern entnommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind gemäß G-BA VerFO nach § 35a Absatz 1 SGB V vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, die für die übliche Behandlungssituation des jeweiligen Krankheitsbildes repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (10).

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

Die Zulassungsstudien sind gemäß der EMA-Guideline durchgeführt worden. Sie entsprechen in vollem Umfang bezüglich der Studienplanung, dem Studiendesign, den erhobenen Endpunkten, deren Operationalisierung und Validität allen Anforderungen der EMA an Zulassungsstudien in der Indikation Hämophilie A. Vergleichende klinische Studien sind nicht gefordert. Daher werden die Studien 13024 sowie 13401 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health related Quality of Life*, HRQoL) und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) dargestellt:

- Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse)
- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR)
 - Responderraten
 - Weitere Blutungsvariablen
 - Blutungscharakteristika
 - Behandlung von Blutungen
 - Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung
 - Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe

- Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe
- *Brief Pain Inventory* (BPI)
- Pharmakokinetische Variablen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - *Health Utility Index Mark 2* (HUI2)
 - *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for children and adolescents* (Haemo-QoL)
 - *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen
- Unerwünschte Ereignisse

Für die Studie 13024 (Hauptstudie und Extensionsphase) wurden die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte jeweils für die Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung berichtet.

Zusammenfassend ergaben sich die folgenden Ergebnisse in den vier Nutzendimensionen:

Mortalität

In den genannten Studien wurde die Mortalität anhand der fatalen unerwünschten Ereignisse erhoben. In den Studien 13024 und 13401 wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Todesfälle registriert.

Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) für alle Blutungen (definiert als die Summe aus Spontanblutungen und traumatischen Blutungsepisoden) lag in der Hauptwirksamkeitsperiode (Woche 10-36) der Studie 13024 über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 2,09 (Min. 0,0; Max. 53,1). 38,2% der Patienten hatten keine Blutungen. In den Subgruppenanalysen nach Behandlungsregime zeigte sich eine mediane ABR zwischen 1,9 und 4,1, wobei in allen Dosierungsgruppen Patienten ohne eine Blutung vorhanden waren.

Die ABR in der Bedarfsbehandlung (Hauptwirksamkeitsperiode Woche 0-36) lag mit 23,42 (Min. 7,3; Max. 83,2) im Median über dem Wert für die Prophylaxe, was den therapeutischen Stellenwert der prophylaktischen Behandlung bestätigt.

Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) lag über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 0,0 (Min. 0,0; Max. 53,1) und somit niedriger als bei der Bedarfsbehandlung (Median 14,29; Min. 0,0; Max. 48,0).

In der Studie 13024 Extensionsphase (mittlere Behandlungszeit von 1,3 Jahren) lag die ABR über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 1,17 (Min. 0,0; Max. 34,9). 30,8% der Patienten wiesen keine Blutungen auf. Die ABR bei alleiniger Bedarfsbehandlung lag in der Extensionsphase im Median bei 32,96 (Min. 13,4; Max. 82,8).

Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) lag über alle Prophylaxearme in der Extensionsphase im Median bei 0,62 (Min. 0,0; Max. 22,8) und bei der Bedarfsbehandlung im Median bei 18,04 (Min. 4,5; Max. 52,2).

Damoctocog alfa pegol erwies sich auch bei der Behandlung von Blutungen als sehr effektiv. Unabhängig vom Behandlungsregime konnten die meisten Blutungen (im Teil A der Studie) mit nur einer Injektion gestoppt werden (79,5% in der Bedarfsgruppe und 82,9% in den Prophylaxegruppen). In der Extensionsphase konnten 92,2% aller Blutungen mit 1-2 Injektionen behandelt werden.

Die Ergebnisse des Faktorverbrauchs während der Routine-Prophylaxe (10-36 Wochen) waren in den Prophylaxegruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“ ähnlich. Der höchste Verbrauch wurde in der Gruppe „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“ beobachtet, d. h. bei Patienten, die wegen häufiger Blutungen nicht für eine Randomisierung in eine Gruppe mit größerem Injektionsintervall in Frage kamen.

Die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol wurde in der Extensionsphase des Teils A (Bedarfs- oder Prophylaxebehandlung) der Studie 13024 auch durch den Patienten selbst bewertet. Damoctocog alfa pegol zeichnete sich hier durch Erfolgsraten (definiert als Anteil an Blutungen mit durch den Patienten als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von 70,4% in der Bedarfsbehandlung und 85,5% in allen Prophylaxearmen aus. In Teil B der Studie 13024 wurde die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol während chirurgischer Eingriffe beurteilt. Damoctocog alfa pegol zeichnete sich bei insgesamt 17 großen Operationen durch eine Erfolgsrate (bewertet als Anteil an Operationen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen durch den Arzt) von 100% aus. Gleich gute Ergebnisse wurden in 3 größeren chirurgischen Eingriffen erzielt, die in der Extensionsphase durchgeführt worden waren.

Anhand des Fragebogens *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) konnten die Patienten den Schweregrad der Schmerzen sowie den Grad der Beeinträchtigung von Gefühlen und Funktionen durch die Schmerzen bewerten. Im Verlauf der Studie (Woche 0-36) gab es einen Trend zur Abnahme der Schmerz-Interferenz-Level in allen Behandlungsgruppen; diese überschritten jedoch nicht die klinische Relevanzschwelle (*Minimal Important Difference*, MID) von mindestens 2 Punkten.

Pharmakokinetik: Im direkten Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten KOGENATE® Bayer (Octocog alfa 25 IU/kg Einzeldosis) zeigte Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) verabreicht als Einzeldosis eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42% in Studie 13401 (chromogener Assay). Diese pharmakokinetischen Ergebnisse für Damoctocog alfa pegol wurden in der Studie 13024 bestätigt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zeigte in den angewendeten Instrumenten zur Erfassung derselben (HUI2, Haemo-QoL-A, Haemo-QoL und WPAI; erhoben jeweils in Teil A der Studie 13024) einen positiven Trend zur Verbesserung vom Ausgangswert in fast allen erfassten Domänen. Diese positiven Trends blieben jedoch jeweils unter dem als minimal relevant definierten Schwellenwert.

Sicherheit

Grundsätzlich konnte in den Studien 13024 und 13401 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol demonstriert werden. Im Beobachtungszeitraum traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Ereignisse traten zu 74,6% in der Hauptstudie und 67,8% in der Extensionsphase auf, waren überwiegend leicht bis moderat ausgeprägt und standen meist nicht mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang.

In Teil A der Studie 13024 kamen die 134 teilnehmenden Patienten zusammen auf 7.409 Expositionstage über die 36-wöchige Behandlungsdauer (mediane Therapiedauer 254,5 Tage, mediane Zahl der Expositionstage 58,0). Entsprechend den Vorgaben des Studiendesigns wiesen 93 Patienten mindestens 50 Expositionstage auf.

In der Hauptstudie wurden zwei schwerwiegende UE (SUE) in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend berichtet: eine Hypersensitivitätsreaktion (nach der 4. Injektion) und ein Bericht einer Überdosierung ohne UE. Der Patient mit der Hypersensitivitätsreaktion sowie ein weiterer in diesem Studienteil brachen die Studienmedikation ab, verblieben aber in der Studie.

Kein Patient entwickelte inhibitorische Faktor VIII-Antikörper ($\geq 0,6$ BU/ml; BU: *Bethesda Unit*) während der Studie.

In der Extensionsphase der Studie 13024 wurde Damoctocog alfa pegol im Allgemeinen in allen Prophylaxeregimen sowie bei Bedarf gut vertragen. Es traten drei größere Blutungen auf. Ferner traten drei in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei insgesamt zwei Patienten auf: ein anormaler Leberfunktionstest und zweimal Rückenschmerzen bei einem Patienten. Diese beiden Patienten brachen die Studie ab. Kein Patient entwickelte Faktor VIII-Inhibitoren ($>0,6$ BU).

Im Teil B der Studie 13024 unterzogen sich 14 Patienten insgesamt 17 größeren operativen Eingriffen.

Die mediane Gesamtdosis von Damoctocog alfa pegol über alle Injektionen für die 14 Patienten während der 17 Operationen betrug 22.710 IU mit einer medianen Gesamtdosis pro kg KG von 260,8 IU/kg.

Die meisten UE waren leicht bis moderat ausgeprägt und wurden nicht mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang gebracht. Bei 3 Patienten traten insgesamt 4 SUE auf, davon hatten 2 Patienten 3 SUE mit kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Pharmakokinetik-Studie 13401 wurde ein SUE beobachtet (Blutung in das Becken mit erforderlicher stationärer Aufnahme). Die Blutungsfolgen bildeten sich zurück und der Prüfarzt sah keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Subgruppenanalysen

Da es sich bei den Studien 13024 und 13401 um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt, wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt. Da die Studienteilnehmer in beiden Studien nur männlichen Geschlechts bzw. nur an der schweren Form der Hämophilie A erkrankt waren, wurde zudem weder eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht noch nach Krankheitsschwere durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse im Rahmen der zusätzlichen Analyse der klinischen Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Teilstudie der Studie 13024 wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da insgesamt nur 14 Patienten in der Population mit größeren chirurgischen Eingriffen eingeschlossen waren.

Aus Gründen der Transparenz und der Vollständigkeit halber wurden dennoch zu den beschriebenen Endpunkten deskriptive Subgruppenanalysen für die vom G-BA geforderten und *a priori* definierten Subgruppen berechnet und dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind als Referenz (PDF) hinterlegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

Die dargestellten deskriptiven Subgruppenanalysen sind nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes geeignet. Da es sich um nicht kontrollierte Studien handelt, ergeben sich somit keine Änderungen bei der Herleitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation. Aus diesen genannten Gründen wird davon abgesehen, die Ergebnisse der Subgruppen zusammenfassend darzustellen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Therapieziel der Behandlung der Hämophilie A ist die Vermeidung und die Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden. Um dieses Ziel zu erreichen, wird seit Jahrzehnten erfolgreich der fehlende Blutgerinnungsfaktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII substituiert. Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist ein rekombinantes Faktor VIII-Produkt, dessen verlängerte Halbwertszeit in der Phase I-Studie 13401 im Vergleich zu KOGENATE® Bayer nachgewiesen und durch die Ergebnisse der Studie 13024 bestätigt wurde.

Basierend auf den Ergebnissen der pharmakokinetischen Studie wurde Damoctocog alfa pegol (Jivi®) in der Phase II/III-Studie 13024 zur Prophylaxe in Dosierungen von 2x/Woche, alle 5 Tage und alle 7 Tage angewendet.

Im Ergebnis zeigt Damoctocog alfa pegol (Jivi®) eine sehr gute Wirksamkeit über alle Prophylaxegruppen hinweg und unabhängig von der Anwendungsfrequenz. Über alle Prophylaxearme hinweg wurde in der Hauptstudie eine ABR von im Median 2,09 (Min. 0,0; Max. 53,1) und eine AsBR von im Median 0,0 (Min. 0,0; Max. 53,1) erreicht. 38,2% der

Patienten hatten keine Blutungen. Das Behandlungsregime „bei Bedarf“ zeigt mit einer ABR von im Median 23,42 (Min. 7,3; Max. 83,2) ein deutlich höheres Blutungsrisiko als die Prophylaxe-Gruppe. Gleiches gilt für die „bei Bedarf“ AsBR von 14,29 (Min. 0,0; Max. 48,0).

In der Studie 13024 Extensionsphase (mittlere Behandlungszeit von 1,3 Jahren) lag die ABR über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 1,17 (Min. 0,0; Max. 34,9). Die AsBR lag über alle Prophylaxearme in der Extensionsphase im Median bei 0,62 (Min. 0,0; Max. 22,8). 30,8% der Patienten wiesen keine Blutungen über diesen Beobachtungszeitraum auf. (Min. 4,4; Max. 67,7). Die ABR bei alleiniger Bedarfsbehandlung lag in der Extensionsphase im Median bei 32,96 (Min. 13,4; Max. 82,8) und bei der Bedarfsbehandlung im Median bei 18,04 (Min. 4,5; Max. 52,2).

Zusätzlich zur ausgezeichneten Wirksamkeit konnte in den hier dargestellten Studien 13024 bzw. 13024 Extensionsphase und 13401 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol über alle Anwendungsregime gezeigt werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) sowohl in der Bedarfs- als auch in der Prophylaxebehandlung über alle Anwendungsregimes hinweg gegeben ist. Eine Verringerung der Anwendungsfrequenz von bis zu einmal pro Woche im Rahmen der Prophylaxetherapie führt im Vergleich zu nicht halbwertszeitverlängernden rekombinanten Faktor VIII Produkten zu folgendem patientenrelevanten Zusatznutzen:

- **Erhöhung der Lebensqualität des Patienten**, denn intravenöse Injektionen stellen eine hohe Belastung für den Patienten im Versorgungsalltag dar. Die Verlängerung der injektionsfreien Intervalle ermöglicht dem Patienten auf diese Weise eine verbesserte Teilhabe im beruflichen, schulischen und sozialen Umfeld.
- **Gesteigerte Adhärenz der behandelten Patienten** mit positiven Auswirkungen auf den Therapieerfolg.
- **Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen** in Form von injektionsbedingter Nebenwirkungen, da häufige intravenöse Injektionen zu einem graduellen Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächlichen Venenthrombosen und lokalen Vernarbungen der Venen führen.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Hämophilie A werden nicht vergleichende Studien zur Zulassung akzeptiert. Die beiden pivotalen Studien 13024 und 13401 wurden daher nicht kontrolliert durchgeführt, wodurch es nicht möglich ist, den hier dargestellten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau der Ergebnisse ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) in der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) bewertet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie, gegenüber der ein Zusatznutzen gezeigt werden soll, kommen laut BAYER ausschließlich rekombinante Faktor VIII-Präparate in Betracht.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien 13024 und 13401 bestimmt. Die Studien stimmen mit den Vorgaben der EMA überein. Es handelt sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Damoctocog alfa pegol wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, den definierten Endpunkten, dem Studientyp, der Studiendauer und dem Publikationstyp definiert (Tabelle 4-2); die Studien wurden anhand dieser Kriterien selektiert.

Tabelle 4-2: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
Patientenpopulation	E1 Patienten mit schwerer Hämophilie A	A1 Patienten, die nicht an schwerer Hämophilie A erkrankt sind	Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol gemäß Fachinformation (11)
Intervention(en)	E2 Therapie mit Damoctocog alfa pegol	A2 Keine Therapie mit Damoctocog alfa pegol	Gegenstand der Nutzenbewertung
Vergleichsintervention	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkung	Bei den pivotalen Studien 13024 bzw. 13024 Extensionsphase und 13401 handelt es sich um nicht kontrollierte Studien. Daher ist ein indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Eine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie ist

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
			daher nicht sinnvoll.
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Abs. 2 VerFO (10)
Studientyp	E5 Keine Einschränkung	A5 Reviews, Fallberichte	Gemäß § 5 Abs. 3 VerFO (10)
Sprache	E6 Keine Einschränkung	A6 Publikation in nicht englischer oder nicht deutscher Sprache, bei der kein englischer Titel und auch kein englischer Abstract vorhanden ist, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.	Gemäß Kap. 8, Abs. 8.1 IQWiG-Methodenpapier 5.0 (12)
Studiendauer	E7 ≥24 Wochen	A7 <24 Wochen	Gemäß der <i>Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (1)</i>
Publikationstyp	E8 Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT- Statements, TREND- bzw. STROBE- Statement genügen.	A8 Keine Vollpublikation oder kein Studienbericht verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT- Statements, TREND- bzw. STROBE- Statements genügen	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
A: Ausschlusskriterium; CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; E: Einschlusskriterium; RCT: <i>Randomized Controlled Trials</i> (randomisierte kontrollierte Studie); STROBE: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> ; TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> ; WHO: <i>World Health Organization</i>			

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.

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche nach Studien für den zu bewertenden Wirkstoff Damoctocog alfa pegol in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ durchgeführt.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde am 08.10.2018 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Damoctocog alfa pegol in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche auf der Internetpräsenz (www.embase.com) verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche für die Cochrane Library auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search’. Da nur wenige Treffer zu erwarten waren, wurde die konkrete Indikation jedoch nicht in die Suchformulierung einbezogen, d. h. in den drei Datenbanken wurde allgemein nach Damoctocog alfa pegol bzw. Jivi gesucht. Die Selektion relevanter Publikationen innerhalb der Indikation erfolgte dann nachfolgend durch die medizinischen Reviewer.

Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach validierten Suchfiltern; MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (13); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html>, aufgerufen am 05.07.2018; (14). Bei der Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe zur Intervention verwendet. Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden oder für die ein englischer Titel und englischer Abstract vorhanden war, aus denen die Relevanz der Studie hervorging.

Das oben genannte Vorgehen entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 5.0 (12). Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde keine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert.

Die Suche der bibliografischen Literaturrecherchen wurde jeweils mittels Screenshot dokumentiert (15-17). In Anhang 4-A1, Tabelle 4-131 bis Tabelle 4-133 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Damoctocog alfa pegol dargestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche in Studienregistern für den zu bewertenden Wirkstoff Damoctocog alfa pegol in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ durchgeführt.

Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche für Damoctocog alfa pegol erfolgte am 08.10.2018 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Darüber hinaus wurde eine Recherche auf der Internetpräsenz des G-BA (<http://www.g-ba.de>) am 09.10.2018 durchgeführt. Da nur wenige Treffer zu erwarten waren, wurde die konkrete Indikation jedoch nicht in die Suchformulierung einbezogen, d. h. in den oben genannten Studienregistern und der Webseite des G-BA wurde allgemein nach Damoctocog alfa pegol bzw. Jivi gesucht. Die Selektion relevanter Publikationen innerhalb der Indikation erfolgte dann nachfolgend durch die medizinischen Reviewer.

In Anhang 4-B, Tabelle 4-134 bis Tabelle 4-138 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Damoctocog alfa pegol dargestellt. Die Suche in den Studienregistern und auf der G-BA-Webseite wurde mittels Screenshots dokumentiert (18-22).

Eine Literaturrecherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt.

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 Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen wurden für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchter Datenbank importiert (siehe Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden jeweils gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Falls die Publikationen anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant galten, wurden die Studien im Volltext von zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet. Die Ausschlussgründe von im Volltext gesichteter Studien wurden je Studie benannt und sind in Anhang 4-C angeführt.

Die Ergebnisse aus den Recherchen in Studienregistern wurden für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchtem Register importiert (siehe Modul 5). Die Ergebnisse wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) untersucht, doppelte Studien wurden gekennzeichnet und nicht erneut berücksichtigt. Alle Studien wurden mit dem Identifier des jeweiligen Studienregisters, z. B. der NCT-Nummer von ClinicalTrials.gov, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind in Tabelle 4-139 im Anhang 4-D angeführt.

Bezüglich der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus den bibliografischen Literaturrecherchen (siehe Anhang 4-C) sind diese jeweils als Volltext entsprechend in Modul 5 (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_D\Infobeschaffung\Anhang-4-C) hinterlegt. Im Fall der im Rahmen der Literaturrecherche aus den Studienregistern ausgeschlossenen Studien (siehe Anhang 4-D) wurde die jeweilige Website eines Registereintrages im PDF-Format abgespeichert und dieser PDF ebenfalls in Modul 5 an entsprechender Stelle hinterlegt (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_D\Infobeschaffung\Anhang-4-D).

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 im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ereignisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dazu wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte extrahiert und bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung („*allocation concealment*“)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung der einzelnen Endpunkte alleine
 - Sonstige (endpunktspezifische) Aspekte

Die Zulassungsstudie zu Damoctocog alfa pegol wurde im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (=auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. War dieses bereits als hoch eingestuft, so wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt generell auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für den Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifikation diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

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

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

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 Beschreibung des Designs und der Methodik der nicht randomisierten Studien erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Informationen zur Ausführung der Items wurden dem jeweiligen Studienprotokoll und/oder Studienbericht der Studien entnommen. Im Fall von Informationen zu den Studien, die nicht aus den Studiendokumenten hervorgingen, erfolgt die Darstellung anhand verfügbarer Publikationen und/oder Studienregistereinträge.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand vorbestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst gemäß den definierten Einschlusskriterien zur Studien-selektion Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel; <1% Faktor VIII-Aktivität).

Bestimmte Patientencharakteristika können prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf darstellen und somit potentiell Ergebnisse von Interventionsstudien beeinflussen. In Subgruppenanalysen kann der mögliche Einfluss von Patientencharakteristika untersucht werden.

Therapeutisch potenziell relevante Patientencharakteristika sind:

- Demographische Charakteristika
 - Alter
 - Ethnische Herkunft
 - Region
 - *Body Mass Index* (BMI)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Zielgelenk
 - Anzahl Blutungen
 - vorangegangene Behandlung
 - HIV/HCV-Infektion

Im vorliegenden Dossier erfolgte keine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, da die Studienteilnehmer beider Studien ausschließlich männlichen Geschlechts waren. Ebenfalls war eine Analyse nach Krankheitsschwere nicht möglich, da nur Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Studien eingeschlossen worden waren. Die Details der potentiellen Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß G-BA Verfo 5. Kap., § 3 Abs. 2 und 1 Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit herangezogen.

Entsprechend den Forderungen des § 35b des SGB V sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität (10).

Das vorliegende Dossier stellt in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, welche diese Voraussetzungen erfüllen. Es werden primär Daten aus der Studie 13024 herangezogen und abgebildet. Die Studie 13401 war zur Bestimmung der Pharmakokinetik konzipiert worden und wird ergänzend zur Studie 13024 dargestellt.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse)
- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR)
 - Responderraten
 - Weitere Blutungsvariablen
 - Blutungscharakteristika
 - Behandlung von Blutungen
 - Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung
 - Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe
 - Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe
 - *Brief Pain Inventory* (BPI)
 - Pharmakokinetische Variablen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - *Health Utility Index Mark 2* (HUI2)
 - *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL)
 - *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen
- Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt: Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse)

Die Patientenrelevanz des Endpunktes Mortalität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (10). In den beiden relevanten Studien 13024 und 13401 wird die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Verträglichkeit erhoben.

Operationalisierung:

Die Operationalisierung war in den beiden Studien gleich. Die Gesamtmortalität und die Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse wurden in den beiden Studien als Anzahl

der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsauswertung operationalisiert.

Endpunkte zu Häufigkeit und Schwere bzw. Ausmaß von Blutungen

Aufgrund der erhöhten Blutungsneigung von Hämophilie A-Patienten durch einen Mangel an Faktor VIII können bereits kleinste Verletzungen schwere Blutungen hervorrufen, erhebliche Komplikationen mit sich führen und für den Patienten lebensbedrohlich sein. So können zum Beispiel innere Blutungen als Folge einer Verletzung auftreten oder durch Spontanblutungen. Typischerweise sind Gelenke und Muskeln betroffen, es ist jedoch auch möglich, dass die Blutungen in Organsystemen wie z. B. im Gehirn oder Bauchraum vorkommen. Insbesondere innere Blutungen im Kopf- und Hirnbereich sind lebensbedrohlich. Die Blutungen verursachen starke Schmerzen und eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit. Ferner können wiederholte Gelenkblutungen zu einer dauerhaften Funktionseinschränkung des Gelenks und zu chronischen Schmerzen führen (23-25).

Die Prophylaxe von Blutungen wird von der Bundesärztekammer sowie durch verschiedene Fachgesellschaften als zentrales Therapieziel zur Behandlung von Hämophilie A und als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (2, 24, 26). Auch die EMA empfiehlt in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung rekombinanter und aus humanem Plasma gewonnener FVIII-Präparate die Wirksamkeitsbewertung anhand von Blutungsepisoden (1).

Im Rahmen des Rapid Reports zur Therapie von Hämophilie-Patienten betrachtet das IQWiG schwere Blutungen als patientenrelevanten Endpunkt und zieht Daten aus klinischen Studien zur jährlichen Rate von beobachteten Blutungsepisoden zur Beurteilung heran (27).

Ferner wurde im Rahmen des G-BA-Beratungsgespräches am 14. Juli 2017 der Endpunkt Häufigkeit und Schwere bzw. Ausmaß von Blutungen (in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge von Traumata) und somit auch die annualisierte Blutungsrate als patientenrelevant eingestuft (10).

Die im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Endpunkte Annualisierte Blutungsrate, Responderrate, Weitere Blutungsvariablen und Blutungscharakteristika sind somit als patientenrelevant einzustufen, da sie die Häufigkeit und Schwere bzw. das Ausmaß von Blutungen direkt widerspiegeln.

Operationalisierungen:

Die nachfolgenden Endpunkte wurden ausschließlich in Studie 13024 erhoben.

Annualisierte Blutungsrate

Die Annualisierte Blutungsrate wurde anhand der Anzahl aller Blutungen (Summe aus Spontanblutungen und traumatischen Blutungsepisoden) ermittelt und für jeden Patienten wie folgt berechnet:

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

Die Aufzeichnung der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten selbst. Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgte die Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch (*Electronic Patient Diary*, EPD).

Responderraten

Responder waren definiert als Patienten, die weniger als 9 Blutungen pro Jahr aufwiesen, ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten und die nicht aus der Studie ausschieden. Die Dokumentation einer Blutungsepisode erfolgte durch den Patienten selbst im EPD. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden Responder als Patienten mit weniger als 3, 5, 7 oder 11 Blutungen (anstelle von 9 Blutungen) pro Jahr definiert, die ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten. Die Responderraten wurden entsprechend berechnet.

Weitere Blutungsvariablen

Der Endpunkt Weitere Blutungsvariablen unterscheidet zwischen den verschiedenen Blutungstypen annualisierte Spontanblutungsrate, annualisierte Gelenk-Blutungsrate und annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate. Darüber hinaus wurde für die einzelnen Prophylaxe-Behandlungsgruppen zwischen annualisierter Spontanblutungsrate, annualisierter Gelenk-Blutungsrate, annualisierter Trauma-induzierter Blutungsrate, annualisierter Muskel-Blutungsrate und annualisierter Haut/Mukosa-Blutungsrate unterschieden. Die annualisierte Blutungsrate wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet:

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

Ferner wurde der Prozentsatz der Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken ermittelt. Bei den Zielgelenken handelt es sich um patientenindividuelle Zielgelenke, die besonders häufig von Blutungen betroffen sind.

Die Dokumentation der Blutungsepisoden erfolgte durch den Patienten selbst im EPD. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) dokumentiert. Im Zusammenhang einer Blutungsepisode wurde auch die Lokalisation der Blutung dokumentiert.

Blutungscharakteristika

Im Rahmen des Endpunktes Blutungscharakteristika wurden die Blutungslokalisierung (Gelenk-, Muskel-, Haut/Schleimhaut-, innere Blutung und andere) und die Blutungsstärke (fehlend, schwach, mäßig, stark) bewertet. Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Dokumentation durch den Patienten selbst im EPD. In diesem Zusammenhang wurden die Lokalisation und die Stärke der Blutung durch den Patienten dokumentiert.

Endpunkte zu Behandlungscharakteristika

Sowohl die Prophylaxe von Blutungen als auch die Behandlung von akuten Blutungen sind zentrale Therapieziele der Hämophilie A. Die Blutungen können durch Substitution mit einem Faktor VIII-Präparat gestillt bzw. verhindert werden (2). Sowohl die Häufigkeit an

Injektionen (Frequenz) als auch die Dosierung sind entscheidend, um die oben genannten Therapieziele erreichen zu können und daher wichtige Parameter. Neben Alter und Gewicht der einzelnen Patienten spielen weitere Faktoren, wie z. B. individuelle Blutungsverläufe oder körperliche Aktivitäten eine bedeutende Rolle bei der Festlegung der patientenindividuellen Dosierung (24). Da anhand der Anzahl an Behandlungen und des Verbrauches Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Wirkdauer des Faktor VIII-Präparates gezogen werden können, sollen gemäß EMA-Leitlinie u. a. diese Parameter zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit herangezogen werden (1). Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte Behandlung von Blutungen (Anzahl und Dosis der Injektionen zur Kontrolle einer aktiven Blutung) und die Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung (im Rahmen der prophylaktischen Behandlung) dargestellt.

Mit einer verlängerten Wirkdauer des Faktor VIII-Präparates sind weniger Injektionen erforderlich. Dies geht mit einer Reduktion der injektionsbedingten Nebenwirkungen einher, da häufige intravenöse Injektionen zu einem graduellen Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächlichen Venenthrombosen, lokalen Vernarbungen der Venen und zu Irritationen an der Einstichstelle führen können (28). Für den Patienten bedeutet eine verminderte Anzahl an Injektionen somit eine Reduktion von Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zudem ist eine erhöhte Compliance gegenüber der Therapie zu erwarten. Die Anzahl und Dosis der Injektionen zur Blutungskontrolle, welche im Rahmen des Endpunktes Behandlung von Blutungen erhoben werden, sowie der Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung sind somit als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierungen:

Die nachfolgenden Endpunkte wurden ausschließlich in Studie 13024 erhoben.

Behandlung von Blutungen

Im Rahmen des Endpunktes Behandlung von Blutungen wurden die Anzahl und Dosis der Injektionen zur Blutungskontrolle bewertet.

Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung durch den Patienten im EPD. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) durch den Patienten dokumentiert.

Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung

Der Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung umfasst den Anteil an Patienten, die zur adäquaten prophylaktischen Behandlung entweder eine Erhöhung der Dosis von Damoctocog alfa pegol oder eine erhöhte Dosisapplikationsfrequenz benötigten (nur Teil A der Studie). In diesem Zusammenhang hatten die Patienten zunächst die Möglichkeit ihre Dosis zu erhöhen. Wiesen die Patienten trotz der Dosiserhöhung eine inakzeptabel hohe Blutungsfrequenz auf, so konnten sie die Injektionsfrequenz durch einen einmaligen Wechsel der Behandlungsgruppe (*Rescue*-Gruppe) erhöhen. Die Definition von inakzeptabel war in diesem Zusammenhang abhängig von der bekannten Blutungsgeschichte

des Patienten und dem erwarteten Ansprechen auf die Behandlung. Um eine zugeteilte Behandlungsgruppe verlassen zu können, mussten die Patienten mindestens 2 Gelenk- und/oder Muskelblutungen innerhalb von 10 Wochen aufweisen. Bei Patienten der „alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe wären dies mindestens 2 Blutungen in einem Zeitraum von 10 Wochen nach Dosiserhöhung.

Dosiserhöhung:

2x/Woche-Behandlungsgruppe: Während der Run-in-Phase (Woche 0-10) wurden alle Patienten der Prophylaxegruppe 2-mal pro Woche mit 25 IU/kg behandelt. Patienten, die in dieser Behandlungsgruppe mindestens zwei Durchbruchblutungen (spontan, ohne identifiziertes Trauma) hatten und daher ungeeignet für die Randomisierung waren oder Patienten, die wegen Deckelung der Randomisierung in der Gruppe 2x/Woche verbleiben mussten, bleiben bei diesem Dosierungsschema. Im Falle von mehr als einer weiteren Durchbruchblutung konnten die Patienten ihre Dosis jeder Zeit auf 30 bis 40 IU/kg erhöhen.

„alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe: Patienten dieser Behandlungsgruppe sollten ihre Behandlung in der Hauptstudie mit einer Dosis von 45 IU/kg alle 5 Tage beginnen. War die prophylaktische Behandlung der Blutungen gemäß Einschätzung des Prüfarztes und des Patienten in der gegebenen Dosis nicht ausreichend, so konnte die Dosis auf 45 bis 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) erhöht werden.

„alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe: Patienten dieser Behandlungsgruppe wurden mit einer fixen Dosis von 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) behandelt.

Frequenzerhöhung:

Patienten, die der Behandlungsgruppe „alle 5 Tage“ bzw. „alle 7 Tage“ zugeteilt worden waren und eine inakzeptable Erhöhung der Blutungsfrequenz aufwiesen sowie in Erwägung zogen, die Studie daher zu verlassen, hatten die Möglichkeit einmalig die Dosisfrequenz durch einen Wechsel der Behandlungsgruppe zu erhöhen (*Rescue*-Gruppe).

Patienten der „alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe hatten die Möglichkeit, ihren Injektionszeitplan entweder auf alle 5 Tage oder 2x pro Woche zu ändern. Patienten der „alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe konnten ihren Injektionszeitplan auf 2x pro Woche ändern, allerdings mussten sie zuvor ihre Injektionsdosis von 45 auf 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) erhöht haben.

Patienten, die in einen neuen Therapiearm wechselten, wurden als „gerettet“ (*Rescue*-Gruppe) angesehen und verblieben in der Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit. Ein *Rescue bleed* war eine Blutung, die nach dem Wechsel in eine höhere Frequenzgruppe auftrat.

Endpunkte zu Ansprechen auf die Behandlung

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung wurden Arzt- und Patientenbewertungen basierend auf einer vier-Punkte Skala herangezogen. In diesem Zusammenhang wurden sowohl die Schmerzlinderung als auch die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bewertet. Ferner erfolgte eine Einschätzung des Blutverlustes durch den behandelnden Arzt während und nach einem chirurgischen Eingriff. Neben der Beurteilung durch Arzt und Patienten wurden in einem weiteren Endpunkt auch der Blutverlust und die Anzahl erforderlicher Bluttransfusionen während größerer

chirurgischer Eingriffe erhoben. Diese Bewertungsformen der klinischen Wirksamkeit werden auch von der EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung rekombinanter und aus humanem Plasma gewonnener FVIII-Präparate gefordert (1).

Für Hämophilie A-Patienten, die ein Leben lang auf eine effektive Therapie angewiesen sind, ist das Ansprechen auf die Behandlung von besonderer Relevanz. Eine effektive Therapie verkürzt die Blutungsdauer und die Zeit in der ein Patient unter Schmerzen und potentiellen Bewegungseinschränkungen leidet. Dies kann zu einer positiven Einstellung des Patienten gegenüber der Therapie führen und die Compliance des Patienten im Rahmen der prophylaktischen Behandlung positiv beeinflussen (29). Auf diese Weise können auch mögliche Folgeschäden vermieden werden (23, 25, 30). Als patientenrelevant wird gemäß IQWiG-Definition verstanden, „*wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt*“ (12). Da die oben genannte Aspekte direkt vom Patienten wahrgenommen werden und im Rahmen des Endpunktes bewertet werden, wird der Endpunkt Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

Bereits kleinste Verletzungen können für Hämophilie A-Patienten lebensbedrohlich werden. Daher kann es insbesondere während chirurgischer Eingriffe bei Hämophilie A-Patienten zu starken Blutungen und verlängerten Blutungszeiten kommen. Im Rahmen chirurgischer Eingriffe muss aus diesem Grund eine angemessene Menge an Faktor VIII-Präparat für eine effektive Blutgerinnung und Wundheilung verabreicht werden (24). Da ein erheblicher Blutverlust für den Patienten lebensbedrohlich sein kann, wird die Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit im Rahmen chirurgischer Eingriffe sowie der Blutverlust und erforderliche Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe ebenfalls als patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierungen:

Die nachfolgenden Endpunkte wurden ausschließlich in Studie 13024 erhoben.

Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe

Die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei der Behandlung von episodischen Blutungen wurde sowohl durch den Patienten als auch durch den Arzt im Rahmen der Behandlung einer Blutung, die eine Hospitalisierung erforderliche machte, sowie im Rahmen kleinerer und größerer chirurgischer Eingriffe bewertet.

- Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit:

Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im EPD durch den Patienten selbst. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) durch den Patienten dokumentiert.

Im Fall der Behandlung einer Blutungsepisode wurde die Lokalisation, die Stärke und das Ansprechen auf die Behandlung (exzellent, gut, moderat, schlecht, zu früh für eine Beurteilung) durch den Patienten dokumentiert. Bei Angabe „zu früh für eine Beurteilung“ wurde der Patient zu einem späteren Zeitpunkt nochmals befragt.

Folgende Definitionen für das Ansprechen auf die Behandlung wurden dem Patienten/Bezugsperson zur Verfügung gestellt:

- exzellent: unmittelbare Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen ohne zusätzliche Verabreichung von weiteren Injektionen;
 - gut: definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen, allerdings war es möglich, dass mehr als eine Injektion zur vollständigen Aufhebung der Blutung erforderlich sein würden;
 - moderat: wahrscheinliche oder leichte Verbesserung mit mindestens einer zusätzlichen erforderlichen Injektion zur vollständigen Aufhebung der Blutung;
 - schlecht: keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung.
- **Arztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen:**

Im Rahmen größerer chirurgischer Eingriffe (Teil B) oder während einer Hospitalisierung, wenn erforderlich, bei kleineren chirurgischen Eingriffen (Teil A) wurden die Injektionen im CRF dokumentiert. Die Dosis und Frequenz der Injektionen wurden ebenfalls erhoben.

Der Chirurg oder Prüfarzt sollte den geschätzten Blutverlust anhand von Erfahrungen mit nicht-hämophilen Patienten, die einem vergleichbaren Eingriff unterzogen worden waren, vergleichen und nach Abschluss des Eingriffs die intraoperative Wirksamkeit der Studienmedikation bewerten. Die post-operative Wirksamkeit sollte mindestens 24 Stunden nachdem die erste Dosis der Studienmedikation durch das Operationsteam verabreicht worden war sowie durch den Hämatologen bei der Entlassung erfolgen.

Folgende Definitionen wurden für die Bewertung der Wirksamkeit vorgegeben:

- Während des Eingriffs:
 - exzellent: weniger Blutverlust als erwartet;
 - gut: Blutverlust wie erwartet;
 - moderat: Blutverlust höher als erwartet;
 - schlecht: unkontrollierter Blutverlust.
- Post-operativ:
 - exzellent: vergleichbar oder besser als andere Faktor VIII-Konzentrate;
 - gut: mindestens vergleichbar mit anderen Faktor VIII-Konzentraten;
 - moderat: nicht optimal für den entsprechenden Eingriff, allerdings ist keine Änderung des Therapieregimes erforderlich;
 - schlecht: Durchbruchblutung durch unzureichendes therapeutisches Ansprechen. Eine Änderung des Therapieregimes ist erforderlich.

Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe

Der Blutverlust während größerer chirurgischer Eingriffe wurde gemessen (in ml) und auf Basis der ITT-Population deskriptiv ausgewertet (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne).

Ferner wurde der Bedarf für zusätzliche hämostatische Medikationen einschließlich der von Blutprodukten während größerer chirurgischer Eingriffe erfasst. Entsprechend wurden Typ und Anzahl verabreichter Einheiten pro Bluttransfusion im CRF dokumentiert. Die Menge der verabreichten Blutprodukte wurde gemessen (in ml) und auf Basis der ITT-Population deskriptiv ausgewertet (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne).

Patientenberichtete Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden patientenberichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes*, PRO) zu Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen (BPI) und Behandlungszufriedenheit dargestellt. Mit den PRO-Erhebungen soll die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erfasst werden. Gemäß IQWiG-Definition gilt als patientenrelevant, „*wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt*“ (12). Darüber hinaus gelten gemäß G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevante therapeutische Effekte die Verbesserung des Gesundheitszustands und die Verbesserung der Lebensqualität (10). Folglich sind die nachfolgend beschriebenen PRO als patientenrelevant einzustufen.

Ergebnisse zu folgenden validierten PRO werden im vorliegenden Dossier herangezogen:

- *Brief Pain Inventory* (BPI)
- *Health Utility Index Mark 2* (HUI2)
- *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL)
- *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen

Operationalisierungen:

Die nachfolgenden Endpunkte wurden ausschließlich in Studie 13024 erhoben.

Brief Pain Inventory (BPI)

Beim *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) handelt sich um eine bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie klinisch validierte, verlässliche und reaktionsfähige Maßeinheit, welche zur Schmerzbewertung entwickelt wurde (31). Anhand des Fragebogens konnten die Patienten den Schweregrad der Schmerzen sowie den Grad der Beeinträchtigung von Gefühlen und Funktionen durch die Schmerzen bewerten. Der BPI-SF besteht aus 15 Items und wird durch den Patienten selbst ausgefüllt.

Der Fragebogen besteht aus vier Items zur Beurteilung der Schmerzstärke und sieben Schmerz-Interferenz-Items in den Stufen 0-10, wobei höhere Werte größere

Schmerzen/Interferenz bedeuten. Es gibt je zwei zusätzliche Fragen zur Schmerzminderung durch eine Therapie (eingestuft in Prozent von 0-100 in Zehnerschritten) sowie zu Schmerz, der den alltäglichen Schmerz übersteigt (eingeschätzt mit ja oder nein).

Der BPI-SF wird durch eine Mittelwertbildung des Schmerz-Schweregrad-Scores und des allgemeinen Schmerz-Interferenz-Scores (11 Items) ausgewertet.

Der in zirka 10 Minuten auszufüllende Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt.

Health Utility Index Mark 2 (HUI2)

Beim HUI2 handelt es sich um ein validiertes, generisch multi-attributives, präferenzbasiertes System zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Gesundheitsstatus und zur Erstellung von Nutzen-Scores (32). Der HUI2 besteht aus zwei Komponenten: einem 7-Attribute umfassenden Gesundheitsstatus-Klassifikationssystem und einer Scoring-Formel. Die Attribute umfassen Wahrnehmung, Beweglichkeit, Gefühl, Kognition, Selbstversorgung, Schmerz und Zeugungsfähigkeit.

Jedes Attribut besteht aus mehreren Funktionsebenen (1-5 Levels), wobei ein Level von 1 keine Schwierigkeiten und der höchste Level eine niedrige Lebensqualität anzeigt. Eine Kombination der Ebenen über die Attribute hinweg legt den Gesundheitszustand fest. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 1; wobei 1 perfekte Gesundheit und 0 Tod bedeutet. Der HUI2 bietet einen kompakten aber verständlichen Rahmen, um den Gesundheitsstatus im Zuge einer ökonomischen Bewertung zu beschreiben.

Er beinhaltet 15 *Multiple Choice* HUI-Fragen; das Ausfüllen dauert ungefähr 5 bis 10 Minuten. Die Scoring-Algorithmen legen fest, wie die Ebenen für jedes Attribut aus den Antworten abgeleitet werden. Die abgeleiteten Ebenen werden anschließend mit Nutzenfunktionen kombiniert, um Nutzensauswertungen einzelner Eigenschaften und eine *health-related quality-of-life* (HRQoL)-Auswertung zu berechnen.

Der Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt.

Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)

- Haemo-QoL-A

Der validierte Haemo-QoL-A-Fragebogen für Erwachsene ab 18 Jahren besteht aus 41 Items aufgeteilt auf 6 Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen und Behandlungsbesorgnis) sowie 4 unabhängigen Items (33). Außerdem gibt es zwei Items zum Gesamtscore (Gesamtscore und transformierter Gesamtscore). Der Score reicht von 0-100, wobei 100 die höchste Lebensqualität bedeutet.

- Haemo-QoL

Der validierte Haemo-QoL-Fragebogen für Kinder im Alter von 8-16 Jahren besteht aus 35 Items aufgeteilt auf 9 Subskalen (körperliche Gesundheit, Wohlbefinden/Gefühle, Selbsteinschätzung, Familie, Freunde, Anderes, Sport, Bewältigung und Behandlung) (34, 35). Die Subskalen werden von 1 bis 5 bewertet, wobei höhere Werte eine niedrigere Lebensqualität anzeigen. Außerdem gibt es zwei Items zum Gesamtscore (Gesamtscore und transformierter Gesamtscore). Der Score reicht von 0-100, wobei 100 eine geringe Lebensqualität bedeutet.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte durch das Fachpersonal (Prüfarzt). Dabei wurden die Antworten einem numerischen Äquivalent (1-5) zugeordnet. Anschließend wurden die jeweiligen Dimensionen zu Subscores und alle Dimensionen zu einem Gesamtscore (Total Score) zusammengefasst und deskriptiv dargestellt.

Die 15-minütigen Fragebögen sollten durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Die Fragebögen wurden zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt (Teil A der Studie).

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen

Der WPAI-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der Auswirkung von Hämophilie auf die Arbeitsfähigkeit, die Fähigkeit am Unterricht teilzunehmen und die Fähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten für Patienten ab dem 12. Lebensjahr (36). Der WPAI enthält auch Fragen bezüglich der Beeinträchtigungen im Unterricht (*Classroom Impairment Questions, CIQ*).

Der Fragebogen besteht aus insgesamt neun Fragen bezüglich der Beeinträchtigung in den letzten sieben Tagen, welche zu folgenden Subskalen zusammengefasst werden:

- versäumte Arbeitszeit,
- Beeinträchtigung während der Arbeit,
- Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit,
- versäumte Schulzeit,
- Beeinträchtigung in der Klasse,
- Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse und
- Beeinträchtigung der Aktivität.

Die Auswertungen wurden als Prozentsätze bei Beeinträchtigungen/Produktivitätsverlust dargestellt. Ein höherer Score stand für eine größere Beeinträchtigung.

Der Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt (Teil A). Der Test dauerte ungefähr 10 Minuten.

Pharmakokinetische Variablen

Im Rahmen des Endpunktes Pharmakokinetische Variablen wurden Daten zur Faktor VIII-Wiederfindungsrate (Faktor VIII-Aktivität) und zu den PK-Parametern maximale Konzentration (C_{max}), Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC), durchschnittliche Verweildauer nach der intravenösen Injektion (MRT_{iv}) sowie Ausscheidung (*Clearance*, CL) erhoben. Gemäß EMA-Leitlinie sind die inkrementelle Faktor VIII-Wiederfindungsrate sowie $t_{1/2}$, AUC und CL angemessene Surrogatendpunkte für die Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten (1). Ferner konnte im Rahmen von verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen der Faktor VIII-Aktivität und dem Auftreten von Blutungen gezeigt werden, sodass die Faktor VIII-Aktivität als Surrogat für das Auftreten von Blutungen herangezogen werden kann (37-40). Insbesondere bei Kindern konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Blutungsrate durch die Halbwertszeit und die CL von Faktor VIII beeinflusst wird (37). Der Endpunkt Pharmakokinetische Variablen ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierungen:

Studie 13024

Plasmaproben zur Analyse von Damoctocog alfa pegol-Talspiegeln und der Faktor VIII-Wiederfindungsrate (*Recovery*) wurden von allen Patienten im Teil A der Studie entnommen. Zudem erfolgte die Analyse weiterer PK-Parameter in einer Subgruppe von Patienten der Prophylaxe-Gruppe. Die Plasmakonzentrationen wurden mit einem validierten Gerinnungs-Assay auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) („Einstufen-Assay“) und einem validierten enzymatischen Faktor VIII-Aktivitätsassay („chromogener Assay“) bestimmt. Die Faktor VIII-Aktivität wird in I.E./dl angegeben. Die AUC_{0-t} errechnet sich basierend auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität und wird in I.E.*h/dl angegeben.

- Inkrementelle Wiederfindungsrate

Bei Patienten der „bei Bedarf“-Gruppe wurden die Proben jeweils vor Beginn der Injektion und 15 Minuten nach der Injektion (60 I.E./kg) zu Studienbeginn (Woche 0, Visite 2) und in Woche 36 (Visite 8) genommen. Die Messungen sollten nur erfolgen, wenn der Patient nicht aktiv blutete und mindestens 72 Stunden nach Verabreichung der vorherigen Injektion vergangen waren. Die Wiederfindungsraten konnten auf die nächste Ampullengröße gerundet werden. Die exakt verabreichten Mengen mussten im CRF dokumentiert werden.

Bei Patienten der Prophylaxe-Gruppe wurden die Proben für die inkrementelle Wiederfindungsrate an den vorgesehenen Tagen für die prophylaktische Injektion genommen. Dies sollte mindestens 72 Stunden nach der letzten Injektion erfolgen (Studienbeginn [1. Dosis], Woche 6 [Visite 3], Woche 10 [Visite 4], Woche 20 [Visite 6], Woche 36 [letzte Dosis in der Hauptstudie]). Die Messungen sollten nur erfolgen, wenn der Patient nicht aktiv blutete.

Die Bestimmung der Wiederfindungsraten sollte anhand der zugeteilten Dosis durchgeführt werden und auf die nächste Ampullengröße gerundet werden.

Ausnahmen bildeten die Termine für die pharmakokinetische Probennahme (bei ausgewählten Patienten) zu Studienbeginn und zur letzten Visite bei denen die exakte Dosis von 60 I.E./kg verabreicht werden sollte.

- Weitere pharmakokinetische Parameter (Prophylaxe-Gruppe)

In einer Subgruppe von mindestens 12 Patienten der Prophylaxe-Gruppe wurden zusätzliche pharmakokinetische (PK)-Parameter im Anschluss an die erste Dosis der Studienmedikation sowie nach mindestens 3 bis 6 Monaten Behandlung erhoben. Die PK-Bewertung war zu Behandlungsbeginn (Woche 0, Visite 2) und am Ende der Hauptstudie (Woche 36, Visite 8) geplant.

Seit der letzten Dosis der bisherigen Medikation des Patienten musste vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eine Auswaschphase von mindestens 96 Stunden stattgefunden haben. War bei einem Patienten eine höhere Behandlungsfrequenz erforderlich, so war eine Auswaschphase von mindestens 72 Stunden akzeptabel. Der Patient sollte keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven Blutungsepisode aufweisen. Die zweite PK-Bewertung erfolgte im Anschluss an die geplante Verabreichung der Studienmedikation in Woche 36. In diesem Zusammenhang war eine Auswaschphase von mindestens 96 Stunden seit der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. War die Behandlung einer Blutung erforderlich, so wurde die PK-Bewertung verschoben, bis keine weiteren Anzeichen oder Symptome einer aktiven Blutungsepisode vorlagen.

Die PK-Parameter umfassten die maximale Konzentration (C_{max}), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), die Fläche unter der Kurve (AUC), die durchschnittliche Verweildauer nach der intravenösen Injektion (MRT_{iv}) sowie die Ausscheidung (CL). Die Probennahme erfolgte vor der Injektion sowie 15 Minuten danach und anschließend ½, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach der Injektion.

Studie 13401

Für Octocog alfa wurde ein komplettes PK-Profil und für Damoctocog alfa pegol zwei komplette PK-Profile (nach der ersten und nach der letzten Dosis) erstellt. Ferner wurden zwei PK-Proben für Damoctocog alfa pegol in Woche 4 der Studie genommen.

- Pharmakokinetische Probenentnahmen

Die Probenentnahme unter Damoctocog alfa pegol-Behandlung erfolgte nach der ersten Dosis (Woche 0) und nach der letzten Dosis (Woche 8) zu folgenden Zeitpunkten: vor der Injektion sowie nach der Injektion nach 15 Minuten, ½, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72, 96-144 und 168 Stunden.

Zusätzlich wurde nach der 8. Dosis in der Niedrigdosis-Kohorte oder nach der 5. Dosis in der Hochdosis-Kohorte (Woche 4) vor der Injektion und 0,5 Stunden nach der Injektion das PK-Profil bestimmt.

Das PK-Profil von Octocog alfa wurde vor Beginn der Dosisgabe sowie 15 Minuten, ½, 1, 3, 6, 8, 24, 48 Stunden nach der Gabe von Octocog alfa bestimmt.

- Faktor VIII-Wiederfindungsrate (*Recovery*)

Die Faktor VIII-Wiederfindungsrate (*Recovery*) wurden zu den Visiten 5, 12 und 13 (mittels Einstufen-Assay und chromogenem Assay) gemessen.

Wiederfindungsrate = (30 Minuten post-FVIII-Injektion – prä-FVIII-Injektion) * Gewicht/I.E.

War der prä-FVIII-Injektionswert unterhalb der unteren Nachweisgrenze (*Lower Limit Of Quantification*, LLOQ), so wurde $\frac{1}{2}$ LLOQ für die Berechnung der Wiederfindungsrate herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verträglichkeit im Sinne von UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (41). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (12).

Operationalisierung:

Studie 13024

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie 13024 folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt:

- Überblick zu UE:
 - Jegliche UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse:
 - Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition
 - Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ und < 5 BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition (nur Teil A, Expositionszeit wird in Teil B nicht erreicht)
 - Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml
 - Anti-PEG-Antikörper
 - Hypersensitivitätsreaktionen

Die Einstufung der UE nach ihrer Ausprägung (leicht, moderat, schwer) wurde seitens des Prüfarztes nicht gemäß CTCAE-Kriterien bewertet, sondern erfolgte rein subjektiv nach Ermessen des Arztes. Aus diesem Grunde entfällt die Darstellung der Ausprägungen von UE in den jeweiligen Ergebnistabellen.

Unerwünschte Ereignisse

Zu den Sicherheitsvariablen zählten das Auftreten von UE und Vitalparametern. Im Verlauf der Studie wurden alle Patienten hinsichtlich UE überwacht. Sämtliche UE wurden in Bezug auf Schweregrad, Intensität und Zusammenhang zur Studienmedikation ausgewertet.

Der Erhebungszeitraum für UE begann ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: *Treatment Emergent Adverse Event* [TEAE]), definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse (d. h. nachteilige und unbeabsichtigte Signale einschließlich abnormaler Laborparameter, Symptome oder Erkrankungen), die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftraten. Ein UE konnte in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.

Ein vor Studienbeginn geplanter operativer Eingriff wurde nicht als UE gewertet (jedoch konnte es sich bei dem medizinischen Zustand aufgrund dessen der Eingriff erforderlich war um ein UE handeln).

In der nachfolgenden Unterscheidung zwischen medizinischer Vorgeschichte und UE schloss der Begriff „Zustand“ auch abnormale Befunde mit ein (z. B. durch körperliche Untersuchungen, Symptome, Erkrankungen, Laborwerte, Elektrokardiogramm).

- Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden, die jedoch keine Symptome aufwiesen oder eine Behandlung erforderlich machten wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B. saisonale Allergie ohne akute Beschwerden).
- Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden und die nach dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in unveränderter Intensität Symptome aufwiesen oder behandelt werden mussten, wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B. Heuschnupfen).
- Medizinische Zustände, die nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung begannen oder sich verschlechterten wurden als UE dokumentiert.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis das bei jeglicher Dosis eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Ereignis mit tödlichem Ausgang
- Lebensbedrohliches Ereignis – der Begriff lebensbedrohlich bedeutet, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr befand. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.
- Zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führende Ereignisse – eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung wurde nicht als SUE gewertet, wenn mindestens eines der folgenden Ausnahmen zutraf:
 - Die Aufnahme führte zu einer Hospitalisierung von <12 Stunden.
 - Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff).
 - Die Aufnahme stand nicht im Zusammenhang mit einem UE (z. B. Hospitalisierung aus sozialer Indikation zur Kurzzeitpflege).

Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.

- Zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis - substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- Signifikantes medizinisches schwerwiegendes Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes.

Jegliches Blutungsereignis, das im Verlauf der Studie auftrat, wurde nicht als UE dokumentiert, da dieses bereits im Rahmen der Wirksamkeitsbewertung erfasst wurde. Erfüllte das Blutungsereignis allerdings die Kriterien für schwerwiegend z. B. wenn eine Hospitalisierung erforderlich war, so wurde dies als SUE berichtet.

Jegliche Inhibitor-Entwicklung wurde als SUE betrachtet und erforderte einen Sicherheits-Review durch das *Data Monitoring Committee* (DMC).

Sämtliche UE, die ab der ersten Dosis von Damoctocog alfa pegol bis 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis von Damoctocog alfa pegol auftraten, wurden im elektronischen Patientenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF) erhoben. Die Dokumentation sämtlicher SUE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis auftraten, erfolgte ebenfalls im eCRF.

Studie 13401

Folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden jeweils für die Hochdosis- und die Niedrigdosis-Kohorte dargestellt:

- Überblick zu UE
 - Jegliche UE
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE/SUE, die zum Therapieabbruch führten

Die Definition von UE und SUE war identisch mit der Definition in Studie 13024 (siehe oben).

Sämtliche UE wurden im eCRF ereignisbasiert dokumentiert. Die Dokumentation jeglicher UE für die Behandlungsphase mit Kogenate FS erfolgte ab dem Zeitpunkt des Screenings bis zur ersten Dosis Damoctocog alfa pegol. Entsprechend erfolgte die Dokumentation jeglicher UE unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol ab der ersten Dosis Damoctocog alfa pegol bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisite (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).

Ein zum Ende des Beobachtungszeitraumes bestehendes UE musste bis zu seiner Auflösung nachbeobachtet werden oder bis der Patient nicht mehr auffindbar war (*lost to follow-up*). Die Bewertung des UE erfolgte durch den Prüfarzt.

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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt, da die dargestellten Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation nicht vergleichbar sind.

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.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Darstellung der Endpunkte keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Lediglich zum Endpunkt Responderraten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Definition von Respondern in den Prophylaxe-Behandlungsarmen unter Verwendung variabler Anzahlen von Blutungen als *Cut-off* für die Responderrate in den Wochen 10-36 durchgeführt. Responder waren dabei definiert als Patienten, die weniger als 9 Blutungen pro Jahr aufwiesen, ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten und die nicht aus der Studie ausschieden. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden Responder als Patienten mit weniger als 3, 5, 7 oder 11 Blutungen (anstelle von 9 Blutungen) pro Jahr definiert, die ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten. Die Responderraten wurden entsprechend berechnet.

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.

Im Rahmen der Analysen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei den dargestellten Studien um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Zudem erfolgte keine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, da die Studienteilnehmer beider Studien ausschließlich männlichen Geschlechts waren. Ebenfalls war eine Analyse nach Krankheitsschwere nicht möglich, da nur Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Studien eingeschlossen worden waren.

Eine Subgruppenanalyse im Rahmen der zusätzlichen Analyse der klinischen Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Teilstudie B in Studie 13024 wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da nur 14 Patienten in der Population mit größeren chirurgischen Eingriffen eingeschlossen waren.

Aus Gründen der Transparenz und der Vollständigkeit halber werden zu den beschriebenen Endpunkten die deskriptiven *post hoc*-Analysen für die folgenden vom G-BA geforderten und *a priori* definierten Subgruppen für Teil A der Studie 13024 dargestellt:

- Zielgelenk
- Alter, Gruppierung 1 und 2
- Ethnische Herkunft
- Region, Gruppierung 1 und 2
- BMI, Gruppierung 1 und 2
- Vorangegangene Behandlung
- Anzahl Blutungen
- HIV/HCV

Die entsprechenden Daten aus diesen Subgruppenanalysen sind als Referenz (PDF) hinterlegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

Für die Studie 13401 wurden aufgrund der geringen Patientenzahl keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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

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

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche im vorliegenden Dossier durchgeführt, da keine geeigneten Studien vorlagen.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

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.

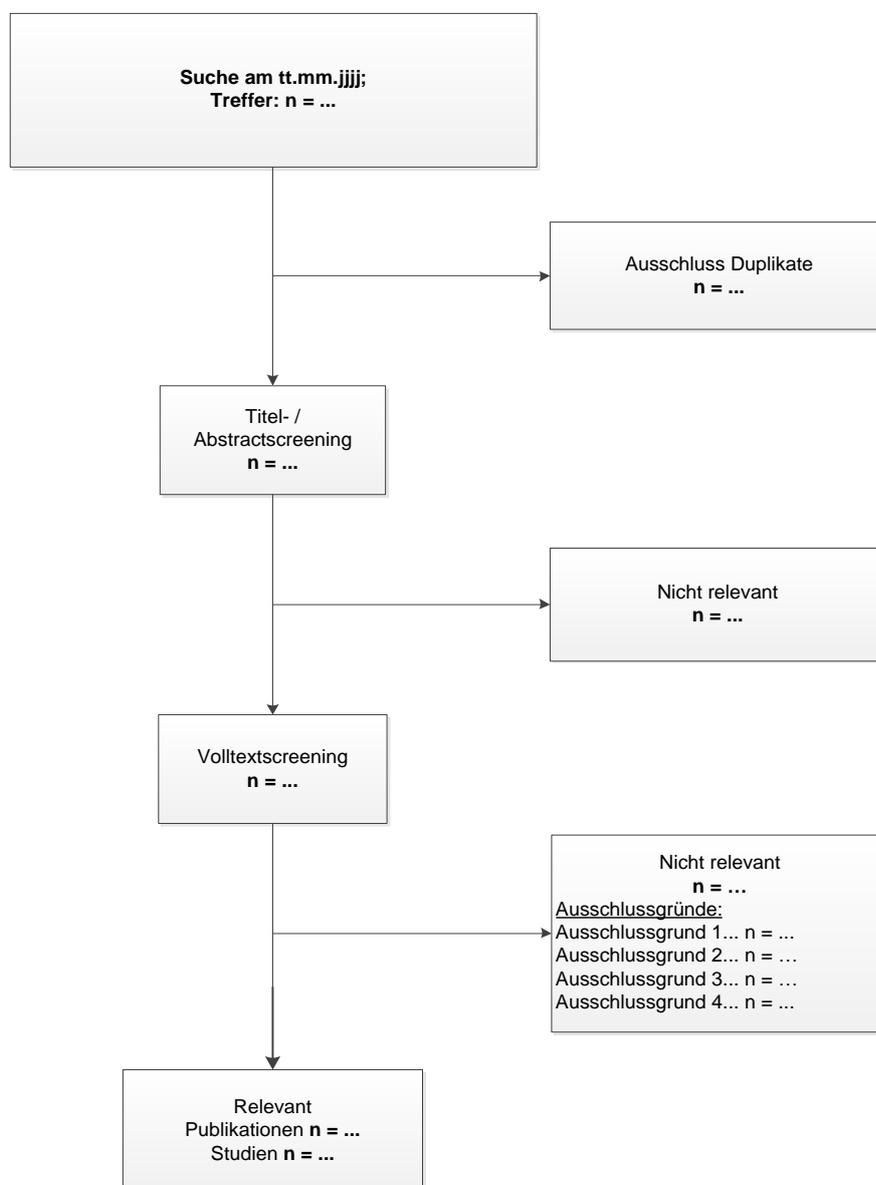


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<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 0 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>						

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: 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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-16: 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.		

Nicht zutreffend.

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 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-23 sind alle weiteren Untersuchungen (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels Jivi® in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ aufgeführt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

Tabelle 4-23: 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
13024 PROTECT VIII (NCT01580293) (42, 43)	ja	ja	laufend (für Extensionsphase)	Teil A: 36 Wochen Teil A Extensionsphase: mindestens 6 Monate und 100 ED, längstens bis Zulassung und Erhältlichkeit auf dem Arzneimittelmarkt Teil B: Perioperative Behandlung mit Damoctocog alfa pegol für bis zu 3 Wochen	Teil A: Damoctocog alfa pegol (Jivi®) 1. Arm: „bei Bedarf“ 2. Arm: „Prophylaxe- Behandlung“ Teil B: Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen
13401 (NCT01184820) (44, 45)	ja	ja	abgeschlossen	9 Wochen (17 oder 10 ED)	Damoctocog alfa pegol (Jivi®) Niedrigdosis- Kohorte Hochdosis-Kohorte
15912 PROTECT Kids (NCT01775618) (46)	ja	ja	laufend (für Extensionsphase)	Hauptstudie: ≥50 ED oder 6 Monate Teil 2: 12 Wochen Expansionsphase (optional): mind. ≥50 zusätzliche ED	Damoctocog alfa pegol (Jivi®) Prophylaxe- Behandlung Hauptstudie: 2x pro Woche alle 5 Tage alle 7 Tage Expansionsphase (Teil 2): 2x pro Woche
ED: Exposure Days (Expositionstage); FPFV: First Patient First Visit (erster Patient, erste Visite)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-23 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der oben genannten Indikation beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 11.09.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: 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
15912 (NCT01775618) (46)	Die Studienpopulation mit einem Alter von <12 Jahren entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol gemäß Fachinformation.

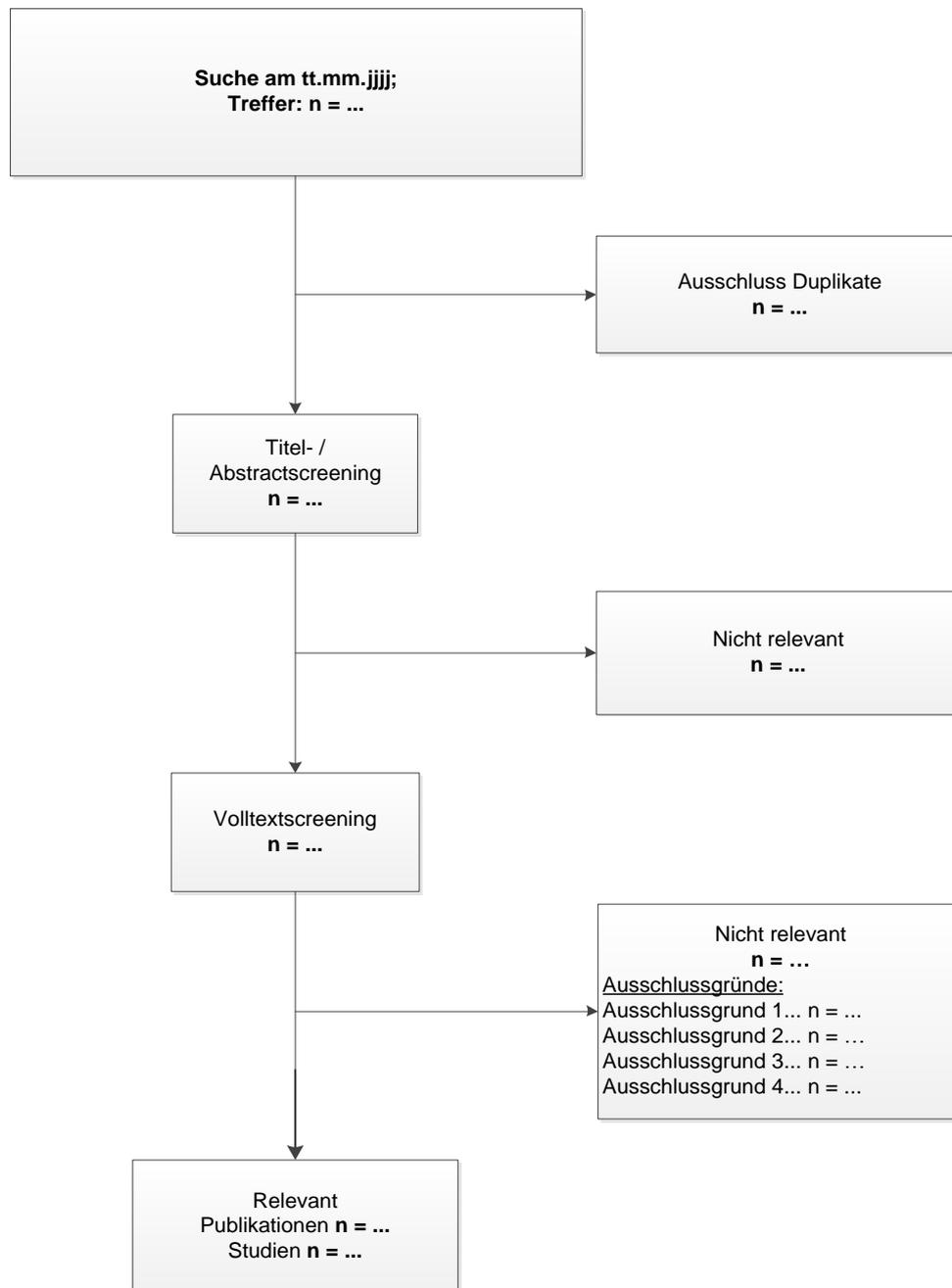
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



Für das vorliegende Nutzendossier wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 08.10.2018 durchgeführt.

In Abbildung 3 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®) dargestellt.

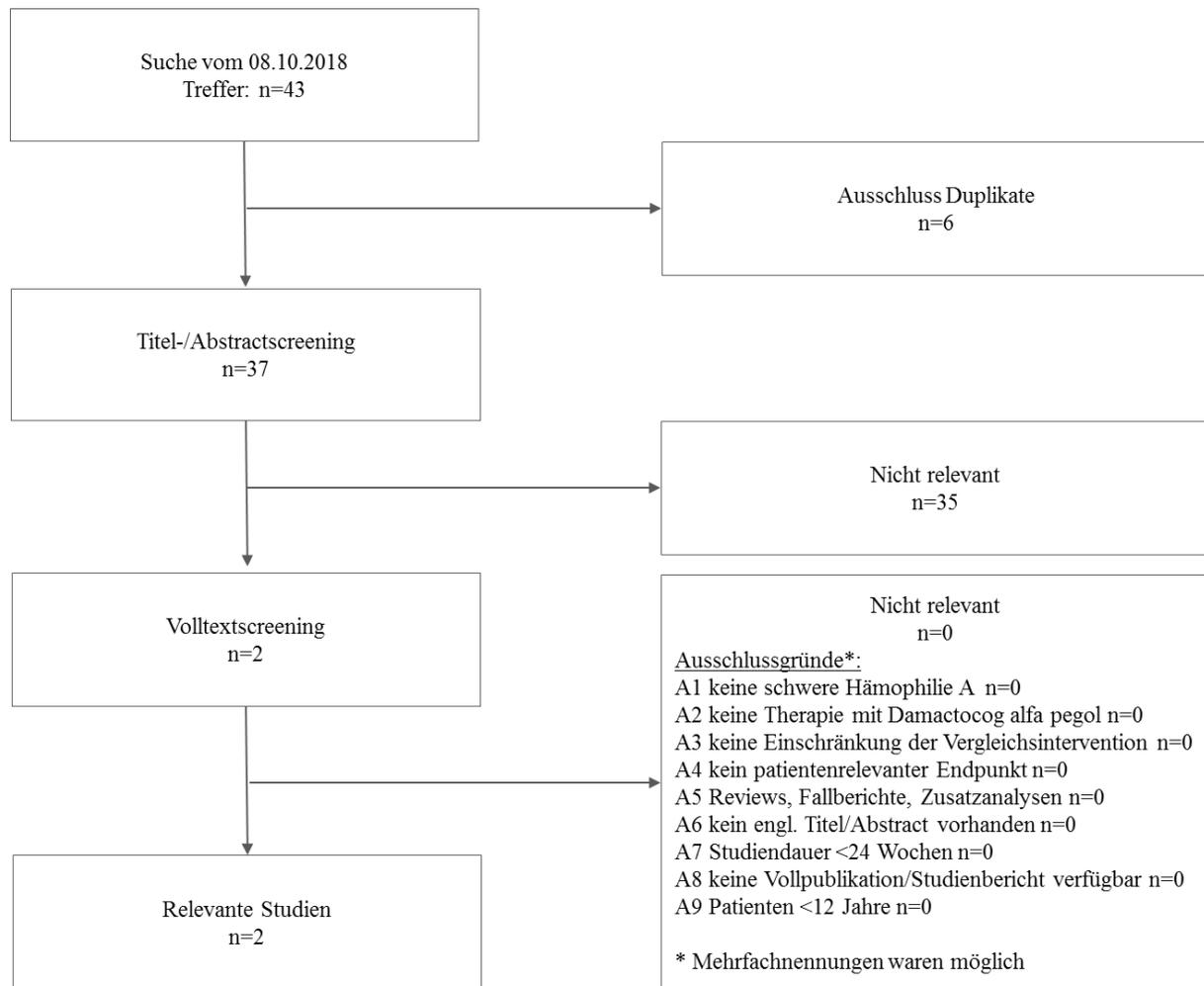


Abbildung 3: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

In der bibliographischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®) wurden insgesamt 43 Studien identifiziert (MEDLINE: 5; EMBASE: 25 und Cochrane Library: 13, siehe Screenshots (15-17)). Die Recherche lieferte 6 Duplikate, so dass 37 Literaturstellen verblieben. Von diesen wurden 35 als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 2 Studien wurden in die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol eingeschlossen (43, 45).

Eine dieser Studien - die zulassungsrelevante klinische PK-Studie 13401 zu Damoctocog alfa pegol (45) - erfüllt nicht die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Studiendauer <24 Wochen = A7). Dennoch wird diese Studie zur Untermauerung der Daten sowie zur Festlegung pharmakokinetischer Behandlungsgruppen in dem vorliegenden Nutzendossier betrachtet und daher eingeschlossen.

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 4-3) 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 4-25: 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)
13024 A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A (PROTECT-VIII)	clinicaltrials.gov NCT01580293 (42)	ja	ja	laufend (für Extensionsphase)
13401 ^b Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration	clinicaltrials.gov NCT01184820 (44)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Anmerkung: Diese zulassungsrelevante klinische PK-Studie 13401 zu Damoctocog alfa pegol erfüllt nicht die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Studiendauer <24 Wochen = A7). Dennoch wird diese Studie zur Untermuerung der Daten sowie zur Festlegung pharmakokinetischer Behandlungsgruppen im vorliegenden Nutzendossier betrachtet und daher als relevant eingeschlossen.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-25 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 08.10.2018 sowie zum Stand der Informationen aus der Suche auf der G-BA-Webseite vom 09.10.2018.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern sowie der Recherche auf der G-BA-Webseite zu Damoctocog alfa pegol (Jivi®) findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-139 und Tabelle 4-140.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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 4-26: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
nicht kontrolliert						
13024	ja	ja	nein	ja (3, 6)	ja clinicaltrials.gov NCT01580293 (42)	ja (43)

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])
13401	ja	ja	nein	ja (9)	ja clinicaltrials.gov NCT01184820 (44)	ja (45)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 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>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
13024	Teilrandomisiert, nicht kontrolliert, open-label	Männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII- Restaktivität <1%) im Alter von 12-65 Jahren	<p>Teil A Gesamtzahl Pat.: N=134</p> <p>Patienten in Behandlung „bei Bedarf“: N=20</p> <p>Patienten in Prophylaxe- Therapiearmen: N=114</p> <p>Teil A Extensionsphase: Gesamt-Anzahl: N=121</p> <p>Patienten in Behandlung „bei Bedarf“: N=14</p> <p>Patienten in Prophylaxe- Therapiearmen: N=107</p> <p>Teil B (chirurgische Teilstudie): 16 Patienten, die sich 17 größeren chirurgischen Eingriffen</p>	<p>Screening <6 Wochen</p> <p>Teil A 36 Wochen (mind. 50 ED bei mind. 50 Pat.)</p> <p>Teil A Extensionsphase: mindestens 6 Monate und 100 ED, längstens bis Zulassung und Erhältlichkeit auf dem Arzneimittel- markt</p> <p>Teil B Perioperative Behandlung mit Damoctocog alfa pegol für bis zu 3 Wochen</p>	<p>International (60 Studienzentren in 20 Ländern)</p> <p>Teil A: FPFV: 23.04.2012 LPLV: 25.12.2013</p> <p>Teil B: FPFV: 29.01.2013 LPLV: 13.06.2014</p> <p>Extensionsphase:</p> <p>Teil A: FPFV: 23.04.2012</p> <p>Teil B: FPFV: 29.01.2013</p> <p>LPLV: noch laufend (Cut-off für diese Auswertung: 09.01.2015=letzter Patient im Prophylaxe- Behandlungsarm erreichte 100 ED)</p>	<p>Primärer Endpunkt (Teil A der Hauptstudie) Erfassung der Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol in der Prävention und Therapie von Blutungen bei verschiedenen Injektionsschemata</p> <p>Sekundäre Endpunkte (Teil A der Hauptstudie) Untersuchung der Patientenbeurteilung in Bezug auf das Ansprechen, auf die Therapiesicherheit und -verträglichkeit von Damoctocog alfa pegol sowohl in der Bedarfs- als auch in der Prophylaxe- behandlung Untersuchung der Häufigkeit der Entwicklung von</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			unterzogen Teil B <u>Extensionsphase:</u> 16 Patienten aus Teil B mit 17 größeren chirurgischen Eingriffen und 3 weitere Patienten mit 3 größeren chirurgischen Eingriffen nur in Extensionsphase = 19 Patienten mit 20 größeren chirurgischen Eingriffen			Inhibitoren Untersuchung der PK und der inkrementellen Erholung nach einer Gabe von Damoctocog alfa pegol Erhebung der Behandlung- zufriedenheit mit Damoctocog alfa pegol und ihren Einfluss auf die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und Schmerzen mittels Erhebung durch die Patienten Primärer Endpunkt (optionale Extensionsphase des Teils A) Erfassung der Langzeitsicherheit von Damoctocog alfa pegol über mindestens 100 Expositionstage (aus Hauptstudie und Extensionsphase)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Primärer Endpunkt (Teil B der Hauptstudie und der Extensionsphase) Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol in der Prävention von Blutungen während größerer chirurgischer Eingriffe</p>
13401	Nicht randomisiert, nicht kontrolliert, open-label	Männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Restaktivität <1%) im Alter von 12-65 Jahren	<p><u>Niedrigdosis-Kohorte:</u> N=7</p> <p><u>Hochdosis-Kohorte:</u> N=7</p>	<p><u>Niedrigdosis-Kohorte:</u> 1 ED mit Kogenate FS® (25 IU/kg), gefolgt von einer Wash-out-Periode von mindestens 72 h 16 ED mit Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) über 8 Wochen</p> <p><u>Hochdosis-Kohorte:</u> 1 ED mit Kogenate FS® (50 IU/kg),</p>	4 Studienzentren in den USA FPFV: 10.10.2010 LPLV: 10.10.2011	<p>Erfassung und Bewertung der Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol nach einer Einmalgabe von Damoctocog alfa pegol</p> <p>Erfassung und Bewertung der Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol nach Mehrfachgaben von</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				gefolgt von einer Wash-out-Periode von mindestens 72 h 16 ED mit Damoctocog alfa pegol (60 IU/kg) über 8 Wochen	Damoctocog alfa pegol Erfassung und Bewertung der Sicherheit und Immunogenität von Damoctocog alfa pegol über eine Applikationsperiode von 8 Wochen	
Quellen: 13024: Studienbericht Hauptstudie und Extensionsphase (3, 6) 13401: Studienbericht (9)						

In Teil A der Studie 13024 kamen die 134 teilnehmenden Patienten zusammen auf 7.409 Expositionstage über die 36-wöchige Behandlungsdauer (mediane Therapiedauer 254,5 Tage, mediane Zahl der Expositionstage 58,0). Entsprechend den Vorgaben des Studiendesigns wiesen 93 Patienten mindestens 50 Expositionstage auf.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PK	Prophylaxe-Behandlung	Bedarfsbehandlung	Besondere medizinische Situationen
13024	Nicht zutreffend	<p>2x wöchentlicher Behandlungarm (alle Patienten bei Studieneintritt im Prophylaxe-Arm): 25 IU/kg mit Erhöhung in Woche 10 auf 30-40 IU/kg oder Randomisierung in anderen Behandlungsarm;</p> <p>Behandlungsarm für alle 5 Tage: 45 IU/kg;</p> <p>Behandlungsarm für alle 7 Tage: 60 IU/kg (max. 6.000 IU)</p> <p>Therapie von Blutungen: Die Dosis richtete sich nach der Schwere der Blutung, der Vorerfahrung seitens des Patienten mit Blutungsereignissen und den Empfehlungen seitens des behandelnden Arztes</p> <p>Dosis- und Frequenzadaption bei Durchbruchblutungen: 2x wöchentlicher Behandlungarm: 30-40 IU/kg</p> <p>Behandlungsarm für alle 5 Tage: 45-60 IU/kg; Wechsel in 2x wöchentlicher Behandlungarm</p> <p>Behandlungsarm für alle 7 Tage: 60 IU/kg (max. 6.000 IU); Wechsel in Behandlungsarm 2x/Woche oder alle 5 Tage</p>	Die Dosis richtete sich nach Schwere der Blutung, der Vorerfahrung seitens des Patienten mit Blutungsereignissen und den Empfehlungen seitens des behandelnden Arztes	<p>Größere chirurgische Eingriffe: Individualisierte Dosierung in Abhängigkeit einer PK-Messung vor dem Eingriff</p> <p>Medizinische Situationen, die eine verlängerte oder wiederholte Behandlung mit FVIII erforderten: Dosis und Frequenz nach Maßgabe des behandelnden Arztes</p>
13401	<p>Niedrigdosis-Kohorte (Kohorte 1): 1x 25 IU/kg Kogenate® FS gefolgt von einer PK-Analyse über 48 h</p> <p>Wash-out-Periode</p>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Studie	PK	Prophylaxe-Behandlung	Bedarfs- behandlung	Besondere medizinische Situationen
	<p>von 72 h</p> <p>1x 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol gefolgt von einer PK-Analyse über 7 Tage</p> <p>Anschließend: 2x wöchentlich 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol. Nach 8 Wochen: PK-Analyse über 7 Tage</p> <p>Hochdosis-Kohorte (Kohorte 2): 1x50 IU/kg Kogenate® FS gefolgt von einer PK- Analyse über 48 h</p> <p>Wash-out-Periode von 72 h</p> <p>1x 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol gefolgt von einer PK-Analyse über 7 Tage</p> <p>Anschließend: 1x wöchentlich 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol. Nach 8 Wochen: PK-Analyse über 7 Tage</p>			
<p>Quellen: 13024: Studienbericht Hauptstudie und Extensionsphase (3, 6) 13401: Studienbericht (9)</p>				

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel I

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Abstammung n (%)	Ethnizität n (%)
Studie 13024					
Gesamt Teil A	134 (20 Bedarfs- behandlung, 114 Prophylaxe)	35,9 (13,5)	24,7 (4,70)	Kaukasisch: 88 (65,7) Nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 5 (3,7) Asiatisch: 32 (23,9) Andere: 9 (6,7)	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 122 (91) Spanisch oder lateinamerikanisch: 6 (4,5) Nicht berichtet: 6 (4,5)
Gesamt Teil A Extensionsphase	121	35,8 (13,6)	24,7 (4,70)	Kaukasisch: 78 (64,5) Nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 5 (4,1) Asiatisch: 30 (24,8) Andere: 8 (6,6)	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 111 (91,7) Spanisch oder lateinamerikanisch: 5 (4,1) Nicht berichtet: 5 (4,1)
Gesamt Teil B	16	39,6 (13,4)	24,4 (3,70)	Kaukasisch: 14 (87,5) Asiatisch: 1 (6,3) Andere: 1 (6,3)	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 15 (93,8) Nicht berichtet: 1 (6,3)
Gesamt Teil B + Extensionsphase	19	38,4 (12,6)	24,7 (3,60)	Kaukasisch: 17 (89,5) Asiatisch: 1 (5,3) Andere: 1 (5,3)	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 18 (94,7) Nicht berichtet: 1 (5,3)
Studie 13401					
Gesamt	14	36,1 (14,1)			Kaukasisch: 12 (85,7) Nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 1 (7,1) Asiatisch: 1 (7,1)
Hochdosis-Kohorte	7	35,4 (13,3)			Kaukasisch: 5 (71,4) Nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 1 (14,3) Asiatisch: 1 (14,3)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Abstammung n (%)	Ethnizität n (%)
Niedrig-dosis-Kohorte	7	36,7 (16,0)			Kaukasisch: 7 (100,0) Nicht-kaucasisch oder afrikanische Amerikaner: 0 Asiatisch: 0
Quellen: 13024: Studienbericht Hauptstudie und Extensionsphase (3, 6) 13401: Studienbericht (9)					

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel II

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
13024 Teil A					
Gesamt	134 (20 Bedarfsbehandlung, 114 Prophylaxe)	Nonsense-Mutation: 3 (2,2) Iron 22 Inversion: 22 (16,4) Kleine Deletion: 3 (2,2) Intron 1 Inversion: 3 (2,2) Missense-Mutation: 7 (5,2) Andere: 20 (14,9) Daten nicht verfügbar: 70 (52,2)	Insgesamt: MW (SD): 15,3 (18,6) Median (Min.; Max.): 8,5 (0; 98) Gelenkblutungen: MW (SD): 11,5 (16,5) Median (Min.; Max.): 5,0 (0; 98)	Prophylaxe: 91 (67,9) Bedarfsbehandlung: 45 (33,6)	Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 134 (100) <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 104 (77,6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 65 (48,5) ○ Arthropathie: 20 (14,9) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 17 (12,7) • gastrointestinale Erkrankungen: 31 (23,1) • Erkrankungen des Immunsystems: 20 (14,9) • Verletzung, Intoxikation und

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
					prozessuale Komplikationen: 20 (14,9) <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen: 33 (24,6) • Stoffwechselerkrankungen: 22 (16,4) • Erkrankungen des Nervensystems: 19 (14,2) • psychische Erkrankungen: 20 (14,9) • mediastinale Erkrankungen: 19 (14,2) • Haut und subkutane Erkrankungen: 15 (11,2) • vaskuläre Erkrankungen: 27 (20,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 25 (18,7) • chirurgische und medizinische Verfahren: 77 (57,5) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 21 (15,7) ○ Hepatitis B Impfung: 25 (18,7) ○ Hüftendoprothetik: 13 (9,7) ○ Knieendoprothetik: 24 (17,9) ○ Synovektomie: 14 (10,4) <p>Infektionen und Infestationen: 96 (71,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 47 (35,1) • HIV-Infektion: 9 (6,7)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
					<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B: 29 (21,6) • Hepatitis C: 40 (29,9)
13024 Teil A – Extensionsphase					
Gesamt	121	Iron 22 Inversion: 21 (17,4) Kleine Deletion: 3 (2,5) Intron 1 Inversion: 2 (1,7) Missense-Mutation: 7 (5,8) Andere: 16 (13,2) Daten nicht verfügbar: 63 (52,1)	Insgesamt: MW (SD): 15,4 (18,9) Median (Min.; Max.): 9,0 (0; 98) Gelenkblutungen: MW (SD): 11,7 (16,8) Median (Min.; Max.): 5,0 (0; 98)	Prophylaxe: 82 (67,8) Bedarfsbehandlung: 39 (32,2)	Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 121 (100) <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 94 (77,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 61 (50,4) ○ Arthropathie: 17 (14,0) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 17 (14,0) • angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen: 121 (100) • gastrointestinale Erkrankungen: 27 (22,3) • Erkrankungen des Immunsystems: 20 (16,5) • Verletzung, Intoxikation und prozessuale Komplikationen: 18 (14,9) • Untersuchungen: 31 (25,6) • Stoffwechselerkrankungen: 20 (16,5) • Erkrankungen des

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
					<p>Nervensystems: 17 (14,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychische Erkrankungen: 18 (14,9) • mediastinale Erkrankungen: 17 (14,0) • Haut und subkutane Erkrankungen: 16 (13,2) • vaskuläre Erkrankungen: 25 (20,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 23 (19,0) • chirurgische und medizinische Verfahren: 73 (60,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 20 (16,5) ○ Hepatitis B Impfung: 25 (20,7) ○ Hüftendoprothetik: 12 (9,9) ○ Knieendoprothetik: 21 (17,4) ○ Synovektomie: 12 (9,9) <p>Infektionen und Infestationen: 86 (71,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 46 (38,0) • HIV-Infektion: 8 (6,6) • Hepatitis A: 1 (0,8) • Hepatitis B: 24 (19,8) • Hepatitis C: 33 (27,3)
13024 Teil B					

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
Gesamt	16	Iron 22 Inversion: 4 (25) Kleine Deletion: 1 (6,3) Intron 1 Inversion: 1 (6,3) Missense-Mutation: 1 (6,3) Andere: 3 (18,8) Daten nicht verfügbar: 6 (37,5)	Insgesamt ^a: MW (SD): 19,4 (16,3) Median (Min.; Max.): 11,0 (2; 48) Gelenkblutungen: ^a MW (SD): 16,8 (16,6) Median (Min.; Max.): 8,5 (0; 48)	Prophylaxe: 8 (50,0) Bedarfsbehandlung: 8 (50,0)	Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 16 (100) <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 13 (81,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 9 (56,3) • chirurgische und medizinische Verfahren: 13 (81,3) Infektionen und Infestationen: 13 (81,3) <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 8 (50,0) • HIV-Infektion: 6 (37,5) • Hepatitis A: 2 (12,5) • Hepatitis B: 3 (18,8) • Hepatitis C: 5 (31,3)
13024 Teil B – Extensionsphase					
Gesamt	19 (Hauptstudie und Extensionsphase)	Iron 22 Inversion: 5 (26,3) Kleine Deletion: 1 (5,3) Intron 1 Inversion: 1 (5,3) Missense-Mutation: 1 (5,3) Andere: 3 (15,8) Daten nicht verfügbar: 8 (42,1)	Insgesamt: MW (SD): 18,1 (15,7) Median (Min, Max): 10,0 (2, 48) Gelenkblutungen: MW (SD): 15,7 (15,8) Median (Min, Max): 7,0 (0, 48)	Prophylaxe: 11 (57,9) Bedarfsbehandlung: 8 (42,1)	Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 19 (100) <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 16 (84,2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 12 (63,2) ○ Arthropathie: 4 (21,1) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 3 (15,8)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
					<ul style="list-style-type: none"> • angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen: 19 (100) • gastrointestinale Erkrankungen: 9 (47,4) • Erkrankungen des Immunsystems: 5 (26,3) • Verletzung, Intoxikation und prozessuale Komplikationen: 5 (26,3) • Untersuchungen: 4 (21,1) • Stoffwechselerkrankungen: 8 (42,1) • Erkrankungen des Nervensystems: 5 (26,3) • psychische Erkrankungen: 5 (26,3) • mediastinale Erkrankungen: 4 (21,1) • Haut und subkutane Erkrankungen: 3 (15,8) • vaskuläre Erkrankungen: 5 (26,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 5 (26,3) • chirurgische und medizinische Verfahren: 15 (78,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 3 (15,8) ○ Hepatitis B Impfung: 6 (31,6) ○ Hüftendoprothetik: 3 (15,8) ○ Knieendoprothetik: 6 (31,6)

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

Studie Gruppe	N	Zugrunde liegender Gendefekt n (%)	Blutungen in den letzten 12 Monaten MW (SD) Median (Spanne)	Faktor VIII-Behandlungsgeschichte: Behandlungsform n (%)	Medizinische/chirurgische Vorgeschichte n (%) (<10% der Patienten)
					<ul style="list-style-type: none"> ○ Synovektomie: 2 (10,5) Infektionen und Infestationen: 16 (84,2) <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 11 (57,9) • HIV-Infektion: 6 (31,6) • Hepatitis A: 2 (10,5) • Hepatitis B: 6 (31,6) • Hepatitis C: 6 (31,6)
<p>Quellen: 13024: Studienbericht Hauptstudie und Extensionsphase (3, 6) a: 13024 Teil B Gesamt: eigene Berechnung zu Blutungen in den letzten 12 Monaten insgesamt sowie Gelenkblutungen in den letzten 12 Monaten (47) 13401: Studienbericht (9)</p>					

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 13024 (Phase II/III)

Studiendesign

Bei der Studie 13024 (PROTECT VIII, NCT01580293) handelt es sich um eine multinationale, offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie über 36 Wochen zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit und PK von Damoctocog alfa pegol, sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung von Blutungen bei Erwachsenen und Heranwachsenden (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel), die vorher bereits behandelt worden waren.

Die Studie wurde gemäß der Anforderungen der ‘*Guidelines on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products*’ (EMA/CHMP/BWP/144533/2009) aufgebaut und berücksichtigt wissenschaftliche Ratschläge und Verbesserungsvorschläge seitens der regulatorischen Stellen (1).

Die Gesamtgröße der Prophylaxe-Behandlungsgruppe wurde so gewählt, dass mindestens 50 Patienten mindestens 50 ED erhielten, ferner war die Behandlungsdauer gemäß der regulatorischen Vorgaben gewählt. Die Dosierungen und Dosierungsintervalle wurden entsprechend der Ergebnisse der PK-Parameter aus der Phase I-Studie bestimmt.

Um die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen und Beobachtungen bei größeren chirurgischen Situationen zu erhalten, beinhaltet diese Studie einen optionalen Studienteil zur Bewertung der entsprechenden Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei größeren chirurgischen Operationen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A.

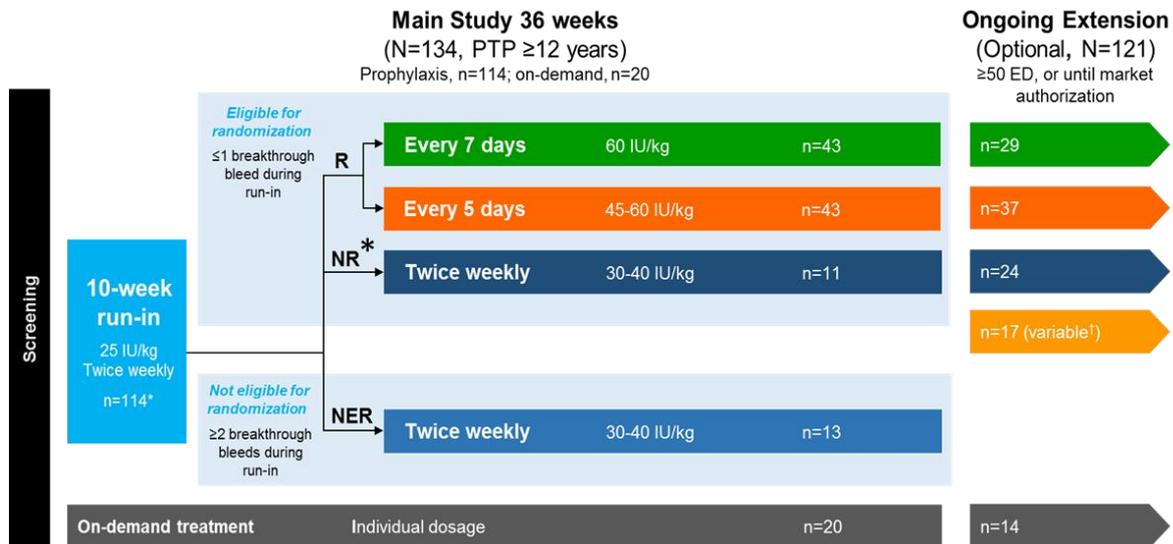
Die Studie 13024 umfasst zwei Teile:

In **Teil A** (Hauptstudie über 36 Wochen und Extensionsphase über mindestens 6 Monaten) wurden Wirksamkeit und Sicherheit sowie die PK bei Patienten untersucht, die Damoctocog alfa pegol entweder prophylaktisch (N=114) in verschiedenen Dosierungsfrequenzen oder nach Bedarf zur Behandlung von Blutungen (N=20) erhielten. Patienten, welche Teil A abgeschlossen hatten, wurde im Anschluss an die Hauptstudie die Teilnahme an einer optionalen Extensionsphase angeboten (siehe Abbildung 4) (43, 48).

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit von Teil A der Studie war die annualisierte Blutungsrate (ABR) als Summe aus spontanen und traumatischen Blutungen, gesamt und bei den verschiedenen Injektionsregimen.

Sekundäre Endpunkte schlossen andere Wirksamkeitsparameter wie Blutung nach Art, Lokalisation und Schwere ein, weiterhin Anzahl der Behandlungstage und Verbrauch an

Damoctocog alfa pegol. Zur Beurteilung der Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden wurde die Patientenbewertung bezüglich des Ansprechens auf die Behandlung sowie Anzahl der benötigten Injektionen erhoben. Zusätzlich wurden pharmakokinetische Parameter und weitere patientenberichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes, PRO*) erfasst.



Quellen: Reding et al. 2017; Thomson et al. 2018 (43, 48)

ED: Exposure Days (Expositionstage); IU: International Unit (Internationale Einheit); kg: Kilogramm; NER: Non eligible for randomization (nicht geeignet für Randomisierung); NR*: non-randomized (nicht randomisiert); PTP: Previously Treated Patient (vorbehandelter Patient); R: Randomized (randomisiert); wk: Week (Woche)

* 4 Studienteilnehmer brachen die Studienbehandlung während der 10-wöchigen Run-in-Periode ab (1 Studienteilnehmer aufgrund eines UE und 3 Studienteilnehmer zogen die Einverständniserklärung zurück).

† Patienten, die das Behandlungsregime mindestens einmal nach der 1. Injektion nach 7 Tagen innerhalb der Extensionsphase wechselten.

Abbildung 4: Studiendesign der Studie 13024 Teil A

In **Teil B** wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol zur Blutungskontrolle bei größeren chirurgischen Operationen untersucht. Patienten, bei denen wiederholt Operationen erforderlich waren, konnten mehr als einmal teilnehmen.

Primärer Endpunkt für Teil B war das Ergebnis der Operationen, inklusive Blutverlust, FVIII-Gebrauch, Transfusion, Chirurgen-Bewertung der Hämostase und/oder hämostase-bezogene chirurgische Komplikationen.

Als Sicherheitsendpunkte wurden die Inzidenz und Schwere von Unerwünschten Ereignissen, die Entwicklung von Anti-FVIII-Hemmkörpern und die Präsenz von Anti-PEG-Antikörpern untersucht.

Studienpopulation

Teil A: Anwendung von Damoctocog alfa pegol zur Prophylaxe und bei Bedarf

In die Studie eingeschlossen wurden männliche, vorbehandelte Patienten (*previously treated patient*, PTP) zwischen 12-65 Jahren mit schwerer Hämophilie A (<1% FVIIIc), die mindestens 150 dokumentierte Behandlungstage (*exposure days*, ED) mit jeglichem FVIII-Produkt in der Vorgeschichte aufwiesen.

Beim Screening wurden die Patienten gebeten, ihre bevorzugte Behandlungsweise zu bestimmen (bei Bedarf oder Prophylaxe), wonach die Patienten in Teil A dann auf die zwei Behandlungsgruppen (Prophylaxe oder Bedarf) aufgeteilt wurden (siehe auch Abbildung 4) (43, 48).

Die Gesamtdauer der Hauptstudie betrug ungefähr 36 Wochen, um sicherzustellen, dass mindestens 50 Patienten über die verschiedenen Behandlungsgruppen 50 ED aufwiesen.

Von den ursprünglich 134 behandelten Patienten in Teil A (20 „bei Bedarf“, 114 mit Prophylaxe) erhielten zwei aus der Prophylaxe-Gruppe nur eine einzige Dosis und wurden daher aus der ITT-Population ausgeschlossen (N=132; 20 „bei Bedarf“, 112 mit Prophylaxe). Zwei weitere Patienten brachen während der Run-in-Periode in der Prophylaxe-Gruppe ab, es verblieben darin also 110 (gesamt N=130).

Prophylaxe-Gruppe (36 Wochen, Hauptstudie)

Auf Basis der Ergebnisse aus der Phase I-Studie wurden alle Patienten der Prophylaxe-Gruppe zunächst für 10 Wochen mit einer Injektion 2x/Woche bei einer Dosis von 25 IU/kg behandelt (Run-in-Periode).

Bei den Patienten wurde dann in Woche 10 (Visite 4) eine klinische Beurteilung vorgenommen, um eine Eignung zur Randomisierung in einen Behandlungsarm mit weniger Injektionen für die folgenden 26 Wochen zu bestimmen.

Patienten mit <2 Durchbruchblutungen (definiert als spontane Gelenk- und/oder Muskelblutungen ohne Trauma) wurden 1:1 randomisiert auf die Dosierungsarme „alle 5 Tage“ mit einer initialen Dosis von 45 IU/kg (N=43) oder „alle 7 Tage“ mit einer festen Dosierung von 60 IU/kg (N=43).

Patienten mit ≥ 2 Durchbruchblutungen (starke Bluter) während der ersten 10 Wochen verblieben im „2x/Woche“-Behandlungsarm („2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“; N=13). Ebenfalls 2x/Woche behandelt wurden Patienten nach Beendigung der Run-in-Periode, sobald nach der Randomisierung die anderen Arme „alle 5 Tage“ bzw. „alle 7 Tage“ voll waren („2x/Woche geeignet für Randomisierung, aber nicht randomisiert“; N=11); diese Gruppe wird im Folgenden kurz „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ bezeichnet. Die Dosierung in dieser Prophylaxe-Gruppe betrug in beiden Behandlungsarmen 30-40 IU/kg.

Generell sollten die Patienten Damoctocog alfa pegol auch zur Therapie bei jeglichen während der Prophylaxe aufgetretenen Blutungsepisoden einsetzen. Traten bei einem

Patienten mehr als eine Durchbruchblutung auf, galt dies als „inakzeptabel“. Patienten der „alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe hatten dann die Möglichkeit, ihren Injektionszeitplan entweder auf alle 5 Tage oder 2x pro Woche zu ändern. Patienten der „alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe sollten zunächst ihre Injektionsdosis von 45 auf 60 IU/kg erhöhen, und konnten dann ihren Injektionszeitplan auf 2x pro Woche ändern.

Ein Dosierungsregime in der Prophylaxe-Gruppe galt als abgeschlossen, wenn der Patient bis Woche 36 auf derselben Dosisfrequenz verblieb. Patienten, die ihr durch Randomisierung ursprünglich zugeordnetes Regime wegen einer inakzeptablen Anzahl von Blutungen änderten, d. h. ihre Frequenz erhöhen mussten, wurden als „Rescue-Gruppe“ erfasst. Der Zeitraum nach der Änderung wurde nicht mehr zur Beurteilung der ABR pro Prophylaxe arm berücksichtigt (Bezeichnung „ohne Rescue-Blutungen“).

Der Zeitraum von Woche 10-36 wurde als Zeitraum für die Betrachtung der Wirksamkeit bei Prophylaxe (*main efficacy period*, d. h. Hauptwirksamkeitsperiode) definiert.

Als pharmakokinetische Daten wurden die inkrementelle *Recovery* (Wiederfindungsrate) und die Talspiegel bei allen Patienten zu Studienbeginn (Baseline) und jeweils nach 6, 10, 20 und 36 Behandlungswochen bewertet. Bei 15 Patienten wurde zusätzlich zu Beginn und zum Studienende die maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma (C_{max}), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), die Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*, MRT) sowie die Elimination (*Clearance*, CL) des Wirkstoffes bestimmt.

„Bei Bedarf“-Gruppe (36 Wochen, Hauptstudie)

Damoctocog alfa pegol wurde bei diesen Patienten zur Behandlung von akuten Blutungsepisoden eingesetzt (N=20). Die FVIII-*Recovery*¹³ (Wiederfindungsrate; gemessen vor der Dosis und nach 30 Minuten) wurde nur zu Studienbeginn und am Ende der Hauptstudie gemessen.

Teil A – Extension

Den Patienten, welche Teil A der Hauptstudie beendeten, wurde die Teilnahme an der optionalen Extensionsphase für mindestens 6 Monate und insgesamt mindestens 100 ED (Hauptstudie und Extensionsphase) oder bis zur Marktzulassung des Medikaments angeboten.

Die meisten Patienten, die in die Extensionsphase aufgenommen wurden (N=121), setzten ihre Behandlung mit der Dosis und jenem Dosisregimen von Damoctocog alfa pegol fort, welches sie bei Beendigung der Hauptstudie erhalten hatten. Patienten, die eine Bedarfsbehandlung erhielten, hatten die Möglichkeit, in eines der prophylaktischen Injektionsregime zu wechseln. 14 Patienten erhielten eine Bedarfstherapie, 107 erhielten Prophylaxe („2x/ Woche“: N=24, „alle 5 Tage“: N=37, „alle 7 Tage“: N=29), wobei

¹³ Der maximale Anstieg der Aktivität im Patientenplasma nach Verabreichung von 1 I.E. Faktor VIII oder IX wird als *Recovery* oder Wiederfindungsrate bezeichnet.

diejenigen Patienten, welche ihr Regime mindestens einmal nach der ersten Woche in der Extensionsstudie änderten, als „variable Frequenz“-Gruppe bezeichnet wurden (N=17).

Die Patienten wurden weiterhin alle 6 Monate und zum Ende der Extensionsphase hinsichtlich der Bildung von Hemmkörpern überwacht.

Teil A allgemein – Behandlung von Blutungen

Die Dosis zur Behandlung von Blutungen in beiden Gruppen wurde nach Maßgabe des Studienarztes unter Berücksichtigung von Art, Lokalisation und Schwere der Blutung bestimmt. Die maximale Dosis pro Injektion betrug 60 IU/kg.

Die Patienten wurden dazu angewiesen, alle selbst verabreichten Injektionen und Blutungen mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs (*Electronic Patient Diary*, EPD) zu dokumentieren.

Patienten, bei denen kleinere chirurgische Eingriffe während der Studie erforderlich waren, wurden ebenfalls mit Damoctocog alfa pegol behandelt. Kleinere Operationen wurden dabei als jegliche chirurgische Verfahren definiert, die *per definitionem* keine größeren chirurgischen Eingriffe waren (Definition siehe nächste Seite zu Teil B), und konnten einfache Zahnentfernungen, Schnittwunden, Abszessdrainagen oder einfache Exzisionen beinhalten.

Patienten, bei denen größere chirurgische Eingriffe nötig waren, konnten hämostatischen Schutz unter freier Auswahl eines Produkts erhalten und wurden zudem ermutigt, an Teil B (s. u.) der Studie teilzunehmen. Patienten, die einen Eingriff unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erhielten, wurden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit eingeschlossen und während der Studie durch das Data Monitoring Committee (DMC) beurteilt.

Teil B (*Hauptstudie und Extensionsphase*): *Größere Operationen unter Einsatz von Damoctocog alfa pegol*

Teil B war eine offen geführte, nicht kontrollierte, einarmige Studie für Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff bzw. eine Operation benötigten. Eine Teilnahme an Teil B war für alle Patienten aus Teil A möglich sowie für Patienten mit schwerer Hämophilie A, die anderweitig bislang noch nicht in die Studie eingeschlossen worden waren und welche die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie Patienten aus Teil A aufwiesen. Bei diesem Studienarm handelte sich um einen optionalen Arm, der eine separate Einwilligung zur Teilnahme erforderte und nur für Patienten mit notwendigen größeren Eingriffen/Operationen bestimmt war. Im Rahmen ihrer Teilnahme unterzogen sich die Patienten unter Umständen mehr als einem Eingriff (17 Eingriffe bei N=16 Patienten). Von den in Teil B eingeschlossenen Patienten beendeten zwei Patienten die Studie nicht, sodass insgesamt 14 Patienten operiert wurden.

Größere Eingriffe/Operationen wurden als jedwede chirurgische oder invasive Eingriffe (elektiv oder spontan notwendig) definiert, bei denen das allgemeine Blutungsrisiko erhöht

war, eine generell Narkose bei einer Person ohne Blutungsstörung erforderte, bei denen eine Körperhöhle penetrierte bzw. eröffnet wurde, das Potential für eine substantielle Beeinträchtigung der physischen oder physiologischen Funktionen aufwies oder besondere anatomische und handwerkliche Kenntnisse erforderte (z. B. Tonsillektomie, Laparotomie, Thorakotomie, Gelenkersatz).

Patienten mit erforderlicher Operation wurden entsprechend der Art des Eingriffs behandelt und erhielten Dosierungen zur Aufrechterhaltung akzeptabler therapeutischer Spiegel der FVIII-Aktivität unter engmaschiger Kontrolle.

Patienten mit größeren Operationen erhielten Damoctocog alfa pegol im Rahmen der präoperativen PK-Messungen, zur Behandlung während ihres Krankenhausaufenthalts sowie zur Nachbehandlung über einen Zeitraum von nicht mehr als 3 Wochen.

Patienten, die bereits an Teil A teilgenommen hatten, setzten die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol gemäß Behandlungsplan fort. Die Patienten, die nur für den Teil B aufgenommen wurden, sollten ihre ursprüngliche Behandlung nach Entlassung aus dem Krankenhausaufenthalt fortführen. Somit war für diese Patienten die Hauptstudie zum Zeitpunkt der postoperativen Visite beendet. Teil B wurde für den Einschluss der Patienten geöffnet, nachdem mindestens 20 Blutungsereignisse aus Teil A so bewertet worden waren, dass die hämostatische Aktivität des zu untersuchenden Produkts sichergestellt war.

In Teil B-Extensionsstudie wurden zusätzlich zu den 16 Patienten aus Teil B 3 weitere Patienten aufgenommen, die an der Teil A-Hauptstudie teilgenommen hatten, in der Extensionsphase waren und sich während dieser Zeit einer größeren Operation unterziehen mussten, insgesamt lagen also 20 Eingriffe bei 19 Patienten vor. Von den 19 war bei einem Patienten die Behandlung bei Studienende noch nicht abgeschlossen. Ein weiterer Patient aus Teil A hatte nur die Extensionsphase begonnen, aber nicht abgeschlossen.

Studie 13401 (Pharmakokinetik)

Studiendesign

Bei Studie 13401 handelt es sich um eine multizentrische, nicht randomisierte, offen geführte, prospektive Phase I-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit schwerer Hämophilie A mit der Substanz BAY 94-9027 als verabreichter Prüfmedikation; die Bezeichnung dieser Prüfsubstanz ist im Folgenden Damoctocog alfa pegol.

Die Studie wurde in zwei Kohorten durchgeführt (siehe Abbildung 5):

- Niedrigdosis-Kohorte (Kohorte 1, einmalig Kogenate FS 25 IU/kg), 2x wöchentliches Dosierungsschema von Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) über 8 Wochen
- Hochdosis-Kohorte (Kohorte 2, einmalig 50 IU/kg Kogenate FS), 1x wöchentliches Dosierungsschema von Damoctocog alfa pegol (60 IU/kg) über 8 Wochen

Zur Bestimmung der Plasmakonzentration nach Verabreichung von Damoctocog alfa pegol wurden drei Methoden (chromogener Assay, Einstufen-Assay und PEG-Eliminations-Assay) angewendet, wohingegen zur Bestimmung der Plasmakonzentration nach Verabreichung von Kogenate FS nur zwei Methoden (chromogener und Einstufen-Assay)

angewendet wurden. Ferner wurden während des 8-wöchigen Zeitraums auch Proben zur Messung von FVIII-Antikörpern, Anti-PEG-Antikörpern und Anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörpern entnommen.

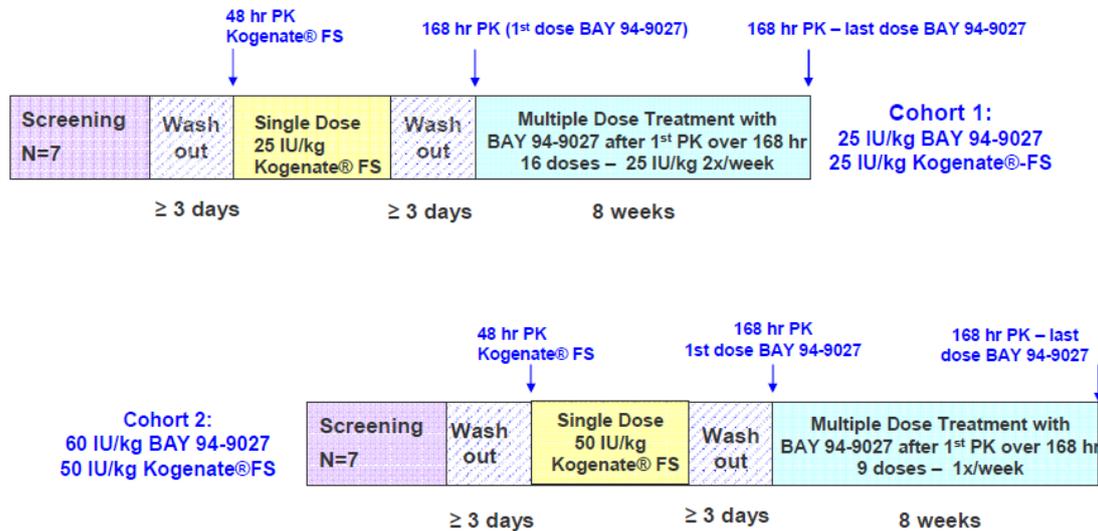


Abbildung 5: Studiendesign der Studie 13401

Studienpopulation

Niedrigdosis-Kohorte (Kohorte 1, 2x wöchentlich)

Es wurden insgesamt 7 Patienten in die erste Kohorte eingeschlossen. Geeignete Patienten erhielten eine Einzeldosis (25 IU/kg) Kogenate FS (nach einer Auswaschphase von mindestens 72 Stunden nach vorheriger FVIII-Behandlung). Nach Verabreichung einer Einzeldosis Kogenate FS wurden PK-Proben über einen Zeitraum von 48 Stunden (h) gesammelt (vor der Injektion, 0,25h, 0,5h, 1h, 3h, 6h, 8h, 24h und 48h nach der Injektion).

Nach einer zweiten Auswaschphase von mindestens 72 Stunden wurde die erste Dosis Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) verabreicht. Die PK-Proben wurden 7 Tage lang entnommen (vor der Injektion, 0,25h, 0,5h, 1h, 3h, 6h, 8h, 24h, 48h [Tag 2], 72h [Tag 3], eine Probe während des 96-144 Stunden Zeitraums [Tage 4-6, um Wochenenden zu berücksichtigen] und 168 Stunden [Tag 7] nach Injektion).

Die Behandlung mittels Mehrfachdosen wurde nach Entnahme der letzten PK-Proben im Anschluss an die erste Dosis Damoctocog alfa pegol begonnen. Damoctocog alfa pegol wurde dabei 2x/Woche von den Patienten injiziert, wobei nach der 16. Dosis Damoctocog alfa pegol (nach 8 Wochen) erneut PK-Proben über 7 Tage zu den oben beschriebenen Zeitpunkten entnommen wurden.

Hochdosis-Kohorte (Kohorte 2, 1x wöchentlich)

Nachdem 7 Patienten in der 1. Kohorte eingeschlossen worden waren, begann der Einschluss von Patienten in der 2. Kohorte. Die PK-Daten der ersten 3-4 Patienten aus der Niedrigdosis-Kohorte wurden herangezogen, um die Dosierung (1x wöchentlich) in der Hochdosis-Kohorte festzulegen. Es wurde eine Dosis Damoctocog alfa pegol gewählt (60 IU/kg), mit der ein durchschnittliches FVIII-Aktivitätslevel von 150% nicht überschritten wurde (gemessen 0,5 Stunden nach Injektion).

Geeignete Patienten erhielten zunächst eine Einzeldosis (50 IU/kg) Kogenate FS gefolgt von anschließend einer 1x wöchentlichen Dosis von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol für 8 Wochen (insgesamt 9 Applikationstage). Nach der verabreichten Einzeldosis Kogenate FS wurden über 48 Stunden dann PK-Proben zu den oben beschriebenen Zeitpunkten entnommen.

Nach einer zweiten Auswaschphase von mindestens 72 Stunden wurde die erste Dosis Damoctocog alfa pegol (60 IU/kg) verabreicht. PK-Proben wurden 7 Tage lang, wie oben beschrieben, entnommen. Im Anschluss an die Entnahme der letzten PK-Probe wurde mit der Mehrfachdosis-Behandlung begonnen. Die Patienten spritzten Damoctocog alfa pegol 1x wöchentlich, wobei mit der 9. Dosis (am Ende von 8 Wochen) über einen Zeitraum von 7 Tagen zu den oben beschriebenen Zeitpunkten erneut Damoctocog alfa pegol PK-Proben entnommen wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien 13024 und 13401 handelt es sich um multizentrische, internationale Studien. In beiden Studien stammte die Mehrheit der Patienten aus Europa. Des Weiteren wurden die Studien unter anderem in Deutschland durchgeführt. Zusammen umfassen beide Studien ein Patientenkollektiv aus Kindern im Alter >12 Jahre und Erwachsene. Es wurde in beiden Studien die Art der zugrundeliegenden Faktor VIII-Mutation und der hämophilie-spezifischen Vorbehandlung erhoben. Die Studienpopulationen und die deutsche Zielpopulation sind demnach ausreichend ähnlich, sodass eine Vergleichbarkeit der Populationen gewährleistet ist.

In beiden Studien wurde die Injektionshäufigkeit und Dosierung in der Prophylaxe entweder randomisiert zugeordnet, wobei jedoch häufigere Injektionen - insofern dies erforderlich war - zugelassen waren. Diese Möglichkeit spiegelt die Versorgungsrealität in Deutschland wider, in der auch die Wahl des Behandlungsregimes vom Arzt unter Kenntnis der patientenindividuellen Krankheitsgeschichte und Faktoraktivität zusammen mit dem Patienten oder der Betreuungspersonen getroffen wird.

4.3.2.3.2 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 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
13024	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
13401	- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Nicht zutreffend, da es sich bei den Studien um nicht kontrollierte Studien handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien 13024 und 13401 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die folgende Darstellung des Verzerrungspotenzials sowohl für die Studie 13024 als auch für die Studie 13401.

Verdeckung der Gruppenzuteilung

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

Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Studienprotokolle und -berichte der jeweiligen Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Bei beiden Studien findet sich auch eine Übereinstimmung mit den in den Publikationen *Reding et al.* 2017 (43) und *Coyle et al.* 2014 (45) dargestellten Ergebnissen.

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

Sonstige Aspekte

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	Die Gesamtmortalität war definiert als die Gesamtrate der Todesfälle ab der ersten Dosis der Studienmedikation (Baseline) bis Woche 36 (Hauptstudie) bzw. in der noch laufenden Extensionsphase (mindestens 6 Monate und mindestens 100 Expositionstage pro Patient; Cut-off-Datum: 09.01.2015) basierend auf der <i>Safety</i> -Population. Die Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse war definiert als die Gesamtrate der Todesfälle aufgrund blutungsbedingter Ereignisse im gleichen Beobachtungszeitraum. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis.
13401	Die Gesamtmortalität war definiert als die Gesamtrate der Todesfälle ab der ersten Dosis der Studienmedikation (Baseline) bis zur <i>Follow-up</i> -Visite 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Woche 8 (Visite 13) basierend auf der <i>Safety</i> -Population. Die Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse war definiert als die Gesamtrate der Todesfälle aufgrund blutungsbedingter Ereignisse im gleichen Beobachtungszeitraum. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Ereignis.

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
13401	nicht zutreffend ^b	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^b

a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13401 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht randomisierte Studie.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien 13024 und 13401 um open-label-Studien. Die Erhebung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse und somit der Mortalität erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) basiert auf der *Safety*-Population, in der alle Patienten ausgewertet wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die für den Endpunkt Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Die für diesen Endpunkt zusätzlich berücksichtigte Studie 13401 ist eine nicht randomisierte, offen geführte Phase I-Studie im Parallelgruppendesign mit ebenfalls Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation.

Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt Mortalität selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Studie 13024 Teil A (Hauptstudie und Extensionsphase)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
0/20 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/43 (0,00)	0/43 (0,00)	0/110 (0,00)	0/130 (0,00)

Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)						
0/14 (0,00)	0/24 (0,00)	0/37 (0,00)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	0/107 (0,00)	0/121 (0,00)

Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)

In der gesamten Phase II-/III-Studie 13024 Teil A (Hauptstudie und Extensionsphase) traten während des Studienverlaufs keine Todesfälle auf (3, 6).

Studie 13024 Teil B (Hauptstudie und Extensionsphase)

In der gesamten Studie 13024 Teil B traten während des Studienverlaufs keine Todesfälle (Hauptstudie 0/16 Patienten, Extensionsphase 0/3 Patienten) auf (3, 6).

Studie 13401

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Mortalität (Gesamtmortalität, Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse) Studie 13401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Kohorte	Pat. mit Ereignis /N (%)
Niedrigdosis-Kohorte	0/7 (0,00)
Hochdosis-Kohorte	0/7 (0,00)

Quelle: Studie 13401 CSR, Table 14.3.2 / 1 (9)

In der PK-Studie 13401 traten während des Studienverlaufs keine Todesfälle auf.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung der Todesfälle und die daraus resultierende Gesamtmortalität und Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Mortalität ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Die Annualisierte Blutungsrate wurde für die Behandlungsarme „bei Bedarf“ und „Prophylaxe-Behandlung“ anhand der Anzahl aller Blutungen (Summe aus Spontanblutungen und traumatischen Blutungsepisoden) ermittelt.</p> <p>Die annualisierte Blutungsrate wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet:</p> $365,25 * \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden}}{\text{Behandlungsdauer von Interesse}}$ <p><u>Erhebung:</u> Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch durch den Patienten.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte mittels deskriptiver Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum).</p> <p>Alle Endpunkte in Bezug zur annualisierten Blutungsrate wurden für das Zeitfenster Woche 10-36 (relevante Periode zur Beurteilung der Wirksamkeit) sowie für die Extensionsphase deskriptiv analysiert.</p> <p>Zur Überprüfung der effektiven Blutungskontrolle (definiert als 0-1 Gelenk- oder Muskelblutungen, ohne identifiziertes Trauma) während der 10-wöchigen Run-in-Periode unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol bei einer Dosis von 25 IU/kg 2x/week, wurden die Blutungsverläufe von 112 Patienten aus der ITT-Population bestimmt.</p> <p>Ferner erfolgte eine Berechnung der mittleren Änderung (Least Square (LS)-Mean und zugehöriger Standardfehler) der annualisierten Blutungsrate gegenüber Baseline mittels eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) mit Baseline als Kofaktor.</p> <p>Die Auswertungen wurden auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a

a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie 13024 um eine open-label-Studie. Die Erhebung des Endpunktes Annualisierte Blutungsrate erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Annualisierte Blutungsrate basiert auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben.

Die für den Endpunkt Annualisierte Blutungsrate berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Annualisierte Blutungsrate in Teil A der Hauptstudie

Tabelle 4-39: Zusammenfassung aller Blutungen in Woche 0-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf N=20	Prophylaxe N=112
Anzahl aller Blutungen		
Mittelwert±SD	19,3 ±13,1	2,8 ±3,4
Median (Spanne)	15,5 (5–59)	2,0 (0-17)
Summe	386	316
Annualisierte Blutungsrate		
Mittelwert±SD	28,60 ±17,97	4,10 ±4,73
Median (Spanne)	23,42 (7,3–83,2)	2,82 (0-23,4)

Anmerkung: Woche 0-36 inklusive Zeitraum der 10-wöchigen Run-in-Periode.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 9-1 (3)

ABR in der Gruppe „bei Bedarf“-Behandlung

20 Patienten erhielten die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol bei Bedarf. In dieser Gruppe traten insgesamt 386 Blutungen auf. Der Median betrug 15,5 Blutungen (Spanne 5-

59) über 36 Wochen Behandlung, was einer medianen annualisierten Gesamt-Blutungsrate von 23,42 entspricht.

Prophylaxe-Behandlung (inklusive der 10 Wochen Run-in-Periode)

114 Patienten begannen eine Behandlung im Prophylaxe-arm der Studie und 112 wurden in die ITT-Population aufgenommen. Zwei Patienten wurden nicht in die ITT-Population aufgenommen, da für diese keine Wirksamkeitsdaten vorlagen.

Bei den Patienten im Prophylaxe-arm traten insgesamt 316 Blutungen auf. Die mediane Anzahl von Blutungen war 2,0 (Spanne 0-17) für alle Prophylaxe-Gruppen kombiniert (inkl. der 10 Wochen Run-in-Periode) über die 36 Wochen Behandlung. Dies entspricht einer medianen annualisierten Gesamt-Blutungsrate von 2,82.

Die durchschnittliche Anzahl an Blutungen bei Patienten mit der Prophylaxe-Behandlung war 88% niedriger als bei Patienten mit der Bedarfsbehandlung. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-40: Zusammenfassung aller Blutungen in Woche 10-36 (ohne *Rescue bleeds*) der Prophylaxe-Gruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung N=13	2x/Woche geeignet für Randomisierung N=11	alle 5 Tage N=43	alle 7 Tage N=43	Gesamt N=110
Anzahl aller Blutungen in den Wochen 10-36					
Mittelwert±SD	3,6±3,8	1,2±1,5	1,6±2,1	1,8±2,0	1,9±2,3
Median (Spanne)	2,0 (0–13)	1,0 (0–4)	1,0 (0–8)	1,0 (0–7)	1,0 (0-13)
Summe	47	13	70	76	206
Annualisierte Blutungsrate in den Wochen 10-36					
Mittelwert±SD	7,24±7,50	2,21±2,72	3,30±4,26	6,43±10,04	4,88±7,49
Median (Spanne)	4,11 (0–26,1)	1,93 (0–7,7)	1,93 (0–16,1)	3,85 (0–53,1)	2,09 (0-53,1)
Gesamtdosis (IU/kg/Jahr)	4.497,8	3.341,1	3.671,8	3.466,7	3.656,2
Mittelwert±SD	±653,4	±381,7	±637,3	±522,2	±656,3
Dosis pro Injektion (IU/kg/Injektion)					
Mittelwert±SD	38,9±2,9	31,5±3,5	45,3±3,2	56,8±4,4	47,7±9,2
Anzahl (%) Patienten ohne Blutungen					
	2 (15,4%)	5 (45,5%)	19 (44,2%)	16 (37,2%)	42 (38,2%)

Anmerkung: Die Darreichung der Prophylaxe-Behandlung beinhaltet alle Injektionen, ausgenommen Injektionen bei Blutungen. „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“ bezeichnet Patienten mit ≥ 2 spontanen Blutungen in den Wochen 0-10, die gemäß des Protokolls im „2x/Woche“ Dosierungsschema nach der Woche 10 geblieben sind. „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ bezeichnet Patienten mit < 2 spontanen Blutungen in den Wochen 0-10, die nach der Woche 10 im „2x/Woche“ Dosierungsschema aufgrund einer Begrenzung der Patientenzahl in den anderen Behandlungsarmen bleiben mussten.

Rescue bleed: eine Blutung, die nach dem Verlassen des ursprünglich zugewiesenen Behandlungsarmes (unter der erhöhten Dosisfrequenz) auftritt.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 9-3 (3)

Die Hauptwirksamkeitsperiode war die Zeit von Woche 10 bis Woche 36; die Ergebnisse in Bezug zur ABR sind in Tabelle 4-40 dargestellt.

Obwohl die Studie nicht für einen Vergleich der „bei Bedarf“- mit der Prophylaxe-Behandlung angelegt war, lag die ABR im Prophylaxe-Arm deutlich geringer als im „bei Bedarf“-Arm. Dies zeigt die effektive Wirkung der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol zur Verhinderung von Blutungen, zumal 37 Patienten (33%) unter Prophylaxe-Behandlung keine Blutung entwickelten.

Der Verbrauch an Studienmedikation in der 26-wöchigen Behandlungsperiode war ähnlich in den Gruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“. Der höchste Verbrauch wurde in der Gruppe der verstärkt Blutenden („2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“) beobachtet.

2x/Woche Behandlungsgruppen

Patienten, die nach der 10 Wochen Run-in-Periode in einen 2x/Woche-Behandlungsarm überführt wurden, setzten sich aus zwei unterschiedlichen Gruppen zusammen. Die Gruppe „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“ wiesen zwei oder mehr Durchbruchblutungen während der Run-in-Periode auf und qualifizierten sich somit nicht für eine Randomisierung. Die „2x/Woche geeignet für Randomisierung“-Gruppe waren solche Patienten, die eine oder keine Durchbruchblutung in der Run-in-Periode aufwiesen, jedoch nicht in die „alle 5-Tage“ bzw. „alle 7-Tage“-Gruppe randomisiert werden konnten, da in diesen die geplante Zahl von Patienten bereits erreicht war.

ABR in der Behandlungsgruppe „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“

Die 13 Patienten, die als Vielbluter angesehen wurden, verblieben in der 2x/Woche-Behandlung und erhöhten ihre mittlere Dosierung (\pm SD) von 28,6 (\pm 3,7) IU/kg auf 38,9 (\pm 2,9) IU/kg/Injektion. Diese Patienten waren auch vor der Aufnahme in diese Studie Vielbluter. Sie wiesen eine Verbesserung der Blutungskontrolle nach der Dosiserhöhung mit einer medianen Blutungsrate von 2,0 (Spanne 0-13) über die 26 Wochen Behandlung auf, was einer ABR von 4,1 entspricht.

ABR in der Behandlungsgruppe „2x/Woche geeignet für Randomisierung“

Die 11 Patienten in dieser Behandlungsgruppe erhöhten ihre Dosierung nach der 10 Wochen Run-in-Periode von im Mittel 25,8 IU/kg/Injektion auf 30 IU/kg/Injektion und hatten die Option, die Dosis auf 40 IU/kg/Injektion weiter zu erhöhen, was jedoch kein Patient tat. Die mittlere tatsächlich applizierte Dosis (\pm SD) während der 26-wöchigen Behandlung war 31,5 (\pm 3,5) IU/kg/Injektion.

Die Patienten hatten im Median eine Blutung (Spanne 0-4) über die 26 Wochen Behandlung, was einer ABR von 1,9 entspricht, wobei 45,5% der Patienten keine Blutung aufwiesen.

ABR in der Behandlungsgruppe „alle 5-Tage“

43 Patienten wurden in diese Behandlungsgruppe randomisiert. Gemäß Protokoll begannen die Patienten die Behandlung in der Dosierung von 45 IU/kg/Injektion. Wenn die Blutungskontrolle als inadäquat eingeschätzt wurde, konnten die Patienten in den 2x/Woche-Behandlungsarm zurückwechseln (*Rescue*-Gruppe).

Während der Behandlung verließ kein Patient den Behandlungsarm. Die mittlere verabreichte Dosis (\pm SD) betrug 45,3 (\pm 3,2) IU/kg/Injektion während der Wochen 10-36. Sieben Patienten erhöhten die Dosierung.

Die Patienten hatten im Median eine Blutung (Spanne 0-8) über die 26 Wochen Behandlung, was einer ABR von 1,9 entspricht, wobei 44,2% der Patienten keine Blutung aufwiesen.

ABR in der Behandlungsgruppe „alle 7-Tage“

43 Patienten wurden in diese Behandlungsgruppe randomisiert. Gemäß Protokoll wurden die Patienten in der fixen Dosierung von 60 IU/kg/Injektion behandelt. Wenn die Blutungskontrolle als inadäquat eingeschätzt wurde, konnten die Patienten in den „alle 5 Tage“- oder 2x/Woche-Behandlungsarm wechseln.

Elf Patient verließen den Behandlungsarm, nachdem mindestens eine Blutung (Median 2, Spanne 1-6) auftrat. Acht Patienten wechselten in den „alle 5 Tage“- und 3 Patienten in den 2x/Woche-Behandlungsarm.

Die mittlere verabreichte Dosis (\pm SD) betrug 56,8 (\pm 4,4) IU/kg/Injektion während der Wochen 10-36.

Alle Patienten, inklusive der in die *Rescue*-Gruppe gewechselten, hatten im Median eine Blutung (Spanne 0-7) über die 26 Wochen Behandlung, was einer ABR von 3,9 entspricht.

Die ABR in der Gruppe „alle 7 Tage“ umfasste alle Patienten, die in diese Gruppe randomisiert wurden und die Zeit, in der sie in dieser Gruppe verblieben, inklusive der Patienten, die in die *Rescue*-Gruppe wechselten. 37,2% der Patienten hatten keine Blutung.

32 (74%) der ursprünglich 43 Patienten setzten die Behandlung „alle 7 Tage“ über die gesamten 26 Wochen fort. Diese Patienten hatten im Median 0,5 Blutungen (Spanne 0-7) über die 26 Wochen Behandlung, was einer ABR von 0,96 entspricht, wobei 50% dieser Patienten keine Blutung entwickelten.

Rescue-Behandlung

Patienten in der „alle 5 Tage“- und „alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe, die nach ihrer Einschätzung eine inakzeptable Erhöhung ihrer Blutungshäufigkeit aufwiesen, hatten die einmalige Gelegenheit, die Dosisgruppe zu wechseln (anstatt aus der Studie auszuschneiden). Solch ein Patient wurde als „gerettet“ (*rescued*) angesehen und verblieb in der Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit. Als eine „*Rescue bleed*“ war eine Blutung definiert, die nach dem Wechsel in ein höherfrequentes Behandlungsregime auftrat.

Tabelle 4-41 gibt die Anzahl der Patienten, die eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz während der Wochen 10-36 benötigen, wieder.

Tabelle 4-41: Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung in den Wochen 10-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=110)
Frequenz der Dosis erhöht					
Nein	13 (100%)	11 (100%)	43 (100%)	32 (74,4%)	99 (90,0%)
Ja	0	0	0	11 (25,6%)	11 (10,0%)
Dosis erhöht					
Nein	11 (84,6%)	11 (100%)	36 (83,7%)	fixed	58 ^a (86,6%)
Ja	2 (15,4%)	0	7 (16,3%)	dose	9 ^a (13,4%)

a: ohne die Behandlungsgruppe „alle 7 Tage“

Anmerkung: Die Patienten, welche ihre Dosisfrequenz erhöhten, wurden als „gerettet“ (Rescue-Gruppe) angesehen.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 9-4 (3)

Weitere Details zu Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung finden sich separat unter dem entsprechenden Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung in Abschnitt 4.3.2.3.3.7.

Extensionsphase

Die nachfolgende Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 geben die Details zu den Blutungsereignissen in der Extensionsphase wieder.

Tabelle 4-42: Zusammenfassung aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf (N=14)	Prophylaxe (N=107)
Anzahl aller Blutungen		
Mittelwert±SD	36,7±15,0	4,0±6,4
Median (Spanne)	40,0 (10–63)	1,0 (0–45)
Summe	514	428
Annualisierte Blutungsrate		
Mittelwert±SD	32,41±17,53	3,76±5,85
Median (Spanne)	32,96 (13,4–82,8)	1,17 (0–34,9)
Anzahl (%) Patienten ohne Blutungen	0	33 (30,8%)

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024 Extensionphase, Tabelle 9-1 (6)

Tabelle 4-43: Zusammenfassung aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase nach Dosierungsschema der Prophylaxe-Gruppe (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	2x/Woche (N=24)	alle 5 Tage (N=37)	alle 7 Tage (N=29)	Variable Frequenz (N=17)
Anzahl aller Blutungen				
Mittelwert±SD	3,9±4,6	5,2±8,5	1,3±3,0	6,2±6,8
Median (Spanne)	3,0 (0–17)	2,0 (0–45)	1,0 (0–16)	5,0 (0–29)
Summe	93	192	38	105
Annualisierte Blutungsrate				
Mittelwert±SD	3,95±4,93	4,41±6,79	1,56±3,72	5,83±7,05
Median (Spanne)	2,21 (0–16,2)	1,17 (0–34,9)	0,54 (0–16,2)	3,94 (0–22,8)
Anzahl (%) Patienten ohne Blutungen	6 (25,0%)	12 (32,4%)	14 (48,3%)	1 (5,9%)

Anmerkung: „Variable Frequenz“ bezeichnet die Patienten, die den Behandlungsplan mindestens einmal nach der ersten Injektion, nach mindestens 7 Tagen in der Extensionsphase, gewechselt haben. Alle anderen Behandlungsarme beziehen sich auf eine erste Injektion nach 7 Tagen in der Extensionsphase.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024 Extensionsphase, Tabelle 9-2 (6)

ABR in der Gruppe „bei Bedarf“-Behandlung

14 Patienten erhielten eine „bei Bedarf“-Behandlung während der Extensionsphase und alle wurden in die ITT-Population einbezogen (siehe Tabelle 4-42). Sie hatten insgesamt 514 Blutungen innerhalb der Beobachtungszeit bis zur Interimsanalyse nach 3 Jahren. Der Median betrug 40,0 Gesamtblutungsereignisse (Spanne 10-63), was einer ABR von 32,96 entspricht. Es gab keine Patienten in dieser Gruppe, die 0 Blutungen hatte.

ABR in den Gruppen mit Prophylaxe-Behandlung

107 Patienten begannen eine Prophylaxe-Behandlung in der Extensionsphase und alle wurden in die ITT-Population einbezogen. Sie hatten insgesamt 428 Blutungen innerhalb der Beobachtungszeit bis zur Interimsanalyse nach 3 Jahren. Der Median betrug 1,0 Gesamtblutungsereignisse (Spanne 0-45), was einer ABR von 1,17 entspricht.

Die beobachteten 428 Blutungen entsprachen einer medianen ABR von 2,21 für die Gruppe „2x/Woche“, 1,17 für die Gruppe „alle 5 Tage“, 0,54 für die Gruppe „alle 7 Tage“, und 3,94 für die variable Frequenzgruppe (siehe Tabelle 4-43).

Sechs Patienten (25%) in der 2x/Woche-Gruppe, 12 (32,4%) in der „alle 5-Tage“-Gruppe, 14 (48,3%) in der „alle 7-Tage“-Gruppe und 1 Patient (5,9%) in der variablen Frequenzgruppe wiesen keine Blutung in der Extensionsphase auf (siehe Tabelle 4-43). „Variable Frequenz“ bezeichnet dabei die Patienten, die ihr Behandlungsregime mindestens einmal nach der ersten Injektion wechselten, nachdem sie sich 7 Tage in der Extensionsphase befanden hatten.

Annualisierte Blutungsrate in Teil A – Änderungen gegenüber Studienbeginn (Baseline)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate Woche 10-36, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell; ITT-Population) – weitere Untersuchungen

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Blutungsrate				
13 21,1 (17,80) -13,8 (2,17)	11 28,7 (32,40) -26,5 (0,73)	42 11,4 (15,70) -8,1 (0,64)	42 8,1 (11,80) -1,7 (1,58)	108 13,1 (18,10) -8,2 (0,73)
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Gelenk-Blutungsrate				
13 13,9 (11,70) -8,7 (1,38)	11 23,4 (33,80) -21,1 (0,68)	42 7,3 (10,60) -4,9 (0,52)	42 6,2 (9,80) -1,6 (1,44)	108 9,3 (15,20) -5,7 (0,63)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)				

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate Woche 10-36, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Analyse; ITT-Population) – weitere Untersuchungen

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Blutungsrate (deskriptiv)				
13 -13,8 (19,00) -12,0 -59,9; 6,5	11 -26,5 (31,00) -17,0 -90,3; 0,0	42 -8,1 (14,90) -1,9 -61,0; 4,2	42 -1,7 (16,40) 0,0 -43,9; 52,1	108 -8,2 (19,30) -1,7 -90,3; 52,1
Unterschied zu Baseline - Annualisierten Gelenk-Blutungsrate (deskriptiv)				
13 -8,7 (12,80) -8,0 -34,0; 9,5	11 -21,2 (32,20) -5,9 -90,3; 0,0	42 -4,9 (10,20) -1,8 -40,1; 8,6	42 -1,6 (13,90) 0,0 -41,0; 52,1	108 -5,7 (16,20) -1,0 -90,3; 52,1
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)				

Ein Vergleich der ABR zwischen dem Ausgangswert zu Studienbeginn (Baseline) und der Erhebung zum Studienende ergab in allen Prophylaxegruppen eine Abnahme im Mittelwert sowohl in der Analyse mittels des ANCOVA-Modells (Tabelle 4-44) als auch in der deskriptiven Auswertung (Tabelle 4-45).

Extensionsphase

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell; ITT-Population) – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Blutungsrate						
14 30,1 (19,00) 2,3 (4,83)	24 23,4 (24,80) -19,4 (1,03)	35 11,0 (15,10) -6,5 (1,18)	29 8,1 (12,90) -6,6 (0,70)	17 13,3 (15,70) -7,5 (1,76)	105 13,4 (18,10) -9,6 (0,58)	119 15,4 (18,90) -8,2 (1,09)
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Gelenk-Blutungsrate						
14 26,1 (20,50) -2,0 (4,41)	24 19,0 (24,10) -17,0 (0,66)	35 7,1 (9,50) -3,7 (0,80)	29 5,2 (8,70) -4,1 (0,48)	17 9,9 (13,70) -5,1 (1,62)	105 9,7 (15,40) -7,1 (0,43)	119 11,7 (16,80) -6,5 (0,85)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Änderung zu Baseline in Studie 13024 Teil A Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Analyse; ITT-Population) – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
Unterschied zu Baseline - Annualisierte Blutungsrate (deskriptiv)						
14 2,3 (24,10) 1,9 -27,8; 62,8	24 -19,4 (25,20) -12,3 -90,6; 6,2	35 -6,5 (15,80) -2,0 -63,0; 24,9	29 -6,6 (13,50) -1,0 -41,0; 8,2	17 -7,5 (16,90) -1,2 -46,1; 21,8	105 -9,6 (18,50) -2,5 -90,6; 24,9	119 -8,2 (19,50) -2,0 -90,6; 62,8
Unterschied zu Baseline - Annualisierten Gelenk-Blutungsrate (deskriptiv)						
14 -2,0 (24,00) -1,5 -42,6; 51,2	24 -17,0 (24,00) -8,0 -92,3; 4,4	35 -3,7 (10,40) -0,9 -34,1; 13,6	29 -4,1 (9,00) -0,5 -34,0; 8,0	17 -5,1 (14,80) -1,0 -39,2; 21,8	105 -7,1 (15,80) -1,2 -92,3; 21,8	119 -6,5 (16,90) -1,4 -92,3; 51,2
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Die ABR im Vergleich zwischen dem Ausgangswert zur Baseline-Erhebung und zum Ende der Studie ergab auch in der Extensionsphase der Studie 13024 in allen Prophylaxegruppen eine Abnahme im Mittelwert sowohl in der Analyse mittels des ANCOVA-Modells (Tabelle 4-46) als auch in der deskriptiven Auswertung (Tabelle 4-47).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung der Anzahl an Blutungen und die daraus resultierende Bestimmung der annualisierten Blutungsrate erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Annualisierte Blutungsrate ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Responderraten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Responderraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Responder waren definiert als Patienten, die weniger als 9 Blutungen pro Jahr aufwiesen, ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten und die nicht aus der Studie ausschieden.</p> <p><u>Erhebung:</u> Nach Behandlung der jeweiligen Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch durch den Patienten.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Responderrate wurde bei Patienten des Therapiearms „Prophylaxe-Behandlung“ bewertet. Der Bewertungszeitraum umfasste die Wochen 10 (Visite 4)-36 (Visite 9), während dieser Zeit sollten sich die Patienten an das zugewiesene Dosierungsregime halten. Die Responderrate von 50% wurde arbiträr gesetzt und unter dieser Rate wurde das entsprechende Behandlungsregime als unwirksam gewertet.</p> <p>Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u> Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden Responder als Patienten mit weniger als 3, 5, 7 oder 11 Blutungen (anstelle von 9 Blutungen) pro Jahr definiert, die ihre Dosisfrequenz nicht erhöhten. Die Responderraten wurden entsprechend berechnet.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Responderraten – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie 13024 um eine open-label-Studie. Die Erhebung des Endpunktes Responderrate erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Responderrate basiert auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben.

Die für den Endpunkt Responderrate berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Responderrate selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Responderraten (weniger als 9 Blutungen/Jahr), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=110)
N	13 (100,0%)	11 (100,0%)	43 (100,0%)	43 (100,0%)	110 (100%)
Nein	4 (30,8%)	0	7 (16,3%)	14 (32,6%)	25 (22,7%)
Ja	9 (69,2%)	11 (100,0%)	36 (83,7%)	29 (67,4%)	85 (77,3%)

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Teil A Tabelle 14.2.1/3 (3)

Die Responderraten sind in der Tabelle 4-50 dargestellt. In jedem Behandlungsarm wurde die Mindestresponderrate von 50% erreicht.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-51: Responderraten in den Wochen 10-36 (ohne *Rescue bleeds*) unter Verwendung variabler Anzahlen von Blutungen als Cut-off für die Responderrate, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=110)
Responderrate (bis zu 3 Blutungen/Jahr)					
Nein	9 (69,2%)	3 (27,3%)	17 (39,5%)	23 (53,5%)	52 (47,3%)
Ja	4 (30,8%)	8 (72,7%)	26 (60,5%)	20 (46,5%)	58 (52,7%)
Responderrate (bis zu 5 Blutungen/Jahr)					
Nein	6 (46,2%)	3 (27,3%)	11 (25,6%)	18 (41,9%)	38 (34,5%)
Ja	7 (53,8%)	8 (72,7%)	32 (74,4%)	25 (58,1%)	72 (65,5%)
Responderrate (bis zu 7 Blutungen/Jahr)					
Nein	4 (30,8%)	1 (9,1%)	10 (23,3%)	15 (34,9%)	30 (27,3%)
Ja	9 (69,2%)	10 (90,9%)	33 (76,7%)	28 (65,1%)	80 (72,7%)

	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=110)
Responderrate (bis zu 9 Blutungen/Jahr) ^a					
Nein	4 (30,8%)	0	7 (16,3%)	14 (32,6%)	25 (22,7%)
Ja	9 (69,2%)	11 (100,0%)	36 (83,7%)	29 (67,4%)	85 (77,3%)
Responderrate (bis zu 11 Blutungen/Jahr)					
Nein	3 (23,1%)	0	4 (9,3%)	14 (32,6%)	21 (19,1%)
Ja	10 (76,9%)	11 (100,0%)	39 (90,7%)	29 (67,4%)	89 (80,9%)

Rescue bleed: eine Blutung, die nach dem Verlassen des ursprünglich zugewiesenen Behandlungsarmes (unter der erhöhten Dosisfrequenz) auftrat.

Responder: ein Patient, der bis zur genannten Anzahl Blutungen aufweist (annualisiert) und nicht abbricht oder die Dosierungsfrequenz während des Zeitraums verringert.

a: In dieser Studie basiert die Responder-Definition auf insgesamt 9 Blutungen pro Jahr.

Anmerkung: „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“ bezeichnet Patienten mit ≥ 2 spontanen Blutungen in den Wochen 0-10, die gemäß des Protokolls im „2x/Woche“ Dosierungsschema nach der Woche 10 geblieben sind. „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ bezeichnet Patienten mit < 2 spontanen Blutungen in den Wochen 0-10, die nach der Woche 10 im „2x/Woche“ Dosierungsschema bleiben mussten, aufgrund einer Begrenzung der Patientenzahl in den anderen Behandlungsarmen.“ „Gesamt“ ist die Summe aller 2x/Woche“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“ Spalten.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Teil A Tabelle 14.2.3/1 (3)

Sensitivitätsanalysen definierten Responder in den Prophylaxe-Behandlungsarmen, wenn die Blutungsrate weniger als 3, 5, 7 oder 11 (anstatt 9 Blutungen) pro Jahr betrug und auch hier die Mindestresponderate von 50% erreicht wurde. Die Tabelle 4-51 zeigt die Responderraten für jede der definierten annualisierten Blutungen pro Jahr. Bei jeder Blutungsrate grösser als 3 (5, 7, 9 oder 11) wurde die Responderrate von $\geq 50\%$ erreicht.

Diese Sensitivitätsanalyse ergab, dass dasselbe Ergebnis in Bezug auf die Responderrate bei einem Schwellenwert von 5 Blutungen pro Jahr erreicht worden wäre. Die Responderrate von 50% wurde für die Gruppe „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ sowie „alle 5 Tage“ bei Anlegen einer Schwelle von 3 für die ABR erreicht.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Bestimmung der Responderraten erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Responderraten ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Beim Endpunkt Weitere Blutungsvariablen wurde zwischen verschiedenen Blutungstypen unterschieden (annualisierte Spontanblutungsrate, annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate, annualisierte Gelenk-Blutungsrate). Darüber hinaus wurde für die einzelnen Prophylaxe-Behandlungsgruppen zwischen folgenden Typen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Annualisierte Spontanblutungsrate – Annualisierte Gelenk-Blutungsrate – Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate – Annualisierte Muskel-Blutungsrate – Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsrate <p>Die annualisierte Blutungsrate wurde für jeden Patienten wie folgt berechnet:</p> $365,25 * \frac{\text{Anzahl der Blutungsepisoden}}{\text{Behandlungsdauer von Interesse}}$ <p>Ferner wurde der Prozentsatz der Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken ermittelt. Bei den Zielgelenken handelt es sich um patientenindividuelle Zielgelenke, die besonders häufig von Blutungen betroffen sind.</p> <p><u>Erhebung:</u> Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch durch den Patienten bzw. die Eltern/Bezugsperson. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) durch den Patienten dokumentiert. Im Zusammenhang einer Blutungsepisode wurde auch die Lokalisation der Blutung dokumentiert.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte mittels deskriptiver Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum).</p> <p>Das Zeitfenster für die Beurteilung des Endpunktes umfasste Woche 10-36 (Prophylaxe) bzw. Woche 0-36 (Bei-Bedarf) sowie die Extensionsphase.</p> <p>Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Weitere Blutungsvariablen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie 13024 um eine open-label-Studie. Die Erhebung des Endpunktes Weitere Blutungsvariablen erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes weitere Blutungsvariablen basiert auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben.

Die für den Endpunkt Weitere Blutungsvariablen berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Weitere Blutungsvariablen selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Annualisierte Blutungsraten nach Typ in Teil A der Hauptstudie

Tabelle 4-54: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf ^a N=20	alle Prophylaxe- Untergruppen ^b N=112
Annualisierte Spontanblutungsrate		
Mittelwert±SD	17,11±13,26	3,41±6,72
Median (Spanne)	14,29 (0–48,0)	0 (0-53,1)
Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate		
Mittelwert±SD	11,48±10,96	1,47±3,12
Median (Spanne)	9,09 (0–36,1)	0 (0-14,4)
Annualisierte Gelenk-Blutungsrate		
Mittelwert±SD	22,14±16,76	3,64±6,43
Median (Spanne)	16,34 (4,4–67,7)	1,93 (0-53,1)
Anzahl (%) Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken	194/303 (64,0%)	106/235 (45,1%)

a: in den Wochen 0-36

b: in den Wochen 10-36, ausgenommen Blutungen nach Verlassen des ursprünglichen Behandlungarms

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Teil A Tabelle 9-8 (3)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate im Prophylaxe-Behandlungsarm nach Typ in Woche 10-36 (ohne *Rescue bleeds*), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
Annualisierte Blutungsrate				
13 7,2 (7,50) 4,1 0,0; 26,1	11 2,2 (2,72) 1,9 0,0; 7,7	43 3,3 (4,26) 1,9 0,0; 16,1	43 6,4 (10,04) 3,8 0,0; 53,1	110 4,9 (7,49) 2,1 0,0; 53,1
Annualisierte Spontanblutungsrate				
13 3,9 (4,32) 3,9 0,0; 12,0	11 1,1 (2,15) 0,0 0,0; 5,4	43 1,8 (2,61) 0,0 0,0; 8,2	43 5,4 (9,79) 1,9 0,0; 53,1	110 3,4 (6,72) 0,0 0,0; 53,1
Annualisierte Gelenk-Blutungsrate				
13 5,2 (4,76) 4,0 0,0; 15,5	11 2,2 (2,72) 1,9 0,0; 7,7	43 2,5 (3,45) 1,9 0,0; 14,0	43 4,7 (9,14) 1,9 0,0; 53,1	110 3,6 (6,43) 1,9 0,0; 53,1
Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate				
13 3,4 (4,51)	11 1,1 (2,34)	43 1,5 (3,16)	43 1,0 (2,59)	110 1,5 (3,12)

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
2,0 0,0; 14,1	0,0 0,0; 7,7	0,0 0,0; 14,0	0,0 0,0; 14,4	0,0 0,0; 14,4
Annualisierte Muskel-Blutungsrate				
13 2,2 (5,65) 0,0 0,0; 20,1	11 0,0 (0,00) 0,0 0,0; 0,0	43 0,3 (1,04) 0,0 0,0; 5,8	43 1,1 (2,87) 0,0 0,0; 12,9	130 1,3 (3,27) 0,0 0,0; 20,1
Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsrate				
13 0,2 (0,57) 0,0 0,0; 2,1	11 0,0 (0,00) 0,0 0,0; 0,0	43 0,2 (0,73) 0,0 0,0; 4,0	43 0,2 (0,64) 0,0 0,0; 3,1	130 0,3 (0,87) 0,0 0,0; 5,6
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)				

Die durchschnittliche annualisierte Anzahl spontaner Blutungen betrug $17,11 \pm 13,26$ Blutungen/Jahr in der Bedarfsgruppe und $3,41 \pm 6,72$ Blutungen/Jahr in der Prophylaxegruppe (Tabelle 4-54). Bei den meisten Blutungen handelte es sich um Gelenkblutungen, wobei 64,0% dieser Blutungen in den Zielgelenken der Bedarfsgruppe und 45,1% in denen der Prophylaxegruppe auftraten.

Die Tabelle 4-55 zeigt die Zusammenfassung der Blutungen in den einzelnen Prophylaxe-Behandlungsgruppen, ausgenommen *Rescue bleeds*, während der Wochen 10-36.

Extensionsphase

Tabelle 4-56: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf (N=14)	Prophylaxe (N=107)
Annualisierte Spontanblutungsrate		
Mittelwert±SD	21,26±12,81	2,37±3,99
Median (Spanne)	18,04 (4,5–52,2)	0,62 (0–22,8)
Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate		
Mittelwert±SD	11,15±10,57	1,39±3,14
Median (Spanne)	5,23 (0–30,6)	0,0 (0–20,2)
Annualisierte Gelenk-Blutungsrate		
Mittelwert±SD	24,07±16,04	2,65±4,36
Median (Spanne)	19,08 (3,6–61,2)	0,80 (0–22,8)
Anzahl (%) Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken	247/371 (66,6%)	114/313 (36,4%)

Anmerkung: 'Variable Frequenz' bezeichnet die Patienten, die den Behandlungsplan mindestens einmal nach der ersten Injektion, nach mindestens 7 Tagen in der Extensionsphase, gewechselt haben. Alle anderen Behandlungsarme beziehen sich auf eine erste Injektion nach 7 Tagen in der Extensionsphase.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024 Extensionsphase, Teil A Tabelle 9-8 (6)

Tabelle 4-57: Zusammenfassung aller Blutungen nach Typ und Prophylaxe-Behandlungsgruppe im Teil A der Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	2x/Woche (N=24)	alle 5 Tage (N=37)	alle 7 Tage (N=29)	Variable Frequenz (N=17)
Annualisierte Spontanblutungsrate				
Mittelwert±SD	1,97±2,65	2,77±3,82	1,20±3,61	4,08±5,79
Median (Spanne)	1,09 (0-10)	0,71 (0–14,7)	0 (0–15,2)	2,27 (0–22,8)
Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate				
Mittelwert±SD	1,98±3,27	1,65±3,88	0,36±0,74	1,75±3,53
Median (Spanne)	0 (0-12,4)	0 (0–20,2)	0 (0–3)	0,67 (0–14)
Annualisierte Gelenk-Blutungsrate				
Mittelwert±SD	1,99±3,17	3,31±4,56	1,08±2,55	4,84±6,49
Median (Spanne)	0,85 (0-12,4)	1,11 (0–18,6)	0 (0–13)	3,25 (0–22,8)
Anzahl (%) Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken	18/58 (31,0%)	51/140 (36,4%)	12/24 (50,0%)	33/91 (36,3%)

Anmerkung: „Variable Frequenz“ bezeichnet die Patienten, die den Behandlungsplan mindestens einmal nach der ersten Injektion, nach mindestens 7 Tagen in der Extensionsphase, gewechselt haben. Alle anderen Behandlungsarme beziehen sich auf eine erste Injektion nach 7 Tagen in der Extensionsphase.

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024 Extensionsphase, Teil A Tabelle 9-9 (6)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Annualisierte Blutungsrate, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N	N	N	N	N	N	N
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Median	Median	Median	Median	Median	Median	Median
Min.; Max.	Min.; Max.	Min.; Max.	Min.; Max.	Min.; Max.	Min.; Max.	Min.; Max.
Annualisierte Blutungsrate						
14	24	37	29	17	107	121
32,4 (17,53)	3,9 (4,93)	4,4 (6,79)	1,6 (3,72)	5,8 (7,05)	3,8 (5,85)	7,1 (12,18)
33,0	2,2	1,2	0,5	3,9	1,2	1,9
13,4; 82,8	0,0; 16,2	0,0; 34,9	0,0; 16,2	0,0; 22,8	0,0; 34,9	0,0; 82,8
Annualisierte Spontanblutungsrate						
14	24	37	29	17	107	121
21,3 (12,81)	2,0 (2,65)	2,8 (3,82)	1,2 (3,61)	4,1 (5,79)	2,4 (3,99)	4,6 (8,29)
18,0	1,1	0,7	0,0	2,3	0,6	0,8
4,5; 52,2	0,0; 10,0	0,0; 14,7	0,0; 15,2	0,0; 22,8	0,0; 22,8	0,0; 52,2
Annualisierte Gelenk-Blutungsrate						
14	24	37	29	17	107	121
24,1 (16,04)	2,0 (3,17)	3,3 (4,56)	1,1 (2,55)	4,8 (6,49)	2,7 (4,36)	5,1 (9,59)
19,1	0,8	1,1	0,0	3,2	0,8	1,1
3,6; 61,2	0,0; 12,4	0,0; 18,6	0,0; 13,0	0,0; 22,8	0,0; 22,8	0,0; 61,2
Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate						

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
14 11,2 (10,57) 5,2 0,0; 30,6	24 2,0 (3,27) 0,0 0,0; 12,4	37 1,6 (3,88) 0,0 0,0; 20,2	29 0,4 (0,74) 0,0 0,0; 3,0	17 1,8 (3,53) 0,7 0,0; 14,0	107 1,4 (3,14) 0,0 0,0; 20,2	121 2,5 (5,54) 0,0 0,0; 30,6
Annualisierte Muskel-Blutungsrate						
14 4,9 (5,40) 3,3 0,0; 19,8	24 1,6 (3,88) 0,0 0,0; 16,2	37 0,4 (1,24) 0,0 0,0; 6,1	29 0,3 (1,15) 0,0 0,0; 6,1	17 0,5 (1,26) 0,0 0,0; 5,1	107 0,7 (2,16) 0,0 0,0; 16,2	121 1,2 (3,02) 0,0 0,0; 19,8
Annualisierte Haut/Mukosa-Blutungsrate						
14 0,8 (1,08) 0,4 0,0; 3,6	24 0,0 (0,14) 0,0 0,0; 0,7	37 0,5 (1,61) 0,0 0,0; 9,1	29 0,0 (0,19) 0,0 0,0; 1,0	17 0,5 (1,04) 0,0 0,0; 4,0	107 0,3 (1,06) 0,0 0,0; 9,1	121 0,3 (1,07) 0,0 0,0; 9,1
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Die durchschnittliche annualisierte Spontanblutungsrate in der Extensionsphase von Teil A betrug $21,26 \pm 12,81$ Blutungen/Jahr in der Bedarfsgruppe und $2,37 \pm 3,99$ Blutungen/Jahr in der Prophylaxegruppe. Bei den meisten Blutungen handelte es sich um Gelenkblutungen, wobei 66,6% dieser Blutungen in den Zielgelenken der Bedarfsgruppe und 36,4% in denen der Prophylaxegruppe auftraten (siehe Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57).

Die Tabelle 4-57 zeigt die Zusammenfassung der Blutungen in den einzelnen Prophylaxe-Behandlungsgruppen nach Typ in der Extensionsphase von Teil A. Die durchschnittliche annualisierte Spontanblutungsrate sowie die annualisierte Gelenk-Blutungsrate war in der Behandlungsgruppe mit variabler Frequenz mit $4,08 \pm 5,79$ bzw. $4,84 \pm 6,49$ am höchsten. Patienten der Behandlungsgruppe „alle 7 Tage“ waren zu 50,0% von Gelenk-Blutungen in den Zielgelenken betroffen und somit im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen am häufigsten von Blutungen in den Zielgelenken betroffen („2x/Woche“: 31,0%; „alle 5 Tage“: 36,4%; „Variable Frequenz“: 36,3%).

Generell war die durchschnittliche annualisierte Blutungsrate über alle Prophylaxegruppen hinweg ($1,6 \pm 3,72$ bis $5,8 \pm 7,05$) deutlich geringer als in der „bei Bedarf“-Gruppe ($32,4 \pm 17,53$). Auch die annualisierte Muskel- und Haut/Mukosa-Blutungsrate waren in den Prophylaxegruppen vergleichsweise geringer (siehe Tabelle 4-58).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung weiterer Blutungsvariablen erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Weiterer Blutungsvariablen ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.5 Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Im Rahmen des Endpunktes Blutungscharakteristika wurden die Blutungslokalisierung (Gelenk-, Muskel-, Haut/Schleimhaut-, innere Blutung und andere) und die Blutungsstärke (fehlend, schwach, mäßig, stark) bewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u> Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch durch den Patienten bzw. die Eltern/Bezugsperson. In diesem Zusammenhang wurden die Lokalisation und die Stärke der Blutung durch den Patienten dokumentiert.</p> <p>Die Erhebung der Blutungslokalisierung und Blutungsstärke erfolgte in den Wochen 10-36 sowie in der Extensionsphase.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutungscharakteristika – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie 13024 um eine open-label-Studie. Die Erhebung des Endpunktes Blutungscharakteristika erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Blutungscharakteristika basiert auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben.

Die für den Endpunkt Blutungscharakteristika berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Blutungscharakteristika selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Blutungscharakteristika in Teil A der Hauptstudie

Die Aufteilung der Anzahl von Gelenkblutungsarten für alle Behandlungsgruppen ist in Tabelle 4-61 dargestellt. In Tabelle 4-62 ist eine Übersicht zur Lokalisation und Stärke der Blutungen bei den Patienten in der Prophylaxegruppe während der Wochen 10-36 zusammengestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Lokalisation aller Blutungen, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Lokalisation							
Gelenk	303/386 (78,50)	34/47 (72,34)	13/13 (100,00)	53/70 (75,71)	52/76 (68,42)	152/206 (73,79)	455/592 (76,86)
Muskel	54/386 (13,99)	14/47 (29,79)	0/13 (0,00)	7/70 (10,00)	12/76 (15,79)	33/206 (16,02)	87/592 (14,70)
Haut/ Mukosa	12/386 (3,11)	1/47 (2,13)	0/13 (0,00)	4/70 (5,71)	3/76 (3,95)	8/206 (3,88)	20/592 (3,38)
Innere Blutung	7/386 (1,81)	0/47 (0,00)	0/13 (0,00)	4/70 (5,71)	2/76 (2,63)	6/206 (2,91)	13/592 (2,20)

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Andere	26/386 (6,74)	1/47 (2,13)	0/13 (0,00)	4/70 (5,71)	8/76 (10,53)	13/206 (6,31)	39/592 (6,59)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Blutungsstärke aller Blutungen, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche, ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche, geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Blutungsstärke							
schwach	176/386 (45,60)	26/47 (55,32)	5/13 (38,46)	36/70 (51,43)	32/76 (42,11)	99/206 (48,06)	275/592 (46,45)
mäßig	188/386 (48,70)	19/47 (40,43)	7/13 (53,85)	31/70 (44,29)	39/76 (51,32)	96/206 (46,60)	284/592 (47,97)
stark	22/386 (5,70)	2/47 (4,26)	1/13 (7,69)	3/70 (4,29)	4/76 (5,26)	10/206 (4,85)	32/592 (5,41)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Unabhängig vom Behandlungsplan handelte es sich bei den meisten Blutungen um Gelenkblutungen. Bei Patienten mit definierten Zielgelenken traten die Gelenkblutungen primär in diesen Zielgelenken auf. Die Blutungsstärke war über alle Therapieregime schwach bis mäßig.

Extensionsphase

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Lokalisation der Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Lokalisation							
Gelenk	371/514 (72,18)	58/93 (62,37)	140/192 (72,92)	24/38 (63,16)	91/105 (86,67)	313/428 (73,13)	684/942 (72,61)

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Muskel	76/514 (14,79)	25/93 (26,88)	22/192 (11,46)	8/38 (21,05)	9/105 (8,57)	64/428 (14,95)	140/942 (14,86)
Haut / Mukosa	12/514 (2,33)	1/93 (1,08)	25/192 (13,02)	1/38 (2,63)	6/105 (5,71)	33/428 (7,71)	45/942 (4,78)
Innere Blutung	33/514 (6,42)	0/93 (0,00)	6/192 (3,12)	0/38 (0,00)	0/105 (0,00)	6/428 (1,40)	39/942 (4,14)
Andere	26/514 (5,06)	9/93 (9,68)	6/192 (3,12)	5/38 (13,16)	2/105 (1,90)	22/428 (5,14)	48/942 (5,10)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Blutungsstärke aller Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Blutungsstärke							
schwach	219/514 (42,61)	36/93 (38,71)	74/192 (38,54)	22/38 (57,89)	56/105 (53,33)	188/428 (43,93)	407/942 (43,21)
mäßig	265/514 (51,56)	43/93 (46,24)	94/192 (48,96)	10/38 (26,32)	43/105 (40,95)	190/428 (44,39)	455/942 (48,30)
stark	30/514 (5,84)	9/93 (9,68)	21/192 (10,94)	6/38 (15,79)	6/105 (5,71)	42/428 (9,81)	72/942 (7,64)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Unabhängig vom Behandlungsplan handelte es sich bei den meisten Blutungen um Gelenkblutungen. Bei Patienten mit definierten Zielgelenken traten die Gelenkblutungen primär in diesen Zielgelenken auf. Die Blutungsstärke war über alle Therapieregime schwach bis mäßig.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung verschiedener Blutungscharakteristika erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Blutungscharakteristika ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.6 Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Im Rahmen des Endpunktes Behandlung von Blutungen werden die Anzahl und Dosis der Injektionen zur Blutungskontrolle bewertet.</p> <p>Betrifft Teil A und B der Studie 13024</p> <p><u>Erhebung:</u> Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch durch den Patienten bzw. die Eltern/Bezugsperson. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) durch den Patienten dokumentiert.</p> <p>Die Erhebung der Behandlung von Blutungen erfolgte in den Wochen 0-36 sowie in der Extensionsphase.</p> <p><u>Auswertung:</u> Um die Behandlung von Blutungen zu analysieren, wurden die folgenden Parameter ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl der Injektionen zur Blutungskontrolle (Mittelwert±Standardabweichung [SD]; Median mit Spanne sowie kategoriale Auswertung), – mittleres Zeitintervall zwischen 1. und 2. Injektion, – Anzahl Injektionen pro Patient, – Gesamtdosis pro kg KG für die Therapie von Blutungen in IU/kg (Mittelwert±SD; Median mit Spanne), – Gesamtdosis pro Injektion (IU/Inj.; Mittelwert±SD; Median mit Spanne), – Gesamtdosis pro kg pro Injektion (IU/kg/Inj.; Mittelwert±SD; Median mit Spanne) sowie <p>Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlung von Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie 13024 um eine open-label-Studie. Die Erhebung des Endpunktes Behandlung von Blutungen erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Behandlung von Blutungen basiert auf der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studien, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben.

Die für den Endpunkt Behandlung von Blutungen berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Behandlung von Blutungen selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Behandlung von Blutungen in Teil A der Hauptstudie

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Behandlungsmerkmale bei Blutungen in Woche 0-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf N=20	Prophylaxe N=112	Gesamt N=132
Anzahl der Injektionen zur Blutungskontrolle			
Mittelwert±SD	1,4±1,1	1,5±1,3	1,5±1,2
Median (Spanne)	1,0 (1-9)	1,0 (1-9)	1,0 (1-9)
Anzahl der Injektionen zur Blutungskontrolle			
n Blutungen (%)	386 (100%)	316 (100%)	702 (100%)
1 Injektion, n (%)	307 (79,5%)	262 (82,9%)	569 (81,1%)
2 Injektionen, n (%)	45 (11,7%)	22 (7,0%)	67 (9,5%)
≥3 Injektionen, n (%)	34 (8,8%)	32 (10,1%)	66 (9,4%)
Mittleres Zeitintervall zwischen 1. und 2. Injektion (Tage)	2,81	1,08	2,11

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Teil A Tabelle 9-13 (3)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen aus Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Anzahl Injektionen, Kategorie 1							
1 Inj.	307/386 (79,53)	78/96 (81,25)	18/19 (94,74)	72/83 (86,75)	93/117 (79,49)	262/316 (82,91)	569/702 (81,05)
2 Inj.	45/386 (11,66)	4/96 (4,17)	0/19 (0,00)	9/83 (10,84)	9/117 (7,69)	22/316 (6,96)	67/702 (9,54)
≥3 Inj.	34/386 (8,81)	14/96 (14,58)	1/19 (5,26)	2/83 (2,41)	15/117 (12,82)	32/316 (10,13)	66/702 (9,40)
Anzahl Injektionen, Kategorie 2							
1 Inj.	307/386 (79,53)	78/96 (81,25)	18/19 (94,74)	72/83 (86,75)	93/117 (79,49)	262/316 (82,91)	569/702 (81,05)
>1 Inj.	79/386 (20,47)	18/96 (18,75)	1/19 (5,26)	11/83 (13,25)	24/117 (20,51)	54/316 (17,09)	133/702 (18,95)
Anzahl Injektionen, Kategorie 3							
≤2 Inj.	352/386 (91,19)	82/96 (85,42)	18/19 (94,74)	81/83 (97,59)	102/117 (87,18)	284/316 (89,87)	636/702 (90,60)
>2 Inj.	34/386 (8,81)	14/96 (14,58)	1/19 (5,26)	2/83 (2,41)	15/117 (12,82)	32/316 (10,13)	66/702 (9,40)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)							

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung von Blutungen pro Patient in Woche 10-36, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
Anzahl Injektionen				
13 6,5 (6,92) 4,0 0,0; 23,0	11 1,2 (1,47) 1,0 0,0; 4,0	43 1,9 (2,45) 1,0 0,0; 10,0	43 2,9 (6,22) 1,0 0,0; 39,0	110 2,7 (4,99) 1,0 0,0; 39,0
Dosis pro kg				
13 249,2 (291,09) 140,0 0,0; 960,0	11 35,4 (45,29) 15,1 0,0; 120,2	43 66,2 (90,08) 30,7 0,0; 343,1	43 110,3 (242,35) 50,8 0,0; 1533,8	110 102,0 (197,08) 43,7 0,0; 1533,8
Dosis pro Injektion				

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

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
11 2.402,8 (820,45) 2.500,0 1.000,0; 4.000,0	6 2.277,8 (793,49) 2.250,0 1.000,0; 3.166,7	24 2.690,4 (1049,96) 2.364,3 1.500,0; 6.000,0	26 2.975,0 (962,02) 2.937,5 1.000,0; 5.500,0	67 2.716,7 (972,06) 2.500,0 1.000,0; 6.000,0
Dosis pro kg pro Injektion				
11 35,9 (10,13) 37,6 15,0; 55,9	6 29,2 (7,63) 30,3 15,1; 38,0	24 35,4 (9,34) 34,0 14,7; 49,0	26 38,8 (14,23) 36,8 13,6; 61,5	67 36,3 (11,60) 35,0 13,6; 61,5
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)				

Tabelle 4-70: Übersicht verabreichter Injektionen und Gesamtdosen bei Patienten mit Blutungen im Bedarfsarm (Woche 0-36) sowie in Prophylaxe-Behandlungsgruppen (Woche 10-36, ohne *post Rescue*-Zeitraum), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf N=20	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=11)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=6)	alle 5 Tage (N=24)	alle 7 Tage (N=26)
Anzahl der Injektionen bei Blutungen					
Mittelwert±SD	34,3±21,6	7,6±6,9	2,2±1,3	3,3±2,4	4,8±7,4
Gesamtdosis pro kg bei Blutungen (IU/kg)					
Mittelwert±SD	1.163,9±703,6	294,6±295,0	64,8±42,5	118,6±91,3	182,4±291,5
Median (Spanne)	1.085,1 (269–2521)	203,0 (15–960)	62,7 (15–120)	95,8 (15–343)	99,6 (14–1.534)
Gesamtdosis pro Injektion (IU/Inj.)					
Mittelwert±SD	2.521,5±762,0	2.402,8±820,4	2.277,8±793,5	2.690,4±1.050,0	2.975,0±962,0
Median (Spanne)	2.525,0 (1.524–4.042)	2.500,0 (1.000–4.000)	2.250,0 (1.000–3.167)	2.364,3 (1.500–6.000)	2.937,5 (1.000–5.500)
Gesamtdosis pro kg pro Injektion (IU/kg/Inj.)					
Mittelwert±SD	35,5±9,4	35,9±10,1	29,2±7,6	35,4±9,3	38,8±14,2
Median (Spanne)	32,8 (23–58)	37,6 (15–56)	30,3 (15–38)	34,0 (15–49)	36,8 (14–62)

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Teil A Tabelle 9-12 (3)

Über alle Behandlungsarme hinweg gab es 702 Blutungen, die mit Damoctocog alfa pegol behandelt wurden (Tabelle 4-67). Die Dosierung und die Entscheidung über ggf. wiederholte Injektionen wurden dem Patienten und dem Behandler überlassen. Die

Blutungen wurden mit Damoctocog alfa pegol in einer mittleren Dosis (SD) von 36,3 (11,6) IU/kg/Injektion therapiert (Tabelle 4-69).

Insgesamt wurden 569 Blutungen mit einer Injektion (81,1%), 67 Blutungen (9,5%) mit 2 Injektionen und 66 Blutungen (9,4%) mit 3 oder mehr Injektionen behandelt. Das mittlere Intervall zwischen der 1. und der 2. Injektion betrug 2,11 Tage (Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70 fasst die Anzahl der benötigten Injektionen und Gesamtdosen zur Therapie von Blutungen in den einzelnen Behandlungsgruppen zusammen. In Teil A der Studie 13024 wurden innerhalb von Woche 0-36 (ohne *post Rescue*-Zeitraum) bei Patienten mit Blutungen in der Bedarfsgruppe im Mittel $34,3 \pm 21,6$ Injektionen verabreicht. Die mittlere Anzahl an Injektionen in den Prophylaxe-Behandlungsgruppen 2x/Woche reichte von $2,2 \pm 1,3$ Injektionen in der zur Randomisierung geeigneten Gruppe bis hin zu $7,6 \pm 6,9$ Injektionen in der zur Randomisierung ungeeigneten Gruppe. Die entsprechend eingesetzte Gesamtdosis betrug für die Bedarfsgruppe im Median 1.085,1 IU/kg. Die niedrigste Gesamtdosis für die Prophylaxe-Behandlungsgruppen belief sich im Median auf 62,7 IU/kg in der 2x/Woche zur Randomisierung geeigneten Gruppe, während die höchste im Median 203,0 IU/kg in der 2x/Woche zur Randomisierung ungeeigneten Gruppe betrug (Tabelle 4-70).

Extensionsphase

Eine Übersicht über die verabreichten Injektionen und Gesamtdosen bei Patienten mit Blutungsepisoden in der Extensionsphase des Teils A der Studie 13024 ist den Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-73 zu entnehmen.

Tabelle 4-71: Übersicht verabreichter Injektionen und Gesamtdosen bei Patienten mit Blutungen, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf (N=14)	Prophylaxe (N=74)
Anzahl der Injektionen bei Blutungen		
Mittelwert±SD	47,6±27,5	8,6±10,0
Gesamtdosis pro kg (IU/kg)		
Mittelwert±SD	1.560,4±869,5	324,5±355,4
Median (Spanne)	1.432,2 (502-3.586)	207,7 (21-2.039)
Gesamtdosis pro Injektion (IU/Injektion)		
Mittelwert±SD	2.533,6±745,9	3.043,2±1.127,9
Median (Spanne)	2.461,5 (1.196-4.000)	2.821,4 (1.333-6.000)
Gesamtdosis pro kg pro Injektion (IU/kg/Injektion)		
Mittelwert±SD	34,4±10,6	39,7±12,1
Median (Spanne)	30,9 (18-61)	38,6 (18-66)

Quelle: Studienbericht zur Studie 13024 Extensionsphase, Teil A Tabelle 9-12 (6)

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen in Woche 0-36 aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Anzahl Injektionen, Kategorie 1							
1 Inj.	424/514 (82,49)	62/93 (66,67)	168/192 (87,50)	33/38 (86,84)	95/105 (90,48)	358/428 (83,64)	782/942 (83,01)
2 Inj.	51/514 (9,92)	12/93 (12,90)	14/192 (7,29)	2/38 (5,26)	8/105 (7,62)	36/428 (8,41)	87/942 (9,24)
≥3 Inj.	39/514 (7,59)	19/93 (20,43)	10/192 (5,21)	3/38 (7,89)	2/105 (1,90)	34/428 (7,94)	73/942 (7,75)
Anzahl Injektionen, Kategorie 2							
1 Inj.	424/514 (82,49)	62/93 (66,67)	168/192 (87,50)	33/38 (86,84)	95/105 (90,48)	358/428 (83,64)	782/942 (83,01)
>1 Inj.	90/514 (17,51)	31/93 (33,33)	24/192 (12,50)	5/38 (13,16)	10/105 (9,52)	70/428 (16,36)	160/942 (16,99)
Anzahl Injektionen, Kategorie 3							
≤2 Inj.	475/514 (92,41)	74/93 (79,57)	182/192 (94,79)	35/38 (92,11)	103/105 (98,10)	394/428 (92,06)	869/942 (92,25)
>2 Inj.	39/514 (7,59)	19/93 (20,43)	10/192 (5,21)	3/38 (7,89)	2/105 (1,90)	34/428 (7,94)	73/942 (7,75)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)							

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Behandlung von Blutungen, Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung von Blutungen pro Patient aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
Anzahl Injektionen						
14 47,6 (27,52) 40,0 10,0; 117,0	18 11,9 (12,57) 9,5 1,0; 56,0	25 9,7 (10,60) 7,0 1,0; 47,0	15 3,5 (4,72) 1,0 1,0; 17,0	16 8,0 (7,81) 6,0 1,0; 29,0	74 8,6 (9,96) 5,0 1,0; 56,0	88 14,8 (20,04) 7,5 1,0; 117,0
Dosis pro kg						
14 1560,4 (869,46) 1432,3 501,9; 3585,9	18 433,3 (470,85) 284,4 20,9; 2039,1	25 376,1 (361,88) 224,0 30,5; 1136,0	15 154,2 (230,80) 53,6 27,1; 888,0	16 281,0 (233,20) 218,0 24,5; 797,6	74 324,5 (355,35) 207,7 20,9; 2039,1	88 521,1 (652,37) 268,6 20,9; 3585,9
Dosis pro Injektion						

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.	N MW (SD) Median Min.; Max.
14 2.533,6 (745,89) 2.461,5 1.196,4 4.000,0	18 2.485,9 (656,12) 2.500,0 1.475,0 3.812,5	25 3.033,3 (1.013,96) 3.000,0 1.857,1 5.500,0	15 3.522,2 (1.364,39) 3.000,0 1.333,3 6.000,0	16 3.236,4 (1.295,57) 2.599,2 2.000,0 6.000,0	74 3.043,2 (1.127,88) 2.821,4 1.333,3 6.000,0	88 2.962,1 (1.088,89) 2.625,0 1.196,4 6.000,0
Dosis pro kg pro Injektion						
14 34,4 (10,62) 30,9 17,9; 60,7	18 35,3 (8,92) 37,0 20,9; 52,8	25 39,8 (11,88) 41,7 20,0; 63,3	15 45,1 (14,21) 48,4 17,9; 65,9	16 39,4 (12,50) 34,4 24,5; 63,6	74 39,7 (12,11) 38,6 17,9; 65,9	88 38,9 (11,99) 37,3 17,9; 65,9
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

In Tabelle 4-71 folgt eine Übersicht zu den in der Extensionsphase verabreichten Injektionen sowie den Gesamtdosen je nach Behandlungs- und der Prophylaxegruppe. Die durchschnittliche Anzahl an Injektionen bei Blutungen betrug in der Extensionsphase $47,6 \pm 27,5$ in der Bedarfsgruppe und $8,6 \pm 10,0$ in der Prophylaxegruppe (Tabelle 4-71). Die hierbei eingesetzte Gesamtdosis belief sich im Median auf 30,9 IU/kg/Injektion in der Bedarfsgruppe. Die mediane Gesamtdosis der Prophylaxegruppe lag mit 38,6 IU/kg/Injektion etwas höher.

Insgesamt wurden 782 Blutungen mit einer Injektion (83,0%), 87 Blutungen (9,2%) mit 2 Injektionen und 73 Blutungen (7,8%) mit 3 oder mehr Injektionen behandelt (Tabelle 4-72). Dabei betrug die Anzahl an Injektionen in der Bedarfsgruppe im Mittel $47,6 \pm 27,52$ und in der Prophylaxegruppe $8,6 \pm 9,96$ (Tabelle 4-73). Die entsprechende mittlere Dosis pro kg pro Injektion betrug $34,4 \pm 10,62$ IU/kg/Injektion in der Bedarfsgruppe und $39,7 \pm 12,11$ IU/kg/Injektion in der Prophylaxegruppe.

Behandlung von Blutungen in Teil B der Hauptstudie

Tabelle 4-74: Übersicht zu verabreichten Behandlungen bei größeren Eingriffen pro Patient, Studie 13024 Teil B Hauptstudie (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Gesamt N=14
Anzahl an Injektionen	
Mittelwert \pm SD	12,9 \pm 11,3
Median (Spanne)	8,0 (2-37)
Gesamtdosis pro kg (IU/kg)	
Mittelwert \pm SD	482,4 \pm 517,6
Median (Spanne)	260,8 (71-1.791)

	Gesamt N=14
Gesamtdosis pro Injektion (IU/Injektion)	
Mittelwert±SD	2.677,1±832,6
Median (Spanne)	2.628,4 (1.583-4.500)
Gesamtdosis pro kg pro Injektion (IU/kg/Injektion)	
Mittelwert±SD	35,4±8,4
Median (Spanne)	34,0 (26-51)

Quelle: Studienbericht CSR zur Studie 13024, Teil B Tabelle 10-1 (3)

Tabelle 4-75: Übersicht zu verabreichten Behandlungen bei größeren Eingriffen pro Patient, Studie 13024 Teil B Hauptstudie und Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Gesamt N=17
Anzahl an Injektionen	
Mittelwert±SD	13,5±10,7
Median (Spanne)	8,0 (3-39)
Gesamtdosis pro kg (IU/kg)	
Mittelwert±SD	496,5±484,0
Median (Spanne)	277,1 (94-1.791)
Gesamtdosis pro Injektion (IU/Injektion)	
Mittelwert±SD	2.734,6±797,3
Median (Spanne)	2.739,1 (1.583-4.167)
Gesamtdosis pro kg pro Injektion (IU/kg/Injektion)	
Mittelwert±SD	35,5±8,2
Median (Spanne)	33,7 (22-51)

Quelle: Studienbericht CSR zur Studie 13024 Extensionsphase, Teil B Tabelle 10-1 (6)

Der Umfang der Exposition mit der Studienmedikation im Fall der 14 Patienten, die sich während Teil B der Studie insgesamt 17 größeren chirurgischen Eingriffen unterzogen, ist zusammenfassend in Tabelle 4-74 dargestellt. Die Gesamtdosis pro Patient während der 17 größeren Eingriffe lag zwischen 6.000 IU bis 102.000 IU. Die Gesamtdosis pro Patient über alle Injektionen bei den größeren Eingriffen betrug im Median 22.710,0 IU und lag pro kg Körpergewicht im Median bei 260,8 IU/kg (Tabelle 4-74).

Der Umfang der Exposition mit der Studienmedikation im Fall der 17 Patienten, die sich während Teil B in der Hauptstudie und der Extensionsphase größeren chirurgischen Eingriffen unterzogen, ist zusammenfassend in Tabelle 4-75 dargestellt. Die Gesamtdosis pro Patient während der größeren Eingriffe lag zwischen 8.000 IU bis 110.000 IU. Die Gesamtdosis pro Patient über alle Injektionen bei den größeren Eingriffen betrug im Median 24.420,0 IU und lag pro kg Körpergewicht im Median bei 277,1 IU/kg (Tabelle 4-75).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die in dieser Studie untersuchten Parameter bei der Behandlung von Blutungen werden in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Therapie erhoben. Der Endpunkt Behandlung von Blutungen ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.7 Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Der Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung umfasst den Anteil an Patienten, die zur adäquaten prophylaktischen Behandlung entweder eine Erhöhung der Dosis von Damoctocog alfa pegol oder eine erhöhte Dosisapplikationsfrequenz benötigten (nur Teil A der Studie). In diesem Zusammenhang hatten die Patienten zunächst die Möglichkeit ihre Dosis und anschließend die Injektionsfrequenz durch einen einmaligen Wechsel der Behandlungsgruppe (<i>Rescue</i>-Gruppe) zu erhöhen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p><i>Dosiserhöhung:</i></p> <p>2x/Woche-Behandlungsgruppe: Zu Studienbeginn wurden alle Patienten der Prophylaxegruppe 2-mal pro Woche mit 25 IU/kg behandelt. Patienten, die in dieser Behandlungsgruppe mindestens zwei Durchbruchblutungen (spontan, ohne identifiziertem Trauma) in Gelenke und/oder Muskeln hatten oder Patienten, die in der Gruppe 2x/Woche verbleiben mussten (Deckelung der Randomisierung), konnten ihre Dosis jeder Zeit auf 30 bis 40 IU/kg erhöhen, nachdem festgestellt worden war, dass sie für die Randomisierung nicht geeignet waren.</p> <p>„alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe: Patienten dieser Behandlungsgruppe sollten ihre Behandlung mit einer Dosis von 45 IU/kg alle 5 Tage beginnen. War die prophylaktische Behandlung der Blutungen gemäß Einschätzung des Prüfarztes und des Patienten in der gegebenen Dosis nicht ausreichend, so konnte die Dosis auf 45 bis 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) erhöht werden.</p> <p>„alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe: Patienten dieser Behandlungsgruppe wurden mit einer fixen Dosis von 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) behandelt.</p> <p><i>Frequenzerhöhung:</i></p> <p>Patienten, die der Behandlungsgruppe „alle 5 Tage“ bzw. „alle 7 Tage“ zugeteilt worden waren und nach eigener Einschätzung eine inakzeptable Erhöhung der Blutungsfrequenz aufwiesen sowie in Erwägung zogen, die Studie daher zu verlassen, hatten die Möglichkeit einmalig die Dosisfrequenz durch einen Wechsel der Behandlungsgruppe zu erhöhen (<i>Rescue</i>-Gruppe).</p> <p>Die Definition von „inakzeptabel“ war in diesem Zusammenhang abhängig von der bekannten Blutungsgeschichte des Patienten und dem erwarteten Ansprechen auf die Behandlung. Um eine zugeteilte Behandlungsgruppe verlassen zu können, mussten die Patienten mindestens 2 Gelenk- und/oder Muskelblutungen innerhalb von 10 Wochen aufweisen. Bei Patienten der „alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe wären dies mindestens 2 Blutungen in einem Zeitraum von 10 Wochen nach Dosiserhöhung.</p> <p>Patienten der „alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe hatten die Möglichkeit, ihren Injektionszeitplan entweder auf alle 5 Tage oder 2x pro Woche zu ändern. Patienten der „alle 5 Tage“-Behandlungsgruppe konnten ihren Injektionszeitplan auf 2x pro Woche ändern, allerdings mussten sie zuvor ihre Injektionsdosis bereits von 45 auf 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) erhöht haben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, die in einen neuen Therapiearm wechselten, wurden als „gerettet“ (<i>Rescue</i>-Gruppe) angesehen und verblieben in der Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit. Ein Rescue bleed war eine Blutung, die nach dem Wechsel in eine höhere Frequenzgruppe auftrat.</p> <p>Die Erhebung der Anzahl an Patienten des Prophylaxearms mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung erfolgte in den Wochen 10-36 sowie in der Extensionsphase.</p> <p><u>Auswertung</u>: Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteile an Patienten mit Dosis- oder Frequenzerhöhung.</p> <p>Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung erfolgte auf Basis der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studie 13024, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben. Es wurden alle Blutungsepisoden dieser Patienten in die Analyse mit einbezogen. Es lag eine Strategie zum Umgang mit fehlenden Werten vor.

Die für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte

Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Teil A der Hauptstudie

Tabelle 4-78: Auflistung „geretteter“ (*rescued*) Patienten, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Neues Dosierungsschema nach Rescue	Neue Dosis nach Rescue (IU/kg)	Rel. Tag von Randomisierung bis Rescue	Anzahl an Blutungen von Randomisierung bis Rescue	Annualisierte Blutungsrate von Randomisierung bis Rescue	Anzahl der Blutungen nach Rescue	Annualisierte Blutungsrate nach Rescue
alle 5 Tage	60	120	3	9,18	2	14,72
alle 5 Tage	45	120	6	18,44	4	28,15
alle 5 Tage	50	114	2	6,47	2	9,74
alle 5 Tage	50	114	2	6,47	1	4,93
alle 5 Tage	60	75	1	4,93	1	3,15
alle 5 Tage	60	29	2	25,74	0	0,00
alle 5 Tage	55	131	6	16,86	7	22,39
alle 5 Tage	45	73	1	5,07	0	0,00
2x/Woche	30	88	6	25,20	0	0,00
2x/Woche	40	39	2	19,35	1	2,48
2x/Woche	35	22	3	53,07	2	4,73

Anmerkung: Alle Patienten, die als „gerettet“ bezeichnet werden, wurden zum „alle 7 Tage“-Dosierungsschema randomisiert.

Rescue bleed: eine Blutung, die nach dem Verlassen des ursprünglich zugewiesenen Behandlungsarmes (unter der erhöhten Dosisfrequenz) auftritt.

Quelle: Studie 13024 CSR, Teil A Tabelle 14.2.1/34 (3)

Die Mehrzahl der Patienten benötigte keine Dosiserhöhung im Teil A der Studie. Die meisten „geretteten“ Patienten erfuhren eine Besserung ihrer Blutungskontrolle nach dem Wechsel in die höhere Dosisfrequenzgruppe (siehe Tabelle 4-78).

Extensionsphase

In der Extensionsphase von Teil A der Studie 13024 verblieben die meisten Patienten (87,8%) in ihrer Dosisgruppe (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-79: Anzahl an Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung (aber nicht des Studienarms) in der Extensionsphase, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	2x/Woche N=24 (100%)	alle 5 Tage N=37 (100%)	alle 7 Tage N=29 (100%)	Gesamt N=90 (100%)
Dosierung unverändert	20 (83,3%)	32 (86,5%)	27 (93,1%)	79 (87,8%)
Dosisänderung	4 (16,7%)	5 (13,5%)	2 (6,9%)	11 (12,2%)

Quelle: Studie 13024 CSR Extensionsphase, Teil A Tabelle 14.2.1/25 (6)

Patienten, welche die Dosierung änderten ohne aber ihre Studiengruppe zu wechseln, sind in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-80 (Line listing) aufgelistet, wohingegen Patienten, die ihre Behandlungsgruppe in der Extensionsphase des Teil A der Studie wechselten, in Tabelle 4-79 und Tabelle 4-81 (Line listing) dargestellt sind.

Tabelle 4-80: Line listing der Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung (aber nicht des Studienarms) in der Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

Dosierungsgruppe in der Extensionsphase	Patientennummer ID/Alter/Geschlecht/Ethnie	Vor einem Dosiswechsel			Nach einem Dosiswechsel			Tage in der Extensions- phase vor der Umstellung	Tage in der Extensions- phase nach der Umstellung
		verschriebene Dosis (IU/kg)	Blutungen	ABR	verschriebene Dosis (IU/kg)	Blutungen	ABR		
2x/Woche	13024140020006/37/M/W/NHL	30	9	26,90	40	8	10,06	123	291
	13024160040002/61/M/NR/NR	60 ^a	3	5,77	45	2	3,56	191	.
	13024200060001/58/M/A/NHL	30	2	2,86	40	2	3,67	257	199
	13024480040004/44/M/NR/HL	25	0	0,00	35	1	0,90	8	406
alle 5 Tage	13024120010002/42/M/W/NHL	45	8	25,15	55	37	37,25	117	363
	13024140020005/13/M/W/NHL	45	10	10,97	60	10	21,47	334	.
	13024300020001/27/M/W/NHL	45	0	0,00	50	0	0,00	67	.
		50	0	0,00	45	1	1,07	125	.
	13024390010014/33/M/W/NHL	45	4	3,43	55	1	1,52	427	.
	13024480040001/28/M/NR/NHL	45	1	2,43	50	1	10,43	151	354
50		1	10,43	45	3	3,44	186	319	
alle 7 Tage	13024120050001/31/M/W/NHL	55	0	0,00	60	0	0,00	68	427
	13024160010001/41/M/NR/NR	60	0	0,00	40	0	0,00	279	.
		40 ^a	0	0,00	60	0	0,00	468	.

Quelle: Studie 13024 CSR Extensionsphase, Teil A Tabelle 9-5 (6)

Tabelle 4-81: Line listing der Patienten mit Wechsel der Prophylaxedosierung und des Studienarms in der Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

Patientennummer ID/Alter/Geschlecht/Ethnie	Vor der Umstellung				Nach der Umstellung				Tage in der Extensions- phase vor der Umstellung	Tage nach der Umstellung bis zum Ende der Behandlung
	Dosierungsgruppe	Dosis (IU/kg)	Blutungen	ABR	Dosierungsgruppe	Dosis (IU/kg)	Blutungen	ABR		
Dosisfrequenz erhöht:										
13024140020001/47/M/W/NHL ^b	alle 7 Tage	60	0	0,00	alle 5 Tage	45	3	1,93	20	567
13024140150001/22/M/W/NHL ^c	alle 7 Tage	60	7	6,96	alle 5 Tage	60	2	5,39	368	136
13024300010001/59/M/W/NHL ^d	alle 7 Tage	60	3	27,50	alle 5 Tage	45	4	2,96	41	494
13024140260003/44/M/W/NHL ^d	alle 7 Tage	60	0	0,00	alle 5 Tage	60	1	1,17	161	311
13024200020001/52/M/A/NHL ^d	alle 7 Tage	60	4	21,87	2x/Woche	30	4	9,86	68	148
13024390010009/62/M/W/NHL ^c	alle 7 Tage	60	8	4,91	2x/Woche	35	0	0,00	595	81
13024440020001/30/M/W/NHL ^d	alle 7 Tage	60	1	12,54	2x/Woche	30	0	0,00	30	514
13024160040001/47/M/NR/NR ^c	alle 5 Tage	60	29	24,99	2x/Woche	40	0	0,00	425	40
13024390010001/37/M/W/NHL ^c	alle 5 Tage	55	6	5,19	2x/Woche	40	1	1,45	423	252
13024390010007/37/M/W/NHL ^c	alle 5 Tage	60	4	5,82	2x/Woche	40	3	2,59	252	423
13024440020004/31/M/W/NHL ^d	alle 5 Tage	45	2	37,93	2x/Woche	40	9	20,20	20	163
Dosisfrequenz reduziert:										
13024140260002/32/M/W/HL ^d	alle 5 Tage	45	0	0,00	alle 7 Tage	60	5	4,21	31	434
13024440010001/16/M/W/NHL ^d	alle 5 Tage	45	0	0,00	alle 7 Tage	60	0	0,00	48	476
13024560020002/13/M/A/NHL ^d	alle 5 Tage	45	1	10,41	alle 7 Tage	60	0	0,00	36	273
13024560030004/42/M/A/NHL ^d	alle 5 Tage	50	0	0,00	alle 7 Tage	60	5	7,12	31	257
Dosisfrequenz gewechselt >1x:										
13024120030002/20/M/W/NHL ^a	alle 7 Tage	60	1	1,65	2x/Woche	35	0	0,00	222	231
	2x/Woche	35	0	0,00	alle 7 Tage	60	1	1,74	242	211
13024300040001/46/M/W/NHL ^d	alle 5 Tage	45	0	0,00	alle 7 Tage	60	0	0,00	51	450
	alle 7 Tage	60	0	0,00	alle 5 Tage	50	1	1,84	100	401
	alle 5 Tage	50	1	1,84	alle 7 Tage	60	0	0,00	298	203

a: Wechsel aufgrund eines SUE. Einen nachträglichen Wechsel gab es nach der Erholung des Patienten.

b: Wechsel nach Ermessen des Prüfarztes.

c: Wechsel aufgrund erhöhter Blutungsfrequenz.

d: Wechsel aus „anderen“ Gründen, (z. B.) auf Patientenwunsch.

Anmerkung: Patienten, die in dieser Tabelle aufgeführt werden, umfassen die „variable Frequenz“-Gruppe, die in der Wirksamkeitsanalyse dargestellt wird.

Quelle: Studie 13024 CSR Extensionsphase, Teil A Tabelle 9-6 (6)

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Der Endpunkt „Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung“ umfasst den Anteil an Patienten, die zur adäquaten prophylaktischen Behandlung entweder eine Erhöhung der Dosis von Damoctocog alfa pegol oder eine erhöhte Dosisapplikationsfrequenz benötigten (Teil A der Studie). Diese Parameter werden bei der Behandlung von Blutungen in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Therapie erhoben. Der Endpunkt Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.8 Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei der Behandlung von episodischen Blutungen wurde sowohl durch den Patienten als auch durch den Arzt im Rahmen der Behandlung einer Blutung, die eine Hospitalisierung erforderliche machte, sowie im Rahmen kleinerer und größerer chirurgischer Eingriffe bewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u> <i>Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit:</i> Nach Behandlung einer Blutungsepisode erfolgte die Aufzeichnung im elektronischen Patiententagebuch (<i>Electronic Patient Diary</i>, EPD) durch den Patienten bzw. die Eltern/Bezugsperson. In diesem Zusammenhang wurden Datum und Uhrzeit, Injektionsnummer, Chargennummer/Anzahl an Ampullen und verabreichten Einheiten sowie der Behandlungsgrund (Prophylaxe, erste Behandlung einer Spontanblutung, erste Behandlung einer Trauma-induzierten Blutung, Nachbehandlung, sonstiges) durch den Patienten dokumentiert.</p> <p>Im Fall der Behandlung einer Blutungsepisode wurde die Lokalisation, die Stärke und das Ansprechen auf die Behandlung (exzellent, gut, moderat, schlecht, zu früh für eine Beurteilung) durch den Patienten dokumentiert. Bei Angabe „zu früh für eine Beurteilung“ wurde der Patient zu einem späteren Zeitpunkt nochmals befragt.</p> <p>Folgende Definitionen für das Ansprechen auf die Behandlung wurden dem Patienten/Bezugsperson zur Verfügung gestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – exzellent: unmittelbare Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen ohne zusätzliche Verabreichung von weiteren Injektionen; – gut: definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen, allerdings war es möglich, dass mehr als eine Injektion zur vollständigen Aufhebung der Blutung erforderlich sein würden; – moderat: wahrscheinliche oder leichte Verbesserung mit mindestens einer zusätzlichen erforderlichen Injektion zur vollständigen Aufhebung der Blutung; – schlecht: keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung. <p><i>Arztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit bei der Behandlung einer Blutung, die eine Hospitalisierung erforderlich machte:</i> War eine Hospitalisierung des Patienten zur Behandlung einer Blutung erforderlich, so mussten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>die Menge und der Zeitpunkt der Injektion der Studienmedikation, die Menge an Blutverlust und die Notwendigkeit einer Transfusion dokumentiert werden. Injektionen mit Damoctocog alfa pegol oder im Notfall mit einem anderen Faktor-VIII-Präparat mussten im CRF dokumentiert werden. Eine Arztbewertung der Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol war erforderlich.</p> <p>Folgende Definitionen für das Ansprechen auf die Behandlung wurden vorgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – exzellent: vergleichbar oder besser als andere Faktor-VIII-Konzentrate; – gut: mindestens vergleichbar mit anderen Faktor-VIII-Konzentraten; – moderat: nicht optimal für den Blutungstyp, allerdings ist keine Änderung des Therapieregimes erforderlich; – schlecht: unzureichendes therapeutisches Ansprechen. Eine Änderung des Therapieregimes ist erforderlich; <p><i>Arztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen:</i></p> <p>Im Rahmen größerer chirurgischer Eingriffe (Teil B) oder während einer Hospitalisierung, wenn erforderlich, bei kleineren chirurgischen Eingriffen (Teil A) wurden die Injektionen im CRF dokumentiert. Die Dosis und Frequenz der Injektionen wurden ebenfalls erhoben.</p> <p>Der Chirurg oder Prüfungsarzt sollte den geschätzten Blutverlust anhand von Erfahrungen mit nicht-hämophilen Patienten, die einem vergleichbaren Eingriff unterzogen worden waren, vergleichen und nach Abschluss des Eingriffs die intraoperative Wirksamkeit der Studienmedikation bewerten. Die post-operative Wirksamkeit sollte mindestens 24 Stunden nachdem die erste Dosis der Studienmedikation durch das Operationsteam verabreicht worden war sowie durch den Hämatologen bei der Entlassung erfolgen.</p> <p>Folgende Definitionen wurden für die Bewertung der Wirksamkeit vorgegeben:</p> <p><u>Während des Eingriffs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – exzellent: weniger Blutverlust als erwartet; – gut: Blutverlust wie erwartet; – moderat: Blutverlust höher als erwartet; – schlecht: unkontrollierter Blutverlust. <p><u>Post-operativ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – exzellent: vergleichbar oder besser als andere Faktor VIII-Konzentrate; – gut: mindestens vergleichbar mit anderen Faktor VIII-Konzentraten; – moderat: nicht optimal für den entsprechenden Eingriff, allerdings ist keine Änderung des Therapieregimes erforderlich; – schlecht: Durchbruchblutung durch unzureichendes therapeutisches Ansprechen. Eine Änderung des Therapieregimes ist erforderlich. <p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte in den Wochen 0-36 sowie in der Extensionsphase.</p> <p>Die Bewertung der Wirksamkeit bei der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol bei episodischen Blutungen oder während chirurgischer Eingriffe erfolgte anhand der folgenden Vierpunkteskala:</p> <ul style="list-style-type: none"> • exzellent: Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen (z. B. Schwellung, Schmerzempfindlichkeit und/oder verbesserte Beweglichkeit im Falle von muskuloskelettalen Hämorrhagien) innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Injektion von Damoctocog alfa pegol • gut: Definitive Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der Blutungsanzeichen nach ca. acht Stunden nach der ersten Injektion von Damoctocog alfa pegol ; benötigte zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung • moderat: Wahrscheinlicher oder leichter förderlicher Effekt innerhalb von ca. acht

Studie	Operationalisierung
	<p>Stunden nach der ersten Injektion von Damoctocog alfa pegol, benötigte mehr als zwei Injektionen für eine vollständige Aufhebung der Blutung</p> <ul style="list-style-type: none"> schlecht: Keine Verbesserung oder Zustandsverschlechterung (z. B. Blutungsanzeichen) nach der ersten Injektion von Damoctocog alfa pegol und zusätzlich benötigte hämostatische Intervention mit einem anderen Faktor VIII, Kryopräzipitat oder Plasma für eine vollständige Aufhebung der Blutung <p><u>Auswertung:</u> Die Patientenbewertung wurde in den Kategorien „exzellent oder gut“, „exzellent“, „gut“, „moderat“, „schlecht“ und „fehlend“ analysiert (nur für Teil A der Studie). Die Arztbewertung wurde bei Behandlung einer Blutung, die eine Hospitalisierung erforderlich machte oder zur Therapie während kleinerer chirurgischer Eingriffe (nur für Teil A der Studie) bzw. während und nach größeren chirurgischen Eingriffen (nur für Teil B der Studie) analysiert. Die Auswertung erfolgte anhand der Kategorien „exzellent“, „gut“, „moderat“, und „schlecht“.</p> <p>Als Behandlungserfolg zählte eine exzellente oder gute Bewertung auf der Vierpunkteskala. Die Erfolgsrate wird als Verhältnis zwischen Blutungen mit Erfolg und allen behandelten Blutungen gebildet und mit einem 95%-KI dargestellt. Als Misserfolg wurden Blutungen mit moderater oder schlechter/keiner Antwort, Blutungen, die mit einem anderen Präparat behandelt wurden oder zu denen keine weiteren Angaben verfügbar waren, eingestuft. Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Einstufung des Behandlungserfolges in der jeweiligen Kategorie.</p> <p>Die Analyse wurde auf Basis der <i>Intention-to-treat</i> (ITT)-Population durchgeführt.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe erfolgte auf Basis der ITT-Population, definiert als alle Patienten des Wirksamkeitsteils der Studie, die mindestens eine Dosis Damoctocog alfa pegol erhalten haben. Es wurden alle Blutungsepisoden dieser Patienten in die Analyse mit einbezogen. Es lag eine Strategie zum Umgang mit fehlenden Werten vor.

Die für den Endpunkt Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Beurteilung durch den Arzt bei größeren chirurgischen Eingriffen (Teil B der Studie 13024)

Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol ergab eine „gute“ oder „exzellente“ hämostatische Kontrolle (durch den Prüfarzt bewertet) für 17 größere Operationen bei Erwachsenen und Heranwachsenden mit schwerer Hämophilie A (Auflistung als Line listing der einzelnen größeren chirurgischen Eingriffe in Tabelle 4-84). Der Blutverlust blieb im erwarteten Rahmen.

Die Beurteilung für den Teil B der Studie im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen (Hauptstudie und Extensionsphase) finden sich in Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86.

Tabelle 4-84: Arzt-Bewertung (Line listing) bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Patientennummer ID/Alter/Geschlecht/Ethnie	Gemeldete Bezeichnung des Prozesses	Damoctocog alfa pegol Gesamtdosis für den Eingriff (IU)	Dauer des Eingriffs (min)	Blutverlust (ml) (während und nach dem Eingriff)	Arztbewertung der Eignung zur Hämostase (während und nach dem Eingriff)	Bluttransfusion benötigt?
13024120010002/42/M/W/NHL	Elektive Arthroskopie der linken Schulter und subakromiale Dekompression	9000	90	0/0	gut/gut	Nein
13024140020003/45/M/W/NHL	Elektive offene Leisten- und Nabelhernien-Operation	14000	115	50/0	exzellent/exzellente	Nein
13024140020010/51/M/W/NHL	Elektive totale Arthroplastik der rechten Hüfte	30000	169	250/0	exzellente/exzellente	Nein
13024140130005/51/M/W/NHL	Elektive Insertion einer infrapubischen Penisprothese	9500	139	50/0	gut/exzellente	Nein
13024160040002/61/M/NR/NR	Elektive Entfernung der Prothese des rechten Knies	55000	196	590/930	exzellente/gut	Ja
	Elektive Re-Implantation der Prothese des rechten Knies	47000	231	1000/1430	gut/exzellente	Nein
13024220020001/37/M/W/NHL	Elektiver Gelenkersatz linkes Knie	21000	150	0/1100	gut/mäßig	Ja
13024220020002/41/M/W/NHL	Elektive Re-Implantation Arthroplastik des rechten Knies	17000	160	400/2950	gut/gut	Ja
13024220020003/32/M/W/NHL	Elektive Arthroplastik des rechten Sprunggelenks	15500	130	500/0	gut/gut	Nein
13024300010003/57/M/W/NHL	Elektiver totaler Kniegelenkersatz (rechts)	25000	183	0/70	gut/gut	Nein
13024390010004/24/M/W/NHL	Elektive chirurgische Zahnentnahme (impaktiert) und einfache Zahnentnahme	6000	35	10/0	exzellente/exzellente	Nein

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

Patientennummer ID/Alter/Geschlecht/Ethnie	Gemeldete Bezeichnung des Prozesses	Damoctocog alfa pegol Gesamtdosis für den Eingriff (IU)	Dauer des Eingriffs (min)	Blutverlust (ml) (während und nach dem Eingriff)	Arztbewertung der Eignung zur Hämostase (während und nach dem Eingriff)	Bluttransfusion benötigt?
13024440020005/25/M/W/NHL	Elektive Synovektomie und Weichteigewebeplastik linkes Knie/Hüfte	82500	144	1000/1350	gut/-	Ja
		13000	143	600/255	gut/mäßig	Nein
13024610020003/33/M/A/NHL	Elektive arthroskopische Synovektomie	14000	190	30/0	gut/mäßig	Nein
13024820010001/13/M/W/NHL	Elektive Synovektomie – rechtes Knie	35500	30	30/200	exzellent/exzellente	Nein
13024820010002/26/M/W/NHL	Elektive chirurgische Entnahme der Zähne 26 und 36, Alveoloplastie post extractionem	12270	76	10/0	exzellente/exzellente	(wird fortgesetzt)
	Elektive chirurgische Entnahme der Zähne 17,12 und 46, Alveoloplasty post extractionem	7500	40	7/0	exzellente/exzellente	Nein

Quelle: Studie 13024 CSR, Teil B Tabelle 14.2.1/3, **14.2.1/4** und Tabelle 14.2.1/6 (3)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	n/N (%)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei größeren chirurgischen Eingriffen, während der Behandlung	
Exzellente oder gut	17/17 (100,00)
Exzellente	7/17 (41,18)
Gut	10/17 (58,82)
Moderat	0/17 (0,00)
Schlecht	0/17 (0,00)
Fehlend	0/17 (0,00)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei größeren chirurgischen Eingriffen, nach der Behandlung	
Exzellente oder gut	13/16 (81,25)
Exzellente	8/16 (50,00)
Gut	5/16 (31,25)
Moderat	3/16 (18,75)
Schlecht	0/16 (0,00)
Fehlend	0/16 (0,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)	

Extensionsphase

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	n/N (%)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei größeren chirurgischen Eingriffen, während der Behandlung - Extensionsphase	
Exzellente oder gut	3/3 (100,00)
Exzellente	0/3 (0,00)
Gut	3/3 (100,00)
Moderat	0/3 (0,00)
Schlecht	0/3 (0,00)
Fehlend	0/3 (0,00)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei größeren chirurgischen Eingriffen, nach der Behandlung - Extensionsphase	
Exzellente oder gut	3/3 (100,00)
Exzellente	0/3 (0,00)
Gut	3/3 (100,00)
Moderat	0/3 (0,00)
Schlecht	0/3 (0,00)
Fehlend	0/3 (0,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)	

Die Prüfarzte bewerteten das Ansprechen bei größeren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil B während der Behandlung zu 100,0% entweder mit „gut“ oder „exzellent“, nach der Behandlung zu 81,25% (Tabelle 4-85). In der Extensionsphase wurde das Ansprechen sowohl während als auch nach der Behandlung seitens der Prüfarzte zu 100,0% mit „gut“ oder „exzellent“ bewertet (Tabelle 4-86).

Beurteilung durch den Prüfarzt für kleinere chirurgische Eingriffe

Die Einschätzung entsprechend der Behandlungsgruppen geben die Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 wieder.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei kleineren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt, kleinere chirurgische Eingriffe, während der Behandlung							
Exzellent oder gut	7/7 (100,00)	5/6 (83,33)	-	1/2 (50,00)	2/2 (100,00)	8/10 (80,00)	15/17 (88,24)
Exzellent	3/7 (42,86)	4/6 (66,67)	-	1/2 (50,00)	1/2 (50,00)	6/10 (60,00)	9/17 (52,94)
Gut	4/7 (57,14)	1/6 (16,67)	-	0/2 (0,00)	1/2 (50,00)	2/10 (20,00)	6/17 (35,29)
Moderat	0/7 (0,00)	0/6 (0,00)	-	0/2 (0,00)	0/2 (0,00)	0/10 (0,00)	0/17 (0,00)
Schlecht	0/7 (0,00)	0/6 (0,00)	-	0/2 (0,00)	0/2 (0,00)	0/10 (0,00)	0/17 (0,00)
Fehlend	0/7 (0,00)	1/6 (16,67)	-	1/2 (50,00)	0/2 (0,00)	2/10 (20,00)	2/17 (11,76)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt, kleinere chirurgische Eingriffe, nach der Behandlung							
Exzellent oder gut	7/7 (100,00)	3/6 (50,00)	-	1/2 (50,00)	2/2 (100,00)	6/10 (60,00)	13/17 (76,47)
Exzellent	1/7 (14,29)	1/6 (16,67)	-	0/2 (0,00)	1/2 (50,00)	2/10 (20,00)	3/17 (17,65)
Gut	6/7 (85,71)	2/6 (33,33)	-	1/2 (50,00)	1/2 (50,00)	4/10 (40,00)	10/17 (58,82)
Moderat	0/7 (0,00)	0/6 (0,00)	-	0/2 (0,00)	0/2 (0,00)	0/10 (0,00)	0/17 (0,00)
Schlecht	0/7 (0,00)	0/6 (0,00)	-	0/2 (0,00)	0/2 (0,00)	0/10 (0,00)	0/17 (0,00)
Fehlend	0/7 (0,00)	3/6 (50,00)	-	1/2 (50,00)	0/2 (0,00)	4/10 (40,00)	4/17 (23,53)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Arzt-Bewertung des Ansprechens bei kleineren chirurgischen Eingriffen in Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei kleineren chirurgischen Eingriffen, während der Behandlung							
Exzellente oder gut	4/5 (80,00)	5/6 (83,33)	5/6 (83,33)	1/2 (50,00)	0/1 (0,00)	11/15 (73,33)	15/20 (75,00)
Exzellente	1/5 (20,00)	1/6 (16,67)	1/6 (16,67)	1/2 (50,00)	0/1 (0,00)	3/15 (20,00)	4/20 (20,00)
Gut	3/5 (60,00)	4/6 (66,67)	4/6 (66,67)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	8/15 (53,33)	11/20 (55,00)
Moderat	0/5 (0,00)	0/6 (0,00)	0/6 (0,00)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	0/15 (0,00)	0/20 (0,00)
Schlecht	0/5 (0,00)	0/6 (0,00)	0/6 (0,00)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	0/15 (0,00)	0/20 (0,00)
Fehlend	1/5 (20,00)	1/6 (16,67)	1/6 (16,67)	1/2 (50,00)	1/1 (100,00)	4/15 (26,67)	5/20 (25,00)
Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt bei kleineren Eingriffen, nach der Behandlung							
Exzellente oder gut	4/5 (80,00)	6/6 (100,00)	6/6 (100,00)	2/2 (100,00)	0/1 (0,00)	14/15 (93,33)	18/20 (90,00)
Exzellente	1/5 (20,00)	1/6 (16,67)	2/6 (33,33)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	3/15 (20,00)	4/20 (20,00)
Gut	3/5 (60,00)	5/6 (83,33)	4/6 (66,67)	2/2 (100,00)	0/1 (0,00)	11/15 (73,33)	14/20 (70,00)
Moderat	0/5 (0,00)	0/6 (0,00)	0/6 (0,00)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	0/15 (0,00)	0/20 (0,00)
Schlecht	0/5 (0,00)	0/6 (0,00)	0/6 (0,00)	0/2 (0,00)	0/1 (0,00)	0/15 (0,00)	0/20 (0,00)
Fehlend	1/5 (20,00)	0/6 (0,00)	0/6 (0,00)	0/2 (0,00)	1/1 (100,00)	1/15 (6,67)	2/20 (10,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)							

Insgesamt wurden 17 kleinere chirurgische Eingriffe bei 10 Patienten während des Teils A der Studie vorgenommen. 11 der Eingriffe waren Zahnextraktionen oder andere dentale Eingriffe. Die anderen 6 kleineren chirurgischen Eingriffe waren eine Vasektomie, eine Koloskopie, zwei Kataraktoperationen, eine Inzision und Drainage eines Abszesses und eine Frenulumexzision. Die präoperative Dosis von Damoctocog alfa pegol reichte von 1.000 bis 3.000 IU. Der maximale Blutverlust betrug 100 ml und trat bei der Drainage des Abszesses auf. Kein Patient bedurfte einer Bluttransfusion.

Eine adäquate Hämostase während des chirurgischen Eingriffs wurde in allen beurteilten Fällen als „gut“ oder „exzellente“ eingeschätzt.

Beurteilung durch den Patienten in Teil A der Hauptstudie

Bei jeder Blutung schätzten die Patienten den Erfolg der Blutungskontrolle im elektronischen Tagebuch ein.

Tabelle 4-89 gibt die Zusammenfassung dieser Patientenbeurteilung wieder. Die Bewertungen seitens der Patienten innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen in Teil A der Studie sowie in der Extensionsphase geben Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91 im Detail wieder.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patientenbewertung der Eignung zur Hämostase der Behandlung von Blutungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf N=20	Prophylaxe N=112	Gesamt N=132
Anzahl der Blutungen	386 (100,0%)	316 (100,0%)	702 (100,0%)
Exzellente oder Gut	252	256	508
Exzellente	81 (21,0%)	107 (33,9%)	188 (26,8%)
Gut	171 (44,3%)	149 (47,2%)	320 (45,6%)
Mäßig	115 (29,8%)	47 (14,9%)	162 (23,1%)
Schlecht	16 (4,1%)	7 (2,2%)	23 (3,3%)
Fehlend	3 (0,8%)	6 (1,9%)	9 (1,3%)

Quelle: Studie 13024 CSR, Teil A Tabelle 14.2.1/26 (3)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patientenbewertung des Ansprechens in Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Patientenbewertung des Ansprechens							
Exzellente oder gut	252/386 (65,28)	66/96 (68,75)	14/19 (73,68)	72/83 (86,75)	104/117 (88,89)	256/316 (81,01)	508/702 (72,36)
Exzellente	81/386 (20,98)	17/96 (17,71)	6/19 (31,58)	29/83 (34,94)	55/117 (47,01)	107/316 (33,86)	188/702 (26,78)
Gut	171/386 (44,30)	49/96 (51,04)	8/19 (42,11)	43/83 (51,81)	49/117 (41,88)	149/316 (47,15)	320/702 (45,58)
Moderat	115/386 (29,79)	24/96 (25,00)	5/19 (26,32)	7/83 (8,43)	11/117 (9,40)	47/316 (14,87)	162/702 (23,08)
Schlecht	16/386 (4,15)	2/96 (2,08)	0/19 (0,00)	4/83 (4,82)	1/117 (0,85)	7/316 (2,22)	23/702 (3,28)
Fehlend	3/386 (0,78)	4/96 (4,17)	0/19 (0,00)	0/83 (0,00)	1/117 (0,85)	6/316 (1,90)	9/702 (1,28)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Extensionsphase

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patientenbewertung des Ansprechens in Studie 13024 Teil A Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
		2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Patientenbewertung des Ansprechens							
Exzellente oder gut	362/514 (70,43)	69/93 (74,19)	164/192 (85,42)	36/38 (94,74)	97/105 (92,38)	366/428 (85,51)	728/942 (77,28)
Exzellente	143/514 (27,82)	26/93 (27,96)	88/192 (45,83)	23/38 (60,53)	28/105 (26,67)	165/428 (38,55)	308/942 (32,70)
Gut	219/514 (42,61)	43/93 (46,24)	76/192 (39,58)	13/38 (34,21)	69/105 (65,71)	201/428 (46,96)	420/942 (44,59)
Moderat	137/514 (26,65)	20/93 (21,51)	24/192 (12,50)	2/38 (5,26)	7/105 (6,67)	53/428 (12,38)	190/942 (20,17)
Schlecht	15/514 (2,92)	2/93 (2,15)	1/192 (0,52)	0/38 (0,00)	1/105 (0,95)	4/428 (0,93)	19/942 (2,02)
Fehlend	0/514 (0,00)	2/93 (2,15)	3/192 (1,56)	0/38 (0,00)	0/105 (0,00)	5/428 (1,17)	5/942 (0,53)

Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)

Insgesamt wurde die Hämostasekontrolle in der Hauptstudie in 72,4% der Ereignisse mit entweder „gut“ oder „exzellente“ bewertet (Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90), in der Extensionsphase in 77,3% der Ereignisse (Tabelle 4-91).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung der Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Damit ist dieser Endpunkt versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.9 Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	Der Blutverlust während größerer chirurgischer Eingriffe wurde gemessen (in ml) und auf Basis der ITT-Population deskriptiv ausgewertet (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne). Ferner wurde der Bedarf für zusätzliche hämostatische Medikationen einschließlich der von Blutprodukten während größerer chirurgischer Eingriffe erfasst. Entsprechend wurden Typ und Anzahl verabreichter Einheiten pro Bluttransfusion im CRF

Studie	Operationalisierung
	dokumentiert. Die Menge der verabreichten Blutprodukte wurde gemessen (in ml) und auf Basis der ITT-Population deskriptiv ausgewertet (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, 1. Quartil/3. Quartil).
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^b	nein ^a	ja ^a	ja ^a	ja ^a	nicht zutreffend ^b
a: ITT: Intention-to-treat; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 13024, die eine Einzeldosis Kogenate FS, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

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

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in die ITT-Population eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studie 13024 nicht ergebnisrelevant.

Die für den Endpunkt Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Blutverlust in Teil B der Studie 13024

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Blutverlust während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	N MW (SD) Median Min., Max.
Blutverlust während des Eingriffs (ml)	17 266,3 (351,97) 50,0 0,0; 1000,0
Blutverlust nach dem Eingriff (ml)	17 487,4 (818,42) 0,0 0,0; 2950,0
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)	

Extensionsphase

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Blutverlust während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B Extensionsphase (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	N MW (SD) Median Min., Max.
Blutverlust während des Eingriffs (ml)	3 151,7 (147,51) 150,0 5,0; 300,0
Blutverlust nach dem Eingriff (ml)	3 63,3 (109,70) 0,0 0,0; 190,0
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)	

Bluttransfusionen in Teil B der Studie 13024

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Bluttransfusionen (ml) während größerer Eingriffe, Studie 13024 Teil B (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Anzahl Bluttransfusionen	Anzahl größerer Eingriff	Anzahl Patienten	MW (SD)	Median	Min.; Max.	Q1; Q3
6	5	4	756,1 (147,37)	690,0	600; 1.000	690,6; 865,0
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (51)						

In Teil B der Studie 13024 erhielten 4 Patienten insgesamt sechs Bluttransfusion während 5 größerer chirurgischer Eingriffe (Tabelle 4-96). Alle Patienten hatten sich orthopädischen Eingriffen unterzogen, wobei ein übermäßiger Blutverlust nicht berichtet wurde (siehe Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95). Im Fall eines Patienten war eine Notfallbehandlung im Rahmen der Entfernung eines Hämatoms am linken Oberschenkel - zugezogen nach einer Synovektomie (Judet-Operation) - sowie die Entfernung von Weichteilgewebe am linken Knie/Oberschenkel erforderlich.

Weitere Informationen zu den Patienten mit Bluttransfusionen (Line listing Table 14.2.1/19; Quelle CSR Extensionsphase) finden sich entsprechend im Studienbericht zu Studie 13024 (6).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung des Blutverlustes sowie des Bedarfs an Blutprodukten während größerer chirurgischer Eingriffe erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.10 Brief Pain Inventory (BPI) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-97: Operationalisierung von *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Im Rahmen der Studie wurden patientenberichtete Daten bezüglich Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen und Behandlungszufriedenheit erhoben. Mit den patientenberichteten Daten sollte die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erfasst werden.</p> <p>Anhand des Fragebogens <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) konnten die Patienten den Schweregrad der Schmerzen sowie den Grad der Beeinträchtigung von Gefühlen und Funktionen durch die Schmerzen bewerten. Deshalb wird der BPI aus Sicht von Bayer als Morbiditätsendpunkt eingestuft.</p> <p>Der BPI-SF besteht aus 15 Items und wird durch den Patienten selbst ausgefüllt. Es handelt sich um eine klinisch valide, verlässliche und reaktionsfähige Maßeinheit, welche</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>zur Schmerzbewertung entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus vier Items zur Beurteilung der Schmerzstärke und sieben Schmerz-Interferenz-Items in den Stufen 0-10, wobei höhere Werte größere Schmerzen/Interferenz bedeuten. Es gibt je zwei zusätzliche Fragen zur Schmerzminderung durch eine Therapie (eingestuft in Prozent von 0-100 in Zehnerschritten) sowie zu Schmerz, der den alltäglichen Schmerz übersteigt (eingeschätzt mit ja oder nein).</p> <p>Der BPI-SF wird durch eine Mittelwertbildung des Schmerz-Schweregrad-Scores und des allgemeinen Schmerz-Interferenz-Scores ausgewertet.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der 10-minütige Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt.</p> <p><u>Auswertung:</u> Eine Berechnung der mittleren Änderung (Least Square (LS)-Mean und zugehöriger Standardfehler) gegenüber Baseline erfolgte mittels eines Kovarianz-analysenmodells (ANCOVA) mit Baseline als Kofaktor.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 13024, die eine Einzeldosis Kogenate FS, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

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

Die Anzahl an Studienteilnehmern, die nicht in die ITT eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, ist für die Studie 13024 nicht ergebnisrelevant.

Die für den Endpunkt *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt BPI-SF selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Teil A der Hauptstudie

Detaillierte Ergebnisse sind Tabelle 4-99 zu entnehmen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)
BPI: Schmerzen andere als diese jeden Tag - Baseline						
20 0,6 (0,49) -	13 0,5 (0,52) -	11 0,6 (0,50) -	42 0,6 (0,50) -	43 0,5 (0,51) -	109 0,5 (0,50) -	129 0,6 (0,50) -
BPI: Schmerzen andere als diese jeden Tag - Woche 10						

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
19 0,7 (0,48) -0,0 (0,11)	13 0,5 (0,52) 0,1 (0,12)	11 0,6 (0,50) -0,4 (0,15)	41 0,6 (0,50) -0,0 (0,07)	42 0,5 (0,51) -0,1 (0,07)	107 0,5 (0,50) -0,1 (0,04)	126 0,6 (0,50) -0,1 (0,04)
BPI: Schmerzen andere als diese jeden Tag - Woche 36						
20 0,6 (0,49) -0,1 (0,10)	13 0,5 (0,52) 0,1 (0,14)	10 0,6 (0,52) -0,2 (0,17)	39 0,5 (0,51) -0,1 (0,08)	42 0,5 (0,51) -0,0 (0,06)	104 0,5 (0,50) -0,1 (0,05)	124 0,5 (0,50) -0,1 (0,04)
BPI: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Baseline						
16 4,9 (1,88) -	11 2,3 (1,68) -	9 3,7 (1,80) -	36 2,4 (2,15) -	35 2,4 (2,21) -	91 2,5 (2,10) -	107 2,9 (2,24) -
BPI: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Woche 10						
15 5,1 (1,87) -0,5 (0,56)	11 2,3 (1,68) 0,2 (0,35)	9 3,7 (1,80) -1,8 (0,74)	31 2,4 (2,08) 0,5 (0,38)	31 2,4 (2,26) 0,3 (0,25)	82 2,5 (2,08) 0,1 (0,20)	97 2,9 (2,24) 0,0 (0,19)
BPI: Schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Woche 36						
15 4,9 (1,94) -1,6 (0,61)	10 2,5 (1,58) -0,7 (0,34)	9 3,7 (1,80) -0,8 (1,01)	27 2,1 (1,95) 0,6 (0,37)	31 2,4 (2,26) 0,3 (0,30)	77 2,4 (2,04) 0,2 (0,22)	92 2,8 (2,22) -0,1 (0,22)
BPI: Geringster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Baseline						
16 1,5 (1,51) -	11 0,7 (1,01) -	9 0,9 (1,17) -	36 1,0 (1,22) -	35 1,3 (1,43) -	91 1,1 (1,27) -	107 1,1 (1,31) -
BPI: Geringster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Woche 10						
15 1,6 (1,50) -0,1 (0,31)	11 0,7 (1,01) 0,4 (0,44)	9 0,9 (1,17) -0,3 (0,34)	31 1,1 (1,26) -0,4 (0,13)	31 1,2 (1,29) 0,1 (0,22)	82 1,1 (1,22) -0,1 (0,13)	97 1,1 (1,27) -0,1 (0,12)
BPI: Geringster Schmerz in den letzten 24 Stunden - Woche 36						
15 1,3 (1,22) -0,2 (0,26)	10 0,8 (1,03) -0,3 (0,25)	9 0,9 (1,17) 0,6 (0,50)	27 0,7 (1,06) 0,5 (0,26)	31 1,2 (1,33) 0,1 (0,20)	77 1,0 (1,19) 0,2 (0,15)	92 1,0 (1,19) 0,1 (0,13)
BPI: Schmerz im Mittel - Baseline						
16 4,2 (2,40) -	11 1,6 (1,21) -	9 2,3 (1,58) -	36 2,0 (1,73) -	35 2,5 (2,28) -	91 2,2 (1,90) -	107 2,5 (2,10) -
BPI: Schmerz im Mittel - Woche 10						
15 4,3 (2,41) -0,8 (0,34)	11 1,6 (1,21) 0,4 (0,29)	9 2,3 (1,58) -1,0 (0,52)	31 2,1 (1,77) -0,4 (0,21)	31 2,5 (2,28) 0,2 (0,32)	82 2,2 (1,89) -0,2 (0,16)	97 2,5 (2,11) -0,3 (0,16)
BPI: Schmerz im Mittel - Woche 36						
15 4,1 (2,43) -0,9 (0,44)	10 1,8 (1,14) -0,2 (0,26)	9 2,3 (1,58) -0,2 (0,61)	27 1,9 (1,68) 0,2 (0,32)	31 2,6 (2,31) -0,3 (0,30)	77 2,2 (1,90) -0,1 (0,18)	92 2,5 (2,10) -0,2 (0,17)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
BPI: Wie viel Schmerzen haben Sie jetzt? - Baseline						
16 1,9 (2,38) -	11 0,8 (0,98) -	9 1,8 (1,99) -	36 1,1 (1,59) -	35 1,4 (1,99) -	91 1,3 (1,74) -	107 1,4 (1,85) -
BPI: Wie viel Schmerzen haben Sie jetzt? - Woche 10						
15 1,9 (2,45) 0,3 (0,52)	11 0,8 (0,98) 0,4 (0,41)	9 1,8 (1,99) -1,2 (0,38)	31 1,2 (1,67) -0,1 (0,20)	31 1,3 (1,89) 0,4 (0,35)	82 1,3 (1,71) 0,0 (0,17)	97 1,4 (1,84) 0,1 (0,16)
BPI: Wie viel Schmerzen haben Sie jetzt? - Woche 36						
15 2,1 (2,40) -0,5 (0,45)	10 0,9 (0,99) -0,1 (0,23)	9 1,8 (1,99) -0,4 (0,51)	27 1,1 (1,36) 0,2 (0,27)	31 1,4 (1,91) -0,0 (0,31)	77 1,3 (1,63) -0,0 (0,17)	92 1,4 (1,79) -0,1 (0,16)
BPI: Erleichterung durch Behandlung oder Medikation - Baseline						
13 5,1 (3,43) -	9 2,4 (3,81) -	7 5,0 (3,87) -	31 4,8 (4,61) -	24 3,9 (3,83) -	71 4,2 (4,18) -	84 4,3 (4,07) -
BPI: Erleichterung durch Behandlung oder Medikation - Woche 10						
11 5,9 (3,02) 0,4 (0,70)	9 2,4 (3,81) 3,1 (1,21)	7 5,0 (3,87) -2,9 (1,23)	23 5,6 (4,43) -1,0 (0,75)	15 4,5 (3,93) 0,5 (0,94)	54 4,7 (4,16) -0,1 (0,50)	65 4,9 (4,00) -0,1 (0,43)
BPI: Erleichterung durch Behandlung oder Medikation - Woche 36						
10 5,0 (3,30) -0,2 (1,16)	8 2,8 (3,96) 0,4 (1,37)	6 5,8 (3,49) -2,2 (1,79)	19 4,8 (4,52) -1,8 (0,85)	19 4,3 (3,93) 0,4 (0,88)	52 4,4 (4,09) -0,7 (0,52)	62 4,5 (3,96) -0,6 (0,47)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Aktivität - Baseline						
16 3,6 (2,31) -	11 1,6 (1,86) -	9 2,0 (1,87) -	37 1,3 (1,96) -	30 2,6 (2,79) -	87 1,9 (2,30) -	103 2,1 (2,38) -
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Aktivität - Woche 10						
15 3,7 (2,34) -0,3 (0,67)	11 1,6 (1,86) 0,3 (0,61)	9 2,0 (1,87) -1,3 (0,45)	32 1,5 (2,05) 0,1 (0,25)	27 2,4 (2,80) 0,0 (0,32)	79 1,9 (2,29) -0,1 (0,18)	94 2,2 (2,39) -0,1 (0,18)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Aktivität - Woche 36						
15 3,6 (2,38) -1,3 (0,64)	10 1,8 (1,87) -0,5 (0,39)	9 2,0 (1,87) -0,8 (0,47)	30 1,1 (1,78) 0,1 (0,29)	27 2,6 (2,80) -0,4 (0,43)	76 1,8 (2,27) -0,3 (0,20)	91 2,1 (2,37) -0,4 (0,20)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Laune - Baseline						
16 2,8 (2,61) -	11 1,0 (1,48) -	9 2,2 (1,92) -	37 1,2 (2,22) -	30 2,1 (2,64) -	87 1,6 (2,29) -	103 1,8 (2,37) -
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Laune - Woche 10						
15 2,9 (2,70)	11 1,0 (1,48)	9 2,2 (1,92)	32 1,3 (2,35)	27 1,9 (2,53)	79 1,6 (2,27)	94 1,8 (2,37)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
-0,8 (0,45)	0,6 (0,54)	-1,4 (0,46)	0,1 (0,36)	-0,1 (0,36)	-0,1 (0,21)	-0,2 (0,19)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Laune - Woche 36						
15	10	9	30	26	75	90
2,7 (2,64)	1,1 (1,52)	2,2 (1,92)	0,9 (1,81)	2,2 (2,59)	1,5 (2,15)	1,7 (2,26)
-0,8 (0,53)	0,1 (0,43)	-0,8 (0,39)	0,2 (0,22)	-0,3 (0,30)	-0,1 (0,15)	-0,2 (0,17)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Fähigkeit zu gehen - Baseline						
16	11	9	37	30	87	103
4,5 (2,45)	2,3 (2,80)	2,2 (2,22)	1,7 (2,18)	3,1 (2,97)	2,3 (2,59)	2,7 (2,68)
-	-	-	-	-	-	-
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Fähigkeit zu gehen - Woche 10						
15	11	9	32	27	79	94
4,7 (2,44)	2,3 (2,80)	2,2 (2,22)	1,8 (2,24)	3,0 (2,88)	2,3 (2,55)	2,7 (2,66)
-0,4 (0,80)	0,6 (0,66)	-1,2 (0,49)	-0,2 (0,30)	-0,2 (0,35)	-0,2 (0,20)	-0,2 (0,21)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Fähigkeit zu gehen - Woche 36						
15	10	9	30	27	76	91
4,3 (2,44)	2,5 (2,84)	2,2 (2,22)	1,5 (1,72)	3,1 (2,97)	2,3 (2,50)	2,6 (2,59)
-2,2 (0,63)	-0,8 (0,45)	-0,2 (0,64)	0,3 (0,32)	-0,0 (0,40)	-0,0 (0,21)	-0,4 (0,21)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer normalen Arbeit - Baseline						
16	11	9	37	30	87	103
3,4 (2,56)	1,4 (2,16)	1,9 (1,96)	1,2 (1,76)	2,7 (2,83)	1,8 (2,31)	2,0 (2,42)
-	-	-	-	-	-	-
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer normalen Arbeit - Woche 10						
15	11	9	32	27	79	94
3,6 (2,56)	1,4 (2,16)	1,9 (1,96)	1,3 (1,82)	2,5 (2,71)	1,8 (2,24)	2,1 (2,38)
-0,2 (0,77)	0,4 (0,62)	-1,1 (0,46)	0,2 (0,33)	0,0 (0,31)	0,0 (0,20)	-0,0 (0,21)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer normalen Arbeit - Woche 36						
14	10	9	30	27	76	90
2,9 (2,30)	1,5 (2,22)	1,9 (1,96)	1,1 (1,52)	2,7 (2,70)	1,8 (2,22)	2,0 (2,25)
-0,6 (0,65)	-0,7 (0,40)	-0,1 (0,41)	0,3 (0,30)	-0,7 (0,41)	-0,2 (0,20)	-0,3 (0,20)
BPI: Schmerz interferierte mit Beziehungen zu anderen - Baseline						
16	11	9	36	30	86	102
1,6 (2,22)	1,0 (1,26)	1,4 (2,13)	0,5 (1,42)	1,1 (2,05)	0,9 (1,73)	1,0 (1,82)
-	-	-	-	-	-	-
BPI: Schmerz interferierte mit Beziehungen zu anderen - Woche 10						
15	11	9	31	27	78	93
1,7 (2,29)	1,0 (1,26)	1,4 (2,13)	0,6 (1,52)	1,2 (2,14)	1,0 (1,79)	1,1 (1,89)
-0,3 (0,62)	-0,4 (0,37)	-0,8 (0,45)	0,2 (0,29)	0,0 (0,28)	-0,1 (0,17)	-0,1 (0,18)
BPI: Schmerz interferierte mit Beziehungen zu anderen - Woche 36						
15	10	9	30	27	76	91
1,2 (1,47)	1,1 (1,29)	1,4 (2,13)	0,4 (1,45)	1,2 (2,14)	0,9 (1,80)	1,0 (1,75)
-0,6 (0,24)	-0,5 (0,39)	-0,3 (0,21)	0,1 (0,21)	-0,3 (0,23)	-0,2 (0,13)	-0,2 (0,12)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrem Schlaf - Baseline						
16	11	9	37	30	87	103

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
2,1 (2,55) -	0,6 (1,21) -	1,9 (2,32) -	0,8 (1,41) -	1,3 (2,07) -	1,1 (1,76) -	1,2 (1,93) -
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrem Schlaf - Woche 10						
15 2,3 (2,58) -0,5 (0,41)	11 0,6 (1,21) 0,2 (0,44)	9 1,9 (2,32) -0,8 (0,58)	32 0,9 (1,48) -0,1 (0,33)	27 1,3 (2,05) 0,1 (0,33)	79 1,1 (1,77) -0,1 (0,19)	94 1,3 (1,95) -0,1 (0,17)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrem Schlaf - Woche 36						
15 2,1 (2,63) -0,6 (0,44)	10 0,7 (1,25) 0,0 (0,16)	9 1,9 (2,32) 0,0 (0,37)	30 0,9 (1,48) 0,2 (0,33)	27 1,4 (2,15) -0,0 (0,22)	76 1,2 (1,84) 0,1 (0,16)	91 1,3 (2,00) -0,0 (0,17)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Lebensfreude - Baseline						
16 2,8 (2,37) -	11 1,2 (1,66) -	9 2,0 (2,00) -	37 1,3 (2,48) -	30 1,7 (2,07) -	87 1,5 (2,19) -	103 1,7 (2,26) -
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Lebensfreude - Woche 10						
15 2,7 (2,43) -0,3 (0,67)	11 1,2 (1,66) 0,3 (0,54)	9 2,0 (2,00) -1,4 (0,49)	32 1,5 (2,61) -0,1 (0,24)	27 1,7 (2,04) -0,2 (0,34)	79 1,6 (2,22) -0,2 (0,18)	94 1,7 (2,28) -0,2 (0,19)
BPI: Schmerz interferierte mit Ihrer Lebensfreude - Woche 36						
15 2,7 (2,38) -0,6 (0,66)	10 1,3 (1,70) -0,4 (0,45)	9 2,0 (2,00) -0,6 (0,26)	30 1,0 (2,06) 0,1 (0,37)	27 1,7 (2,04) 0,2 (0,52)	76 1,4 (1,99) -0,0 (0,25)	91 1,6 (2,10) -0,1 (0,23)
BPI Subskala: Schmerz-Interferenzen - Baseline						
16 3,0 (1,95) -	11 1,3 (1,57) -	9 2,0 (1,81) -	37 1,1 (1,62) -	30 2,1 (2,23) -	87 1,6 (1,89) -	103 1,8 (1,96) -
BPI Subskala: Schmerz-Interferenzen - Woche 10						
15 3,1 (1,99) -0,4 (0,50)	11 1,3 (1,57) 0,3 (0,47)	9 2,0 (1,81) -1,2 (0,44)	32 1,3 (1,69) 0,0 (0,22)	27 2,0 (2,23) -0,0 (0,26)	79 1,6 (1,89) -0,1 (0,15)	94 1,8 (1,97) -0,1 (0,15)
BPI Subskala: Schmerz-Interferenzen - Woche 36						
15 2,8 (1,89) -1,0 (0,43)	10 1,4 (1,59) -0,4 (0,33)	9 2,0 (1,81) -0,4 (0,23)	30 1,0 (1,40) 0,2 (0,22)	27 2,1 (2,23) -0,2 (0,28)	76 1,6 (1,84) -0,1 (0,14)	91 1,8 (1,90) -0,2 (0,15)
BPI Subskala: Schmerz-Schwere - Baseline						
16 3,1 (1,46) -	11 1,4 (1,05) -	9 2,2 (1,46) -	36 1,6 (1,40) -	35 1,9 (1,59) -	91 1,7 (1,44) -	107 2,0 (1,52) -
BPI Subskala: Schmerz-Schwere - Woche 10						
15 3,2 (1,48) -0,3 (0,35)	11 1,4 (1,05) 0,3 (0,32)	9 2,2 (1,46) -1,1 (0,46)	31 1,7 (1,44) -0,1 (0,18)	31 1,8 (1,50) 0,3 (0,24)	82 1,8 (1,41) -0,0 (0,14)	97 2,0 (1,51) -0,1 (0,13)
BPI Subskala: Schmerz-Schwere - Woche 36						

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
15 3,1 (1,50) -0,8 (0,40)	10 1,5 (1,00) -0,3 (0,25)	9 2,2 (1,46) -0,2 (0,58)	27 1,4 (1,25) 0,3 (0,29)	31 1,9 (1,53) 0,0 (0,21)	77 1,7 (1,36) 0,1 (0,15)	92 1,9 (1,47) -0,1 (0,14)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Zu jedem Erhebungszeitpunkt hatten die Patienten in der „bei Bedarf“-Gruppe eine höhere Schmerzintensität und Schmerz-Interferenz-Werte als die Patienten in den Prophylaxegruppen.

Im Verlauf der Studie (Woche 0-36) gab es einen Trend zur Abnahme der Schmerz-Interferenz-Level in allen Behandlungsgruppen; diese überschritten jedoch nicht die klinische Relevanzschwelle (*Minimal Important Difference, MID*) von mindestens 2 Punkten.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Befragung der Patienten zum Schweregrad der Schmerzen sowie den Grad der Beeinträchtigung von Gefühlen und Funktionen durch die Schmerzen erfolgt im Arzt-Patientengespräch in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt *Brief Pain Inventory* (BPI) ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der oben genannten mit Schmerzen assoziierten Fragen. Der Endpunkt BPI ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.11 Pharmakokinetische Variablen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Pharmakokinetischen Variablen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Plasmaproben zur Analyse von Damoctocog alfa pegol Talspiegeln und Faktor VIII-Wiederfindungsrate (<i>Recovery</i>) wurden von allen Patienten im Teil A der Studie genommen. Zudem erfolgte die Analyse weiterer pharmakokinetischer Parameter in einer Subgruppe von Patienten der Prophylaxe-Gruppe. Die Plasmakonzentrationen wurden mit einem validierten Gerinnungs-Assay auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) („Einstufen-Assay“) und einem validierten enzymatischen Faktor VIII-Aktivitätsassay („chromogener Assay“) bestimmt. Die Faktor VIII-Aktivität wird in I.E./dl angegeben. Die AUC_{0-t} errechnet sich basierend auf der gemessenen Faktor VIII-Aktivität und wird in I.E.*h/dl angegeben.</p> <p><u>Erhebung:</u> <i>Inkrementelle Wiederfindungsrate</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Bei Patienten der „bei Bedarf“-Gruppe wurden die Proben jeweils vor Beginn der Injektion und 15 Minuten nach der Injektion (60 I.E./kg) zu Studienbeginn (Woche 0, Visite 2) und in Woche 36 (Visite 8) genommen. Die Messungen sollten nur erfolgen, wenn der Patient nicht aktiv blutete und mindestens 72 Stunden nach Verabreichung der vorherigen Injektion vergangen waren. Die Wiederfindungsraten konnten auf die nächste Ampullengröße gerundet werden. Die exakt verabreichten Mengen mussten im CRF dokumentiert werden.</p> <p>Bei Patienten der Prophylaxe-Gruppe wurden die Proben für die inkrementelle Wiederfindungsrate an den vorgesehenen Tagen für die prophylaktische Injektion genommen. Dies sollte mindestens 72 Stunden nach der letzten Injektion erfolgen (Studienbeginn [1. Dosis], Woche 6 [Visite 3], Woche 10 [Visite 4], Woche 20 [Visite 6], Woche 36 [letzte Dosis in der Hauptstudie]). Die Messungen sollten nur erfolgen, wenn der Patient nicht aktiv blutete.</p> <p>Die Bestimmung der Wiederfindungsraten sollte anhand der zugeteilten Dosis durchgeführt werden und auf die nächste Ampullengröße gerundet werden. Ausnahmen bildeten die Termine für die pharmakokinetische Probenentnahme (bei ausgewählten Patienten) zu Studienbeginn und zur letzten Visite bei denen die exakte Dosis von 60 I.E./kg verabreicht werden sollte.</p> <p><i>Weitere pharmakokinetische Parameter (Prophylaxe-Gruppe)</i></p> <p>In einer Subgruppe von mindestens 12 Patienten der Prophylaxe-Gruppe wurden zusätzliche pharmakokinetische (PK)-Parameter im Anschluss an die erste Dosis der Studienmedikation sowie nach mindestens 3 bis 6 Monaten Behandlung erhoben. Die PK-Bewertung war zu Behandlungsbeginn (Woche 0, Visite 2) und am Ende der Hauptstudie (Woche 36, Visite 8) geplant.</p> <p>Seit der letzten Dosis der bisherigen Medikation des Patienten musste vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eine Auswaschphase von mindestens 96 Stunden stattgefunden haben. War bei einem Patienten eine höhere Behandlungsfrequenz erforderlich, so war eine Auswaschphase von mindestens 72 Stunden akzeptabel. Der Patient sollte keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven Blutungsepisode aufweisen. Die zweite PK-Bewertung erfolgte im Anschluss an die geplante Verabreichung der Studienmedikation in Woche 36. In diesem Zusammenhang war eine Auswaschphase von mindestens 96 Stunden seit der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. War die Behandlung einer Blutung erforderlich, so wurde die PK-Bewertung verschoben, bis keine weiteren Anzeichen oder Symptome einer aktiven Blutungsepisode vorlagen.</p> <p>Die PK-Parameter umfassten die maximale Konzentration (C_{max}), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), die Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i> [AUC]), die durchschnittliche Verweildauer nach der intravenösen Injektion (MRT_{iv}) sowie die Ausscheidung (<i>Clearance</i> [CL]). Die Probenentnahme erfolgte vor der Injektion sowie 15 Minuten danach und anschließend 1/2, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach der Injektion.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Ergebnisse der PK-Parameter werden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben und ohne Korrektur zur Baseline dargestellt (PK-Population). Die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität werden als mittlere Faktor VIII-Aktivität von Damoctocog alfa pegol zu den angegebenen Zeitpunkten dargestellt (ITT-Population).</p>
13401	<p>Für Kogenate® FS (Octocog alfa) wurde ein komplettes PK-Profil und für Damoctocog alfa pegol wurden 2 komplette PK-Profile (nach der ersten und nach der letzten Dosis) erstellt. Ferner wurden 2 PK-Proben für Damoctocog alfa pegol in Woche 4 der Studie genommen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p><i>Pharmakokinetische Probenentnahmen</i></p> <p>Die Probenentnahme unter Damoctocog alfa pegol-Behandlung erfolgte nach der ersten Dosis (Woche 0) und nach der letzten Dosis (Woche 8) zu folgenden Zeitpunkten: Vor der Injektion sowie nach der Injektion nach 15 Minuten, ½, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72, 96-144 und 168 Stunden.</p> <p>Die PK-Parameter umfassten die maximale Konzentration (C_{max}), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), die Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i> [AUC]), die durchschnittliche Verweildauer nach der intravenösen Injektion (MRT_{iv}) sowie die Ausscheidung (<i>Clearance</i> [CL]).</p> <p>Zusätzlich wurde nach der 8. Dosis in der Niedrigdosis-Kohorte oder nach der 5. Dosis in der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Hochdosis-Kohorte (Woche 4) vor der Injektion und 0,5 Stunden nach der Injektion das PK-Profil bestimmt.</p> <p>Das PK-Profil von Kogenate® FS (Octocog alfa) wurde vor Beginn der Dosisgabe sowie 15 Minuten, ½, 1, 3, 6, 8, 24, 48 Stunden nach der Gabe von Kogenate® FS bestimmt.</p> <p><i>Faktor VIII-Wiederfindungsrate (Recovery)</i></p> <p>Die Faktor VIII-Wiederfindungsrate (<i>Recovery</i>) wurden zu den Visiten 5, 12 und 13 (mittels „Einstufen-Assay“ und „chromogener Assay“) gemessen.</p> <p>Wiederfindungsrate = (30 Minuten post-FVIII-Injektion – prä-FVIII-Injektion) * Gewicht/I.E.</p> <p>War der prä-FVIII-Injektionswert unterhalb der unteren Nachweisgrenze (<i>Lower Limit Of Quantification</i> [LLOQ]), so wurde ½ LLOQ für die Berechnung der Wiederfindungsrate herangezogen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Ergebnisse der PK-Parameter werden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (PK-Population). Die mittleren Faktor VIII-Recovery-Werte werden je Visite und als Gesamtmittel anhand der <i>Safety</i>-Population dargestellt.</p>

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetische Variablen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^b	nein ^a	ja ^a	ja ^a	ja ^a	nicht zutreffend ^b
13401	nicht zutreffend ^c	nein ^a	ja ^a	ja ^a	ja ^a	nicht zutreffend ^c

a: 13024: ITT-Population, 13401: *Safety*-Population; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie; c: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13401 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht-randomisierte Studie.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt Pharmakokinetische Variablen erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Faktor VIII-Aktivität basiert in der Studie 13024 auf der ITT-Population und in der Studie 13401 auf der Safety-Population. Die Auswertung der PK-Parameter basiert in beiden Studien auf der PK-Population.

Die Patienten der Studie 13024 benötigten eine ausreichende Anzahl an analysierbaren PK-Proben, um ein PK-Profil für die Evaluation zu erstellen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Phase der Probenentnahme mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt wurden, um eine Blutung zu stillen. Eine erneute Teilnahme war nur dann möglich, wenn nach der Verabreichung des Präparates zur Blutungsstillung eine anschließende Auswaschphase von mindestens 96 Stunden folgte, die Erhebung der PK-Daten neu gestartet und erfolgreich beendet wurde. Außerdem wurden Patienten mit größeren Protokollabweichungen von der PK-Population ausgeschlossen. Es wurde angenommen, dass die PK-Daten dieser Patienten die Pharmakokinetik der Studienmedikation, wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung, beeinträchtigen würden.

In der Studie 13401 war die PK-Population definiert als alle mit der Studienmedikation behandelten Patienten mit auswertbaren PK-Daten.

Die für den Endpunkt Pharmakokinetische Variablen berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Die für diesen Endpunkt zusätzlich berücksichtigte Studie 13401 ist eine nicht randomisierte, offen geführte Phase I-Studie im Parallelgruppendesign mit ebenfalls Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation.

Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt Pharmakokinetische Variablen selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Faktor VIII-Wiederfindungsraten (Faktor VIII-Aktivität)

Studie 13024

Die zusammenfassenden Daten zur Faktor VIII-Wiederfindungsrate (*Recovery*) pro Visite in Teil A der Studie sind in Tabelle 4-102 bis Tabelle 4-104 dargestellt.

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

Tabelle 4-102: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode chromogener Assay – weitere Untersuchungen

Name der Visite			Bei Bedarf (N=20)	Prophylaxe (N=112)	Gesamt (N=132)
Gesamte Studiendauer	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	20	111	131
		Arithm. Mittel	2,671	2,675	2,674
		Arithm. SD	0,544	0,546	0,544
		Arithm. CV	20,375	20,424	20,339
		Geom. Mittel	2,620	2,619	2,619
		Geom. SD	1,223	1,234	1,231
		Geom. CV (%)	20,366	21,241	21,031
		Min.	1,87	1,32	1,32
		Q1	2,285	2,336	2,333
		Median	2,601	2,623	2,623
		Q3	3,081	3,007	3,018
		Max.	3,85	4,48	4,48
		Visite 2	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	20
Arithm. Mittel	2,589			2,636	2,628
Arithm. SD	0,652			0,700	0,690
Arithm. CV	25,183			26,564	26,267
Geom. Mittel	2,505			2,544	2,538
Geom. SD	1,310			1,319	1,316
Geom. CV (%)	27,515			28,204	27,987
Min.	1,54			0,65	0,65

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

Name der Visite		Bei Bedarf (N=20)	Prophylaxe (N=112)	Gesamt (N=132)
	Q1	2,023	2,268	2,257
	Median	2,693	2,623	2,637
	Q3	3,098	2,978	2,982
	Max.	3,69	6,28	6,28
ENDE DER BEHANDLUNG	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	16	107
		Arithm. Mittel	2,777	2,741
		Arithm. SD	0,624	0,679
		Arithm. CV	22,464	24,784
		Geom. Mittel	2,714	2,601
		Geom. SD	1,244	1,531
		Geom. CV (%)	22,135	44,623
		Min.	1,88	0,07
		Q1	2,305	2,351
		Median	2,682	2,746
		Q3	3,145	3,148
		Max.	4,00	4,42

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 14.2.1/36 (3)

Tabelle 4-103: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Behandlungsgruppe, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode Einstufen-Assay – weitere Untersuchungen

Name der Visite			Bei Bedarf (N=20)	Prophylaxe (N=112)	Gesamt (N=132)
Gesamte Studiendauer	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	20	112	132
		Arithm. Mittel	2,978	2,924	2,933
		Arithm. SD	0,715	0,774	0,763
		Arithm. CV	24,002	26,463	26,013
		Geom. Mittel	2,900	2,816	2,828
		Geom. SD	1,266	1,330	1,320
		Geom. CV (%)	23,934	29,097	28,302
		Min.	1,68	1,23	1,23
		Q1	2,493	2,404	2,427
		Median	2,803	2,830	2,830
		Q3	3,444	3,516	3,516
		Max.	4,90	4,78	4,90
		Visite 2	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	20
Arithm. Mittel	2,826			2,814	2,816
Arithm. SD	0,853			0,876	0,869
Arithm. CV	30,169			31,119	30,858
Geom. Mittel	2,708			2,629	2,641
Geom. SD	1,352			1,534	1,507
Geom. CV (%)	30,896			44,841	42,820

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

Name der Visite			Bei Bedarf (N=20)	Prophylaxe (N=112)	Gesamt (N=132)
		Min.	1,49	0,26	0,26
		Q1	2,231	2,350	2,287
		Median	2,642	2,755	2,714
		Q3	3,577	3,456	3,462
		Max.	4,90	5,29	5,29
ENDE DER BEHANDLUNG	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	16	107	123
		Arithm. Mittel	3,037	3,082	3,076
		Arithm. SD	0,687	0,926	0,896
		Arithm. CV	22,626	30,041	29,132
		Geom. Mittel	2,966	2,944	2,947
		Geom. SD	1,251	1,364	1,350
		Geom. CV (%)	22,698	31,800	30,667
		Min.	1,86	0,96	0,96
		Q1	2,573	2,447	2,464
		Median	2,889	2,898	2,898
		Q3	3,500	3,675	3,650
		Max.	4,34	5,41	5,41

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 14.2.1/36 (3)

Tabelle 4-104: Überblick der Daten zur Faktor VIII-Recovery nach Studienzeitpunkt pro Prophylaxearm, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Methode chromogener Assay – weitere Untersuchungen

Visite			2x/Woche beendet (N=2)	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=112)
Gesamte Studiendauer	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	2	13	11	43	43	112
		Arithm. Mittel	2,052	2,621	2,688	2,639	2,769	2,681
		Arithm. SD	0,178	0,928	0,502	0,540	0,563	0,598
		Arithm. CV	8,654	35,402	18,679	20,443	20,353	22,303
		Geom. Mittel	2,048	2,512	2,646	2,589	2,711	2,621
		Geom. SD	1,091	1,326	1,206	1,216	1,236	1,237
		Geom. CV (%)	8,681	28,823	18,932	19,734	21,463	21,498
		Min.	1,93	1,72	1,96	1,83	1,32	1,32
		Q1	1,926	2,253	2,211	2,169	2,419	2,254
		Median	2,052	2,373	2,691	2,524	2,768	2,630
		Q3	2,177	2,630	3,039	2,910	3,093	2,986
		Max.	2,18	5,43	3,62	3,93	4,69	5,43
Visite 2	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	2	10	9	43	41	105
		Arithm. Mittel	2,068	2,287	2,776	2,576	2,780	2,636
		Arithm. SD	0,201	0,680	0,630	0,584	0,810	0,700
		Arithm. CV	9,737	29,741	22,706	22,661	29,136	26,564
		Geom. Mittel	2,064	2,138	2,714	2,510	2,682	2,544

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

Visite		2x/Woche beendet (N=2)	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=112)
	Geom. SD	1,102	1,563	1,254	1,265	1,307	1,319
	Geom. CV (%)	9,776	47,017	22,923	23,854	27,269	28,204
	Min.	1,93	0,65	1,79	1,36	1,33	0,65
	Q1	1,926	1,987	2,422	2,236	2,411	2,268
	Median	2,068	2,472	2,858	2,610	2,712	2,623
	Q3	2,211	2,672	2,991	2,931	3,006	2,978
	Max.	2,21	3,02	4,07	4,00	6,28	6,28
Visite 3	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)						
	# der Patienten	1	12	11	43	42	109
	Arithm. Mittel	2,143	2,456	2,764	2,623	2,811	2,687
	Arithm. SD	.	0,922	0,594	0,583	0,796	0,714
	Arithm. CV	.	37,547	21,506	22,226	28,330	26,556
	Geom. Mittel	2,143	2,329	2,708	2,566	2,712	2,603
	Geom. SD	.	1,388	1,235	1,231	1,313	1,284
	Geom. CV (%)	.	33,689	21,357	20,995	27,726	25,414
	Min.	2,14	1,48	2,00	1,84	1,13	1,13
	Q1	2,143	1,959	2,233	2,155	2,349	2,233
	Median	2,143	2,278	2,748	2,473	2,775	2,539
	Q3	2,143	2,730	3,105	2,989	3,144	2,995
	Max.	2,14	4,96	3,89	3,98	6,22	6,22

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

Visite			2x/Woche beendet (N=2)	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=112)
Visite 4	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	0	13	10	43	43	109
		Arithm. Mittel	.	3,357	2,831	2,660	2,663	2,760
		Arithm. SD	.	3,575	0,687	0,660	1,087	1,463
		Arithm. CV	.	106,480	24,265	24,802	40,808	52,986
		Geom. Mittel	.	2,706	2,757	2,583	2,286	2,490
		Geom. SD	.	1,716	1,275	1,278	2,438	1,845
		Geom. CV (%)	.	58,190	24,694	24,935	110,147	67,453
		Min.	.	1,92	1,96	1,29	0,01	0,01
		Q1	.	2,091	2,181	2,199	2,164	2,180
		Median	.	2,289	2,862	2,520	2,742	2,577
		Q3	.	2,575	3,258	2,892	3,049	3,023
Max.	.	15,19	4,09	4,34	8,07	15,19		
Visite 6	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	0	13	10	40	43	106
		Arithm. Mittel	.	2,513	2,750	2,530	2,746	2,636
		Arithm. SD	.	0,532	0,628	0,719	0,692	0,680
		Arithm. CV	.	21,160	22,823	28,427	25,203	25,786
		Geom. Mittel	.	2,461	2,681	2,280	2,625	2,474
		Geom. SD	.	1,237	1,273	2,012	1,411	1,639
		Geom. CV (%)	.	21,531	24,486	79,413	35,493	52,550
		Min.	.	1,66	1,81	0,04	0,60	0,04

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

Visite			2x/Woche beendet (N=2)	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung (N=13)	2x/Woche geeignet für Randomisierung (N=11)	alle 5 Tage (N=43)	alle 7 Tage (N=43)	Gesamt (N=112)
		Q1	.	2,216	2,287	2,227	2,375	2,283
		Median	.	2,475	2,883	2,439	2,766	2,557
		Q3	.	2,709	3,221	2,717	3,065	2,970
		Max.	.	3,57	3,70	3,94	4,06	4,06
ENDE DER BEHANDLUNG	Faktor VIII-Recoverywert (kg/dl)	# der Patienten	0	13	11	42	41	107
		Arithm. Mittel	.	2,499	2,379	2,791	2,864	2,741
		Arithm. SD	.	0,601	0,939	0,581	0,690	0,679
		Arithm. CV	.	24,048	39,478	20,803	24,079	24,784
		Geom. Mittel	.	2,438	1,838	2,732	2,771	2,601
		Geom. SD	.	1,257	3,015	1,233	1,314	1,531
		Geom. CV (%)	.	23,184	154,279	21,216	27,854	44,623
		Min.	.	1,89	0,07	1,61	0,98	0,07
		Q1	.	1,980	2,143	2,431	2,492	2,351
		Median	.	2,480	2,817	2,683	2,876	2,746
		Q3	.	2,858	3,080	3,197	3,283	3,148
		Max.	.	3,77	3,20	4,24	4,42	4,42

Quelle: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabelle 14.2.1/37 (3)

Der durchschnittliche Gesamt-Recoverywert betrug 2,674 kg/dl (Spanne 1,32-4,48) ermittelt mittels des chromogenen Assays und 2,933 kg/dl (Spanne 1,23-4,90) mit Hilfe des Einstufen-Assays. Die durchschnittliche Gesamt-Recovery in der Prophylaxegruppe inklusive der Daten der Visiten 2, 3, 4, 6 und Ende der Behandlung betrug 2,681 kg/dl (Spanne 1,32-5,43) mittels des chromogenen Assays und 2,922 kg/dl (Spanne 1,38-5,65) mit Hilfe des Einstufen-Assays.

Insgesamt waren die Faktor VIII-Recoverywerte über alle Visiten und Behandlungsgruppen hinweg ähnlich, unabhängig vom verwendeten Assay.

Studie 13401

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Faktor VIII-Recovery *in vivo* zu unterschiedlichen Visiten, Studie 13401 (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Kohorte	Visite 5 (N=7) MW (Spanne)	Visite 12 (N=7) MW (Spanne)	Visite 13 (N=7) MW (Spanne)	Gesamtes Mittel (N=42) MW (Spanne)
Chromogener Assay				
Niedrigdosis-Kohorte	2,13 (1,36 – 2,71)	2,63 (1,94 – 3,44)	2,77 (2,27 – 3,18)	2,65 (1,36 – 4,35)
Hochdosis-Kohorte	2,61 (2,04 – 3,94)	2,81 (1,72 – 4,35)	2,97 (2,30 – 4,02)	
Einstufen-Assay				
Niedrigdosis-Kohorte	2,21 (1,13 – 2,89)	3,26 (2,48 – 5,15)	3,08 (2,24 – 3,82)	3,20 (1,13 – 5,96)
Hochdosis-Kohorte	3,70 (2,55 – 5,96)	3,60 (2,36 – 5,33)	3,38 (2,33 – 4,50)	

Quelle: Studie 13401 CSR, Tabelle 14.2 / 3 (9)

Die durchschnittlichen Gesamt-FVIII-Recoverywerte betragen 2,65 (chromogener Assay) und 3,20 (Einstufen-Assay).

Pharmakokinetische Parameter

Studie 13024

Die Tabelle 4-106 beschreibt die PK-Parameter nach einmaliger und multipler Dosierung mit Damoctocog alfa pegol gemessen mittels eines chromogenen Assays. Die Einmaldosisdaten für Patienten, die auch multiple Dosierungen erhielten, sind ebenfalls als gepaarte Daten dargestellt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für PK-Parameter nach einer Einzel- und Mehrfachdosis (60 IU/kg) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13024 Teil A (PK-Studienpopulation); Methode chromogener Assay

PK-Auswertung	Erste Dosierung (N=22)	Erste Dosierung gepaart (N=15)	Letzte Dosierung gepaart (N=15)
C_{max} (IU/dl)			
Geom. Mittel (%CV)	162,8 (14,74)	163,4 (14,41)	177,1 (20,98)
Arithm. Mittel±SD	164,5±23,8	164,9±23,3	181,0±41,6
Min.-Max.	119,8-199,6	119,8-199,6	135,0-282,4
C_{max,norm} (kg/dl)			
Geom. Mittel (%CV)	2,74 (14,66)	2,75 (15,15)	2,94 (20,98)
Arithm. Mittel±SD	2,77±0,40	2,77±0,41	3,01±0,68
Min.-Max.	1,967-3,366	1,967-3,366	2,166-4,604
AUC (h*IU/dl)			
Geom. Mittel (%CV)	3.708 (33,77)	3.898 (34,65)	4.131 (28,80)
Arithm. Mittel±SD	3.902±1.279,3	4.107±1.359,3	4.292±1.263,2
Min.-Max.	2.058-6.543	2.244-6.543	2.868-6.610
AUC_{norm} (h*kg/dl)			
Geom. Mittel (%CV)	62,5 (33,71)	65,5 (35,08)	68,7 (30,03)
Arithm. Mittel ±SD	65,7±21,44	69,1±22,9	71,6±22,1
Min.-Max.	35,31-109,77	37,39-109,77	46,76-112,38
t_{1/2} (h)			
Geom. Mittel (%CV)	17,1 (27,05)	17,7 (27,81)	19,6 (38,48)
Arithm. Mittel±SD	17,6±4,26	18,2±4,37	20,7±6,83
Min.-Max.	9,436-24,324	9,436-24,324	8,568-30,367
MRT_{iv} (h)			
Geom. Mittel (%CV)	24,4 (27,50)	25,4 (27,24)	27,2 (37,56)
Arithm. Mittel±SD	25,2±6,19	26,2±6,21	28,8±9,39
Min.-Max.	13,6 – 35,6	13,6 – 35,6	12,1 – 42,1
CL (dl/h/kg)			
Geom. Mittel (%CV)	0,016 (33,71)	0,015 (35,08)	0,015 (30,03)
Arithm. Mittel±SD	0,017±0,0055	0,016±0,0056	0,015±0,0042
Min.-Max.	0,0091-0,0283	0,0091-0,0267	0,0089-0,0214
V_{ss} (dl/kg)			
Geom. Mittel (%CV)	0,39 (16,26)	0,39 (16,53)	0,40 (17,91)
Arithm. Mittel±SD	0,40±0,063	0,39±0,066	0,40±0,070
Min.-Max.	0,2814-0,5455	0,2853-0,5455	0,2597-0,5353
Quelle: Studie 13024 CSR Teil A, Tabelle 11-2 (3)			

Die AUC und C_{\max} betragen basierend auf dem chromogenen Assay 3.898 h*IU/dl und 163,4 IU/dl nach der ersten Dosierung (gepaart) beziehungsweise 4.131 h*IU/dl und 177,1 IU/dl nach der letzten Dosierung (gepaart) (siehe Tabelle 4-106). Die Halbwertszeit betrug im Mittel 17,7 h nach der ersten Dosierung (gepaart) und 19,6 h nach der letzten Dosierung (gepaart) bei den Patienten, die teilnahmen, als die Proben mit dem chromogenen Assay gemessen wurden.

Studie 13401

Die Tabelle 4-107 beschreibt die geometrischen pharmakokinetischen Parameter (mittels chromogenem Assay) nach einmaliger und multipler Dosierung der Patienten mit Damoctocog alfa pegol.

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

Tabelle 4-107: Geometrisches Mittel (Spanne) pharmakokinetischer Parameter nach einer Einzel- und Mehrfachdosis mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie 13401 (PK-Studienpopulation); Methode chromogener Assay

Dosierungsschema	Dosis (IU/kg)	t _{1/2} (h)	C _{max} (IU/dl)	C _{max, norm} (kg/dl)	AUC (h*IU/dl)	AUC _{norm} (h*kg/dl)	CL (dl/h/kg)	V _{ss} (dl/kg)
Niedrigdosis-Kohorte								
rFVIII-FS* (N=7) Einzelndosis	25	12,9 (8,4-18,7)	69,6 (40,8-91,3)	2,8 (1,6-3,7)	1.109 (580-2.136)	44,3 (23,2-85,4)	0,023 (0,012-0,043)	0,42 (0,31-0,66)
Damoctocog alfa pegol (N=7) Einzelndosis	25	18,2 (13,7-28,1)	63,7 (53,2-80,3)	2,48 (2,10-3,21)	1.577 (1.285-2.825)	61,3 (51,1-113,0)	0,016 (0,009-0,020)	0,43 (0,35-0,50)
Damoctocog alfa pegol (N=7) Mehrfachdosis 2x wöchentlich	25	18,6 (12,1-30,0)	79,8 (62,0-92,9)	3,19 (2,48-3,72)	2.036 (1.452-3.314)	81,4 (57,8-132,5)	0,012 (0,008-0,017)	0,33 (0,30-0,40)
Hochdosis-Kohorte								
rFVIII-FS (N=7) Einzelndosis	50	13,0 (10,2-15,9)	228,6 (171-376)	4,6 (3,4-7,5)	2.502 (1.736-4.891)	50,0 (34,7-97,8)	0,020 (0,010-0,029)	0,36 (0,23-0,51)
Damoctocog alfa pegol (N=7) Einzelndosis	60	18,5 (15,1-23,4)	172,0 (125-245)	2,87 (2,09-4,09)	4.329 (3.087-8.578)	72,1 (51,4-143,0)	0,014 (0,007-0,019)	0,38 (0,25-0,45)
Nach 9 Dosen Mehrfachdosis 1x wöchentlich (N=7)	60	19,5 (15,0-25,6)	184,7 (139-243)	3,07 (2,32-4,05)	4.723 (3.306-7.589)	78,5 (55,2-126,5)	0,013 (0,008-0,018)	0,34 (0,26-0,41)

*N=6, außer für C_{max} und C_{max, norm}, welche auf n=7 Patienten basieren.

Quellen: Studie 13401 CSR, Tabelle 9-4 sowie Tabelle 14.4/2 und 14.4/3 (9)

Daten, die aus der Stichprobenanalyse unter Verwendung des chromogenen Assays abgeleitet wurden, zeigten eine Halbwertszeit von ~19 Stunden basierend auf Einzel- und Mehrfachdosendaten beider Kohorten. Die Halbwertszeit war konsistent über beide Dosen nach Einzel- und Mehrfachdosen basierend auf den chromogenen Assaywerten.

Basierend auf chromogenen Assaywerten stiegen die mittlere AUC- und C_{\max} -Werte um ungefähr 30% bei einer Mehrfachdosis von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol 2x/Woche im Vergleich zu einer Einfachgabe von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol. Der Anstieg der AUC- und C_{\max} -Werte nach einer Mehrfachdosis von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol 1x wöchentlich im Vergleich zu einer Einfachgabe von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol betrug ~7-9%.

Im direkten Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten Kogenate®-Bayer (Octocog alfa 25 IU/kg Einzeldosis) zeigte Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) verabreicht als Einzeldosis eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42% basierend auf den chromogenen Assaywerten in Studie 13401. Die Daten der Einstufen- und chromogenen Assays ergaben, dass die Halbwertszeit $t_{1/2}$ nach Verabreichung von Damoctocog alfa pegol für beide Kohorten (Hochdosis- und Niedrigdosis-Kohorte) höher war als die für Kogenate®-Bayer (Kogenate FS). Die mittleren Verhältniswerte über die Kohorten und Assaytypen deuten darauf hin, dass der mittlere Anstieg der Halbwertszeit 32% bis 48% für Damoctocog alfa pegol im Vergleich zu Kogenate FS beträgt.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung einiger PK-Parameter, insbesondere der FVIII-Konzentrationen und der Talspiegel, erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Pharmakokinetische Variablen ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.12 Health Utility Index Mark 2 (HUI2) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-108: Operationalisierung von *Health Utility Index Mark 2* (HUI2) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Im Rahmen der Studie wurden patientenberichtete Daten zu Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen und Behandlungszufriedenheit erhoben. Mit den patientenberichteten Daten sollte die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erfasst werden.</p> <p>Beim <i>Health Utility Index Mark 2</i> (HUI2) handelt es sich um ein generisch multi-attributives, präferenzbasiertes System zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Gesundheitsstatus und zur Erstellung von Nutzen-Scores. Der HUI2 besteht aus zwei Komponenten: einem 7-Attribute umfassenden Gesundheitsstatus-Klassifikationssystem und einer Scoring-Formel.</p> <p>Die Attribute umfassen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Wahrnehmung, • Beweglichkeit, • Gefühl, • Kognition, • Selbstversorgung, • Schmerz und • Zeugungsfähigkeit. <p>Jedes Attribut besteht aus mehreren Funktionsebenen (1-5 Levels), wobei ein Level von 1 keine Schwierigkeiten und der höchste Level eine niedrige Lebensqualität anzeigt. Eine Kombination der Ebenen über die Attribute hinweg legt den Gesundheitszustand fest. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 1; wobei 1 perfekte Gesundheit und 0 Tod bedeutet. Der HUI2 bietet einen kompakten aber verständlichen Rahmen, um den Gesundheitsstatus im Zuge einer ökonomischen Bewertung zu beschreiben.</p> <p>Er beinhaltet 15 <i>Multiple Choice</i> HUI-Fragen. Das Ausfüllen dauert ungefähr 5 bis 10 Minuten. Die Scoring-Algorithmen legen fest wie die Ebenen für jedes Attribut aus den Antworten abgeleitet werden. Die abgeleiteten Ebenen werden mit Nutzenfunktionen kombiniert, um Nutzensauswertungen einzelner Eigenschaften und eine <i>health-related quality-of-life</i> (HRQoL)-Auswertung zu berechnen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt (Teil A der Studie).</p> <p><u>Auswertung:</u> Eine Berechnung der mittleren Änderung (Least Square (LS)-Mean und zugehöriger Standardfehler) gegenüber Baseline erfolgte mittels eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) mit Baseline als Kofaktor.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Health Utility Index Mark 2* (HUI2) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Health Utility Index Mark 2* (HUI2) erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 13024, die eine Einzeldosis Kogenate FS, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

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

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in die ITT-Population eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, ist für die Studie 13024 nicht ergebnisrelevant.

Die für den Endpunkt *Health Utility Index Mark 2* (HUI2) berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt HUI2 selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Teil A der Hauptstudie

Detaillierte Ergebnisse sind Tabelle 4-110 zu entnehmen.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für *Health Utility Index Mark 2* (HUI2), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N	N	N	N	N	N	N
BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
HUI Score: Wahrnehmungen - Baseline						

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)						
20 0,9 (0,11) -	13 0,9 (0,07) -	11 0,9 (0,07) -	43 0,9 (0,10) -	43 0,9 (0,08) -	110 0,9 (0,08) -	130 0,9 (0,09) -
HUI Score: Wahrnehmungen - Woche 10						
20 0,9 (0,11) -0,0 (0,04)	12 0,9 (0,07) 0,0 (NA)	11 0,9 (0,07) 0,0 (NA)	43 0,9 (0,10) -0,0 (0,01)	43 0,9 (0,08) 0,0 (0,01)	109 0,9 (0,08) 0,0 (0,01)	129 0,9 (0,09) -0,0 (0,01)
HUI Score: Wahrnehmungen - Woche 36						
20 0,9 (0,11) -0,0 (0,03)	13 0,9 (0,07) 0,0 (NA)	11 0,9 (0,07) 0,0 (NA)	42 0,9 (0,10) 0,0 (0,01)	42 0,9 (0,08) 0,0 (0,01)	108 0,9 (0,08) 0,0 (0,00)	128 0,9 (0,09) -0,0 (0,01)
HUI Score: Beweglichkeit - Baseline						
20 0,9 (0,11) -	13 1,0 (0,04) -	11 0,9 (0,20) -	43 1,0 (0,10) -	43 0,9 (0,13) -	110 0,9 (0,12) -	130 0,9 (0,12) -
HUI Score: Beweglichkeit - Woche 10						
20 0,9 (0,11) 0,0 (0,00)	12 1,0 (0,04) -0,0 (0,01)	11 0,9 (0,20) -0,1 (0,05)	43 1,0 (0,10) -0,0 (0,01)	43 0,9 (0,13) 0,0 (0,01)	109 0,9 (0,12) -0,0 (0,01)	129 0,9 (0,12) 0,0 (0,01)
HUI Score: Beweglichkeit - Woche 36						
20 0,9 (0,11) -0,0 (0,02)	13 1,0 (0,04) -0,0 (0,01)	11 0,9 (0,20) -0,0 (0,01)	42 1,0 (0,10) 0,0 (0,01)	42 0,9 (0,12) -0,0 (0,02)	108 0,9 (0,12) -0,0 (0,01)	128 0,9 (0,12) -0,0 (0,01)
HUI Score: Gefühl - Baseline						
20 0,9 (0,15) -	13 0,9 (0,07) -	11 1,0 (0,07) -	43 0,9 (0,09) -	43 1,0 (0,08) -	110 1,0 (0,08) -	130 1,0 (0,09) -
HUI Score: Gefühl - Woche 10						
20 0,9 (0,15) -0,0 (0,01)	12 0,9 (0,07) 0,0 (0,02)	11 1,0 (0,07) 0,0 (0,02)	43 0,9 (0,09) 0,0 (0,01)	43 1,0 (0,08) -0,0 (0,01)	109 1,0 (0,08) 0,0 (0,01)	129 0,9 (0,09) -0,0 (0,01)
HUI Score: Gefühl - Woche 36						
20 0,9 (0,15) -0,0 (0,02)	13 0,9 (0,07) 0,0 (0,02)	11 1,0 (0,07) -0,0 (0,01)	42 0,9 (0,09) 0,0 (0,01)	42 1,0 (0,08) -0,0 (0,01)	108 1,0 (0,08) 0,0 (0,01)	128 1,0 (0,09) -0,0 (0,01)
HUI Score: Kognition - Baseline						
20 1,0 (0,06) -	13 0,9 (0,07) -	11 1,0 (0,06) -	43 0,9 (0,07) -	43 1,0 (0,07) -	110 1,0 (0,07) -	130 1,0 (0,07) -
HUI Score: Kognition - Woche 10						
20 1,0 (0,06) -0,0 (0,01)	12 0,9 (0,07) 0,0 (0,02)	11 1,0 (0,06) 0,0 (0,00)	43 0,9 (0,07) 0,0 (0,01)	43 1,0 (0,07) 0,0 (0,01)	109 1,0 (0,07) 0,0 (0,00)	129 1,0 (0,07) 0,0 (0,00)
HUI Score: Kognition - Woche 36						
20	13	11	42	42	108	128

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)
1,0 (0,06) -0,0 (0,01)	0,9 (0,07) 0,0 (0,02)	1,0 (0,06) 0,0 (0,00)	0,9 (0,07) 0,0 (0,01)	1,0 (0,08) 0,0 (0,01)	1,0 (0,07) 0,0 (0,00)	1,0 (0,07) 0,0 (0,00)
HUI Score: Selbstversorgung - Baseline						
20 1,0 (0,07) -	13 1,0 (0,06) -	11 1,0 (0,00) -	43 1,0 (0,03) -	43 1,0 (0,03) -	110 1,0 (0,03) -	130 1,0 (0,04) -
HUI Score: Selbstversorgung - Woche 10						
20 1,0 (0,07) 0,0 (0,01)	12 1,0 (0,06) 0,0 (0,01)	11 1,0 (0,00) -0,0 (0,01)	43 1,0 (0,03) 0,0 (0,00)	43 1,0 (0,03) 0,0 (0,00)	109 1,0 (0,03) 0,0 (0,00)	129 1,0 (0,04) 0,0 (0,00)
HUI Score: Selbstversorgung - Woche 36						
20 1,0 (0,07) -0,0 (0,02)	13 1,0 (0,06) 0,0 (NA)	11 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	42 1,0 (0,02) 0,0 (0,00)	42 1,0 (0,03) -0,0 (0,01)	108 1,0 (0,03) -0,0 (0,00)	128 1,0 (0,04) -0,0 (0,00)
HUI Score: Schmerz - Baseline						
20 0,9 (0,09) -	13 0,9 (0,06) -	11 1,0 (0,03) -	43 0,9 (0,13) -	43 0,9 (0,14) -	110 0,9 (0,12) -	130 0,9 (0,12) -
HUI Score: Schmerz - Woche 10						
20 0,9 (0,09) 0,0 (0,02)	12 0,9 (0,07) -0,0 (0,02)	11 1,0 (0,03) -0,0 (0,02)	43 0,9 (0,13) 0,0 (0,01)	43 0,9 (0,14) -0,0 (0,02)	109 0,9 (0,12) -0,0 (0,01)	129 0,9 (0,12) -0,0 (0,01)
HUI Score: Schmerz - Woche 36						
20 0,9 (0,09) 0,0 (0,02)	13 0,9 (0,06) 0,0 (0,02)	11 1,0 (0,03) -0,0 (0,03)	42 0,9 (0,10) -0,0 (0,03)	42 0,9 (0,13) 0,0 (0,01)	108 0,9 (0,11) -0,0 (0,01)	128 0,9 (0,11) -0,0 (0,01)
HUI Score: Zeugungsfähigkeit - Baseline						
20 1,0 (0,00) -	13 1,0 (0,00) -	11 1,0 (0,00) -	43 1,0 (0,00) -	43 1,0 (0,00) -	110 1,0 (0,00) -	130 1,0 (0,00) -
HUI Score: Zeugungsfähigkeit - Woche 10						
20 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	12 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	11 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	43 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	43 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	109 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	129 1,0 (0,00) 0,0 (NA)
HUI Score: Zeugungsfähigkeit - Woche 36						
20 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	13 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	11 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	42 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	42 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	108 1,0 (0,00) 0,0 (NA)	128 1,0 (0,00) 0,0 (NA)
HUI Score: Gesamt - Baseline						
20 0,8 (0,12) -	13 0,9 (0,09) -	11 0,9 (0,09) -	43 0,9 (0,13) -	43 0,9 (0,13) -	110 0,9 (0,12) -	130 0,9 (0,12) -
HUI Score: Gesamt - Woche 10						
20 0,8 (0,12)	12 0,9 (0,08)	11 0,9 (0,09)	43 0,9 (0,13)	43 0,9 (0,13)	109 0,9 (0,12)	129 0,9 (0,12)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
-0,0 (0,02)	0,0 (0,01)	-0,0 (0,03)	0,0 (0,01)	0,0 (0,01)	0,0 (0,01)	0,0 (0,01)
HUI Score: Gesamt - Woche 36						
20 0,8 (0,12) -0,0 (0,02)	13 0,9 (0,09) 0,0 (0,02)	11 0,9 (0,09) -0,0 (0,01)	42 0,9 (0,12) -0,0 (0,02)	42 0,9 (0,12) 0,0 (0,02)	108 0,9 (0,12) 0,0 (0,01)	128 0,9 (0,12) 0,0 (0,01)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Im Verlauf der Studie (Woche 0–36) wurden keine Änderungen in den Behandlungsmarmen registriert, welche die Schwelle eines klinisch-bedeutsamen Unterschieds von 0,03 des HUI2-Scores überschritten. Die Scorewerte waren in den Prophylaxegruppen geringgradig höher als in der „bei Bedarf“-Gruppe: Die mittlere Änderung von Baseline zu Woche 36 betrug -0,02 für die „bei Bedarf“-Gruppe und 0,00 für die Prophylaxegruppen insgesamt. Die Patientenbeurteilung des Gesundheitsstatus blieb in den Prophylaxegruppen mit weniger häufigen Injektionen hoch.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Befragung der Patienten zu Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen und Behandlungszufriedenheit erfolgt im Arzt-Patientengespräch in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt *Health Utility Index Mark 2* (HUI2) ist zudem ein validiertes Instrument zur Erhebung der oben genannten mit Hämophilie assoziierten Fragen. Der Endpunkt HUI2 ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.13 *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A)* und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)* – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-111: Operationalisierung von *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A)* und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	Im Rahmen der Studie wurden patientenberichtete Daten bezüglich Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen und Behandlungszufriedenheit erhoben. Mit den patientenberichteten Daten sollte die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erfasst werden. <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A)</i>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Haemo-QoL-A-Fragebogen für Erwachsene ab 18 Jahren besteht aus 41 Items aufgeteilt auf 6 Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen und Behandlungs-Besorgnis) sowie 4 unabhängigen Items. Außerdem gibt es zwei Items zum Gesamtscore (Gesamtscore und transformierter Gesamtscore). Der Score reicht von 0-100, wobei 100 die höchste Lebensqualität bedeutet.</p> <p>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)</p> <p>Der Haemo-QoL-Fragebogen für Kinder im Alter von 8-16 Jahren besteht aus 35 Items aufgeteilt auf 9 Subskalen (körperliche Gesundheit, Wohlbefinden/Gefühle, Selbsteinschätzung, Familie, Freunde, Anderes, Sport, Bewältigung und Behandlung). Die Subskalen werden von 1 bis 5 bewertet, wobei höhere Werte eine niedrigere Lebensqualität anzeigen. Außerdem gibt es zwei Items zum Gesamtscore (Gesamtscore und transformierter Gesamtscore). Der Score reicht von 0-100, wobei 100 eine geringe Lebensqualität bedeutet.</p> <p>Die Auswertung der Fragebögen erfolgte durch das Fachpersonal (Prüfarzt). Dabei wurden die Antworten einem numerischen Äquivalenten (1-5) zugeordnet. Anschließend wurden die jeweiligen Dimensionen zu <i>Subscores</i> und alle Dimensionen zu einem Gesamtscore (<i>Total Score</i>) zusammengefasst.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die 15-minütigen Fragebögen sollten durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Die Fragebögen wurden zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt (Teil A der Studie).</p> <p><u>Auswertung:</u> Eine Berechnung der mittleren Änderung (Least Square (LS)-Mean und zugehöriger Standardfehler) gegenüber Baseline erfolgte mittels eines Kovarianz-analysemodells (ANCOVA) mit Baseline als Kofaktor.</p>
13401	Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL) erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 13024, die eine Einzeldosis Kogenate FS, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

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

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in das *Full Analysis Set* (FAS) eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, ist für die Studie 13024 nicht ergebnisrelevant.

Die für den Endpunkt *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL) berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt Haemo-QoL-A und Haemo-QoLselbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Teil A der Hauptstudie

Die Instrumente Haemo-QoL-A bzw. Haemo-QoL sind Hämophilie-spezifische Fragebögen, die zur Einschätzung der gesamten Auswirkung einer Behandlung mit Damoctocog alfa pegol auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie eingesetzt wurden. Das Ausfüllen dieser Fragebögen war für die Untersuchung zu Studienbeginn (Baseline), für Woche 10 und Woche 36 vorgesehen. Detaillierte Ergebnisse für Erwachsene (Haemo-QoL-A) sind Tabelle 4-113, für Patienten <18 Jahre (Haemo-QoL) Tabelle 4-114 zu entnehmen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Haemo-QoL-A (Erwachsene), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA) – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
Haemo-QoL-A: Körperliche Funktionsfähigkeit – Baseline						
20 51,4 (24,51) -	11 63,0 (14,95) -	10 64,7 (17,70) -	37 66,1 (19,56) -	40 63,7 (18,08) -	98 64,6 (18,08) -	118 62,4 (19,83) -
Haemo-QoL-A: Körperliche Funktionsfähigkeit - Woche 10						
20 51,4 (24,51) 0,6 (2,88)	10 61,1 (14,26) 4,0 (1,55)	10 64,7 (17,70) 4,9 (4,39)	37 66,1 (19,56) 2,3 (1,38)	40 63,7 (18,08) 3,2 (1,97)	97 64,4 (18,09) 3,1 (1,06)	117 62,2 (19,83) 2,7 (1,02)
Haemo-QoL-A: Körperliche Funktionsfähigkeit - Woche 36						
20 51,4 (24,51) 1,9 (3,54)	11 63,0 (14,95) 0,6 (4,01)	10 64,7 (17,70) 5,8 (2,97)	36 66,8 (19,33) 3,1 (1,59)	40 63,7 (18,08) 4,8 (2,01)	97 64,9 (18,00) 3,8 (1,14)	117 62,6 (19,80) 3,5 (1,13)
Haemo-QoL-A: Rollenfunktionsfähigkeit – Baseline						
20 71,6 (21,68) -	11 76,7 (13,77) -	10 78,4 (16,52) -	37 82,3 (13,56) -	39 77,6 (17,56) -	97 79,4 (15,55) -	117 78,0 (16,90) -
Haemo-QoL-A: Rollenfunktionsfähigkeit - Woche 10						
20 71,6 (21,68) 2,3 (1,89)	10 76,9 (14,50) 1,3 (1,71)	10 78,4 (16,52) 4,4 (1,86)	37 82,3 (13,56) 0,7 (1,15)	39 77,6 (17,56) 5,3 (1,83)	96 79,4 (15,62) 3,0 (0,91)	116 78,1 (16,97) 2,9 (0,83)
Haemo-QoL-A: Rollenfunktionsfähigkeit - Woche 36						
20 71,6 (21,68) -0,1 (2,49)	11 76,7 (13,77) 3,3 (3,26)	10 78,4 (16,52) 6,0 (2,40)	36 82,6 (13,61) 0,8 (1,10)	39 77,6 (17,56) 5,1 (1,68)	96 79,5 (15,61) 3,4 (0,91)	116 78,1 (16,96) 2,8 (0,90)
Haemo-QoL-A: Sorgen – Baseline						
19 72,6 (29,91) -	11 74,2 (20,27) -	10 76,0 (17,38) -	37 76,1 (22,89) -	39 75,2 (24,83) -	97 75,5 (22,63) -	116 75,0 (23,85) -
Haemo-QoL-A: Sorgen - Woche 10						
18 71,8 (30,54) 1,7 (2,42)	10 72,4 (20,44) 1,6 (6,13)	10 76,0 (17,38) 4,8 (2,26)	37 76,1 (22,89) 4,2 (2,23)	38 74,7 (25,01) 4,9 (1,78)	95 75,2 (22,74) 4,3 (1,30)	113 74,6 (24,02) 3,9 (1,16)
Haemo-QoL-A: Sorgen - Woche 36						
19 72,6 (29,91) -0,6 (3,43)	11 74,2 (20,27) 1,1 (5,37)	10 76,0 (17,38) 6,4 (2,38)	36 76,7 (22,96) 0,1 (2,42)	39 75,2 (24,83) 6,6 (2,06)	96 75,7 (22,66) 3,5 (1,40)	115 75,2 (23,88) 2,8 (1,30)
Haemo-QoL-A: Konsequenzen von Blutungen – Baseline						
19 65,6 (27,40) -	11 79,0 (14,70) -	10 75,7 (15,37) -	37 76,7 (20,33) -	39 75,5 (23,16) -	97 76,3 (20,33) -	116 74,6 (21,87) -
Haemo-QoL-A: Konsequenzen von Blutungen - Woche 10						
19	10	10	37	39	96	115

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)
65,6 (27,40) -1,9 (4,56)	78,0 (15,12) -2,6 (1,77)	75,7 (15,37) 4,6 (2,01)	76,7 (20,33) 0,0 (1,50)	75,5 (23,16) 2,4 (1,95)	76,2 (20,40) 1,2 (1,03)	74,5 (21,93) 0,7 (1,15)
Haemo-QoL-A: Konsequenzen von Blutungen - Woche 36						
19 65,6 (27,40) 2,1 (3,13)	11 79,0 (14,70) -4,2 (1,34)	10 75,7 (15,37) 8,3 (3,17)	36 78,1 (18,68) -1,6 (1,60)	39 75,5 (23,16) 4,7 (1,61)	96 76,9 (19,76) 1,7 (1,04)	115 75,0 (21,48) 1,8 (1,00)
Haemo-QoL-A: Emotionale Auswirkungen – Baseline						
19 65,1 (26,88) -	11 65,8 (26,46) -	10 77,0 (20,09) -	37 73,8 (23,26) -	39 78,5 (18,76) -	97 75,1 (21,65) -	116 73,4 (22,76) -
Haemo-QoL-A: Emotionale Auswirkungen - Woche 10						
19 65,1 (26,88) 2,3 (3,59)	10 63,3 (26,57) 3,0 (2,17)	10 77,0 (20,09) 2,0 (2,26)	37 73,8 (23,26) -0,2 (1,62)	38 78,1 (18,85) 0,8 (2,61)	95 74,7 (21,74) 0,8 (1,24)	114 73,1 (22,83) 1,0 (1,18)
Haemo-QoL-A: Emotionale Auswirkungen - Woche 36						
19 65,1 (26,88) -4,6 (3,05)	11 65,8 (26,46) 6,7 (2,52)	10 77,0 (20,09) -2,0 (2,47)	36 74,5 (23,12) 2,6 (1,45)	39 78,5 (18,76) -1,4 (3,53)	96 75,4 (21,56) 1,0 (1,58)	115 73,7 (22,72) 0,1 (1,43)
Haemo-QoL-A: Behandlungs-Besorgnis – Baseline						
20 67,3 (25,31) -	11 66,1 (21,18) -	10 72,7 (22,76) -	37 76,4 (26,18) -	40 77,0 (21,88) -	98 75,1 (23,52) -	118 73,8 (23,90) -
Haemo-QoL-A: Behandlungs-Besorgnis - Woche 10						
20 67,3 (25,31) -2,0 (4,52)	10 66,7 (22,22) 2,0 (6,38)	10 72,7 (22,76) 9,3 (4,41)	37 76,4 (26,18) -3,6 (2,79)	40 77,0 (21,88) 4,5 (1,57)	97 75,3 (23,59) 1,6 (1,53)	117 73,9 (23,97) 1,0 (1,48)
Haemo-QoL-A: Behandlungs-Besorgnis - Woche 36						
20 67,3 (25,31) -1,0 (3,37)	11 66,1 (21,18) 4,2 (6,30)	10 72,7 (22,76) 8,7 (5,83)	36 78,3 (23,71) -1,7 (2,54)	40 77,0 (21,88) 3,3 (2,15)	97 75,8 (22,57) 2,1 (1,63)	117 74,4 (23,17) 1,6 (1,48)
Haemo-QoL-A: Gesamtscore – Baseline						
19 19,5 (6,42) -	11 21,2 (4,49) -	10 22,2 (4,30) -	37 22,6 (4,81) -	39 22,3 (4,80) -	97 22,3 (4,67) -	116 21,8 (5,07) -
Haemo-QoL-A: Gesamtscore - Woche 10						
18 19,6 (6,60) 0,2 (0,62)	10 20,9 (4,61) 0,5 (0,39)	10 22,2 (4,30) 1,5 (0,60)	37 22,6 (4,81) 0,2 (0,29)	38 22,1 (4,77) 1,1 (0,35)	95 22,2 (4,67) 0,7 (0,20)	113 21,8 (5,08) 0,6 (0,19)
Haemo-QoL-A: Gesamtscore - Woche 36						
19 19,5 (6,42) -0,0 (0,63)	11 21,2 (4,49) 0,6 (0,91)	10 22,2 (4,30) 1,7 (0,59)	36 22,9 (4,55) 0,2 (0,28)	39 22,3 (4,80) 1,2 (0,43)	96 22,4 (4,58) 0,8 (0,24)	115 21,9 (5,01) 0,6 (0,23)
Haemo-QoL-A: Transformierter Gesamtscore – Baseline						
19 65,1 (21,39)	11 70,8 (14,97)	10 74,1 (14,34)	37 75,2 (16,04)	39 74,3 (16,00)	97 74,2 (15,56)	116 72,8 (16,89)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
-	-	-	-	-	-	-
Haemo-QoL-A: Transformierter Gesamtscore - Woche 10						
18 65,3 (21,99) 0,8 (2,07)	10 69,7 (15,36) 1,6 (1,30)	10 74,1 (14,34) 5,0 (2,00)	37 75,2 (16,04) 0,6 (0,98)	38 73,8 (15,88) 3,7 (1,18)	95 74,0 (15,58) 2,4 (0,66)	113 72,6 (16,94) 2,1 (0,65)
Haemo-QoL-A: Transformierter Gesamtscore - Woche 36						
19 65,1 (21,39) -0,1 (2,11)	11 70,8 (14,97) 2,0 (3,03)	10 74,1 (14,34) 5,5 (1,96)	36 76,2 (15,17) 0,6 (0,94)	39 74,3 (16,00) 4,0 (1,44)	96 74,6 (15,26) 2,6 (0,79)	115 73,0 (16,70) 2,2 (0,75)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Haemo-QoL (Patienten <18 Jahre), Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
Haemo-QoL: Körperliche Gesundheit – Baseline				
2 1,8 (0,71) -	1 2,0 (NA) -	6 1,3 (0,13) -	3 1,5 (0,25) -	12 1,5 (0,34) -
Haemo-QoL: Körperliche Gesundheit - Woche 10				
2 1,8 (0,71) 0,0 (NA)	1 2,0 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,3 (0,13) 0,2 (0,09)	3 1,5 (0,25) 0,0 (0,18)	12 1,5 (0,34) 0,1 (0,06)
Haemo-QoL: Körperliche Gesundheit - Woche 36				
2 1,8 (0,71) 0,2 (0,00)	1 2,0 (NA) 0,0 (NA)	6 1,3 (0,13) 0,2 (0,14)	3 1,5 (0,25) 0,1 (0,06)	12 1,5 (0,34) 0,1 (0,07)
Haemo-QoL: Wohlbefinden/Gefühle – Baseline				
2 1,8 (1,77) -	1 2,0 (NA) -	6 1,4 (0,65) -	3 1,0 (0,50) -	12 1,4 (0,79) -
Haemo-QoL: Wohlbefinden/Gefühle - Woche 10				
2 1,8 (1,77) -0,8 (0,00)	1 2,0 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,4 (0,65) 0,1 (0,14)	3 1,0 (0,50) 0,0 (NA)	12 1,4 (0,79) -0,0 (0,13)
Haemo-QoL: Wohlbefinden/Gefühle - Woche 36				
2 1,8 (1,77)	1 2,0 (NA)	6 1,4 (0,65)	3 1,0 (0,50)	12 1,4 (0,79)

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

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
-0,4 (0,00)	0,2 (0,00)	-0,2 (0,18)	0,7 (0,06)	0,0 (0,14)
Haemo-QoL: Selbsteinschätzung – Baseline				
2 1,4 (0,18) -	1 1,2 (NA) -	6 1,5 (0,25) -	3 1,2 (0,00) -	12 1,4 (0,20) -
Haemo-QoL: Selbsteinschätzung - Woche 10				
2 1,4 (0,18) -0,1 (0,00)	1 1,2 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,5 (0,25) 0,0 (0,04)	3 1,2 (0,00) 0,0 (NA)	12 1,4 (0,20) 0,0 (0,04)
Haemo-QoL: Selbsteinschätzung - Woche 36				
2 1,4 (0,18) -0,2 (0,00)	1 1,2 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,5 (0,25) 0,1 (0,06)	3 1,2 (0,00) 0,1 (0,08)	12 1,4 (0,20) 0,0 (0,06)
Haemo-QoL: Familie – Baseline				
2 1,0 (1,41) -	1 1,8 (NA) -	6 0,5 (0,42) -	3 0,6 (0,52) -	12 0,7 (0,67) -
Haemo-QoL: Familie - Woche 10				
2 1,0 (1,41) -0,2 (0,00)	1 1,8 (NA) 0,0 (NA)	6 0,5 (0,42) 0,1 (0,17)	3 0,6 (0,52) -0,0 (0,28)	12 0,7 (0,67) 0,0 (0,11)
Haemo-QoL: Familie - Woche 36				
2 1,0 (1,41) 0,1 (0,00)	1 1,8 (NA) -0,2 (0,00)	6 0,5 (0,42) 0,2 (0,21)	3 0,6 (0,52) 0,4 (0,14)	12 0,7 (0,67) 0,2 (0,11)
Haemo-QoL: Freunde – Baseline				
2 2,7 (2,36) -	1 2,0 (NA) -	6 2,2 (1,24) -	3 1,8 (0,38) -	12 2,1 (1,15) -
Haemo-QoL: Freunde - Woche 10				
2 2,7 (2,36) -1,2 (0,00)	1 2,0 (NA) 0,7 (0,00)	6 2,2 (1,24) 0,4 (0,16)	3 1,8 (0,38) 0,0 (0,68)	12 2,1 (1,15) 0,1 (0,25)
Haemo-QoL: Freunde - Woche 36				
2 2,7 (2,36) -0,7 (0,00)	1 2,0 (NA) 1,3 (0,00)	6 2,2 (1,24) -0,1 (0,29)	3 1,8 (0,38) 0,3 (0,27)	12 2,1 (1,15) 0,0 (0,22)
Haemo-QoL: Anderes – Baseline				
2 0,2 (0,00) -	1 0,8 (NA) -	6 0,4 (0,49) -	3 0,1 (0,14) -	12 0,3 (0,39) -
Haemo-QoL: Anderes - Woche 10				
2 0,2 (0,00) -0,1 (0,13)	1 0,8 (NA) 0,5 (0,00)	6 0,4 (0,49) -0,2 (0,09)	3 0,1 (0,14) 0,2 (0,41)	12 0,3 (0,39) -0,0 (0,12)
Haemo-QoL: Anderes - Woche 36				
2	1	6	3	12

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)				
0,2 (0,00) -0,2 (0,00)	0,8 (NA) 0,8 (0,00)	0,4 (0,49) 0,0 (0,10)	0,1 (0,14) 0,0 (0,10)	0,3 (0,39) 0,0 (0,09)
Haemo-QoL: Sport – Baseline				
2 1,1 (1,24) -	1 2,5 (NA) -	6 1,1 (0,94) -	3 1,6 (1,70) -	12 1,3 (1,12) -
Haemo-QoL: Sport - Woche 10				
2 1,1 (1,24) -0,2 (0,00)	1 2,5 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,1 (0,94) 0,2 (0,23)	3 1,6 (1,70) -0,1 (0,58)	12 1,3 (1,12) 0,1 (0,22)
Haemo-QoL: Sport - Woche 36				
2 1,1 (1,24) -0,2 (0,00)	1 2,5 (NA) -0,2 (0,00)	6 1,1 (0,94) -0,1 (0,21)	3 1,6 (1,70) 0,8 (0,58)	12 1,3 (1,12) 0,1 (0,20)
Haemo-QoL: Bewältigung – Baseline				
2 1,6 (0,53) -	1 1,0 (NA) -	6 1,6 (0,82) -	3 1,3 (0,38) -	12 1,5 (0,63) -
Haemo-QoL: Bewältigung - Woche 10				
2 1,6 (0,53) -0,1 (0,00)	1 1,0 (NA) 0,8 (0,00)	6 1,6 (0,82) 0,2 (0,08)	3 1,3 (0,38) -0,3 (0,00)	12 1,5 (0,63) 0,1 (0,15)
Haemo-QoL: Bewältigung - Woche 36				
2 1,6 (0,53) -0,1 (0,00)	1 1,0 (NA) 1,0 (0,00)	6 1,6 (0,82) 0,1 (0,23)	3 1,3 (0,38) 1,0 (0,62)	12 1,5 (0,63) 0,3 (0,31)
Haemo-QoL: Behandlung – Baseline				
2 0,6 (0,18) -	1 1,5 (NA) -	6 1,2 (0,89) -	3 1,2 (0,80) -	12 1,1 (0,74) -
Haemo-QoL: Behandlung - Woche 10				
2 0,6 (0,18) 0,0 (NA)	1 1,5 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,2 (0,89) -0,1 (0,10)	3 1,2 (0,80) -0,5 (0,26)	12 1,1 (0,74) -0,1 (0,10)
Haemo-QoL: Behandlung - Woche 36				
2 0,6 (0,18) -0,4 (0,00)	1 1,5 (NA) 0,2 (0,00)	6 1,2 (0,89) -0,1 (0,09)	3 1,2 (0,80) -0,3 (0,04)	12 1,1 (0,74) -0,2 (0,10)
Haemo-QoL: Gesamtscore – Baseline				
2 12,2 (6,95) -	1 14,8 (NA) -	6 11,2 (4,17) -	3 10,3 (2,67) -	12 11,4 (3,89) -
Haemo-QoL: Gesamtscore - Woche 10				
2 12,2 (6,95) -2,8 (0,00)	1 14,8 (NA) 3,2 (0,00)	6 11,2 (4,17) 1,0 (0,55)	3 10,3 (2,67) -0,7 (1,55)	12 11,4 (3,89) 0,1 (0,79)
Haemo-QoL: Gesamtscore - Woche 36				

2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
2 12,2 (6,95) -1,9 (0,00)	1 14,8 (NA) 3,3 (0,00)	6 11,2 (4,17) 0,1 (0,94)	3 10,3 (2,67) 3,0 (2,90)	12 11,4 (3,89) 0,7 (0,86)
Haemo-QoL: Transformierter Gesamtscore – Baseline				
2 27,0 (15,45) -	1 32,8 (NA) -	6 24,9 (9,27) -	3 22,8 (5,93) -	12 25,4 (8,63) -
Haemo-QoL: Transformierter Gesamtscore - Woche 10				
2 27,0 (15,45) -6,2 (0,00)	1 32,8 (NA) 7,0 (0,00)	6 24,9 (9,27) 2,2 (1,23)	3 22,8 (5,93) -1,5 (3,44)	12 25,4 (8,63) 0,3 (1,77)
Haemo-QoL: Transformierter Gesamtscore - Woche 36				
2 27,0 (15,45) -4,3 (0,00)	1 32,8 (NA) 7,4 (0,00)	6 24,9 (9,27) 0,1 (2,09)	3 22,8 (5,93) 6,7 (6,44)	12 25,4 (8,63) 1,6 (1,91)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)				

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zeigte in den eingesetzten Instrumenten Haemo-QoL-A und Haemo-QoL zur Erfassung derselben einen positiven Trend zur Verbesserung vom Ausgangswert in fast allen erfassten Domänen. Insgesamt sind die Scores bei Erwachsenen Patienten auf dem Haemo-QoL-A hoch und fallen zugunsten der Prophylaxe-Behandlung aus.

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die beiden Fragebögen Haemo-QoL-A für Erwachsene ab 18 Jahren und der Haemo-QoL für Kinder im Alter von 8-16 Jahren werden in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung eingesetzt. Der Endpunkt *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haemo-QoL-A) und *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents* (Haemo-QoL) ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.14 Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-115: Operationalisierung von *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Im Rahmen der Studie wurden patientenberichtete Daten zu Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Produktivität bei der Arbeit und in der Schule, Schmerzen und Behandlungszufriedenheit erhoben. Mit den patientenberichteten Daten sollte die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erfasst werden.</p> <p>Der <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI)-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der Auswirkung von Hämophilie auf die Arbeitsfähigkeit, der Fähigkeit am Unterricht teilzunehmen und der Fähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten für Patienten ab dem 12. Lebensjahr. Der WPAI enthält auch Fragen bezüglich der Beeinträchtigungen im Unterricht (<i>Classroom Impairment Questions</i> [CIQ]).</p> <p>Der Fragebogen besteht aus insgesamt neun Fragen bezüglich der Beeinträchtigung in den letzten sieben Tagen, welche zu folgenden Subskalen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ versäumte Arbeitszeit, ▪ Beeinträchtigung während der Arbeit, ▪ Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit, ▪ versäumte Schulzeit, ▪ Beeinträchtigung in der Klasse, ▪ Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse und ▪ Beeinträchtigung der Aktivität. <p>Die Auswertungen wurden als Prozentsätze bei Beeinträchtigungen/Produktivitätsverlust dargestellt. Ein höherer Score stand für eine größere Beeinträchtigung,</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen sollte durch den Patienten selbst zuhause oder im Behandlungszentrum und innerhalb von einer Woche nach der geplanten Visite ausgefüllt werden. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 36 ausgefüllt (Teil A der Studie). Der Test dauerte ungefähr 10 Minuten.</p> <p><u>Auswertung:</u> Eine Berechnung der mittleren Änderung (Least Square (LS)-Mean und zugehöriger Standardfehler) gegenüber Baseline erfolgte mittels eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) mit Baseline als Kofaktor.</p>
13401	Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
13024	nicht zutreffend ^a	Nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung für den Endpunkt *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen erfolgte nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population definiert als alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer der Studie 13024, die eine Einzeldosis Kogenate FS, aber keine Studienmedikation erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

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

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die nicht in die ITT-Population eingeschlossen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, ist für die Studie 13024 nicht ergebnisrelevant.

Die für den Endpunkt *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird die Studie auf Studienebene als auch der Endpunkt WPAI-Fragebogen selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

Teil A der Hauptstudie

Detaillierte Ergebnisse werden in Tabelle 4-117 dargestellt.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für WPAI-Fragebogen, Studie 13024 Teil A (ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)	N BL MW (SD) LS _{mean} (SE)
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Arbeitszeit - Baseline						
12 1,5 (4,33) -	8 14,6 (22,82) -	8 0,0 (0,00) -	25 0,4 (1,90) -	30 1,8 (9,12) -	71 2,5 (10,35) -	83 2,4 (9,70) -
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Arbeitszeit - Woche 10						
12 1,5 (4,33) -0,5 (0,87)	7 16,7 (23,82) -7,4 (3,31)	8 0,0 (0,00) 3,3 (3,34)	23 0,4 (1,98) -0,4 (0,00)	27 1,9 (9,62) 1,8 (1,41)	65 2,7 (10,79) 0,2 (0,82)	77 2,6 (10,05) 0,1 (0,71)
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Arbeitszeit - Woche 36						
12 1,5 (4,33) 3,4 (2,32)	8 14,6 (22,82) -14,6 (0,00)	7 0,0 (0,00) 0,2 (0,24)	21 0,0 (0,00) 0,5 (0,48)	26 0,1 (0,49) 5,6 (5,31)	62 1,9 (9,17) 0,7 (2,21)	74 1,9 (8,55) 1,1 (1,88)
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung während der Arbeit - Baseline						
13 14,6 (17,61) -	9 24,4 (31,27) -	9 8,9 (12,69) -	30 13,0 (20,54) -	31 10,0 (14,14) -	79 12,7 (19,26) -	92 12,9 (18,96) -
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung während der Arbeit - Woche 10						
12 15,8 (17,82) 5,8 (5,44)	8 27,5 (31,96) -5,0 (3,14)	8 10,0 (13,09) -3,8 (4,05)	28 13,9 (20,97) -6,1 (1,85)	29 10,3 (14,51) -3,8 (1,60)	73 13,6 (19,75) -4,8 (1,16)	85 13,9 (19,40) -3,3 (1,35)
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung während der Arbeit - Woche 36						
13 14,6 (17,61) 2,3 (4,60)	9 24,4 (31,27) -17,8 (3,56)	8 5,0 (5,35) -1,2 (1,91)	26 11,5 (18,48) -1,9 (2,59)	28 9,6 (14,27) -1,4 (2,51)	71 11,7 (18,52) -3,7 (1,49)	84 12,1 (18,31) -2,7 (1,47)
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit - Baseline						
12 16,9 (19,01) -	8 30,9 (33,23) -	8 10,0 (13,09) -	25 9,3 (17,00) -	30 11,6 (17,12) -	71 12,8 (19,78) -	83 13,4 (19,61) -
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit - Woche 10						
12 16,9 (19,01) 5,2 (5,61)	7 35,3 (33,27) -8,0 (5,45)	8 10,0 (13,09) -1,4 (6,42)	23 9,3 (17,50) -0,6 (1,82)	27 12,1 (17,92) -1,8 (2,17)	65 13,3 (20,47) -2,0 (1,45)	77 13,9 (20,17) -0,9 (1,52)
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit - Woche 36						
12 16,9 (19,01) 4,4 (5,94)	8 30,9 (33,23) -23,4 (3,91)	7 5,7 (5,35) -1,2 (2,29)	21 6,7 (11,11) 3,7 (2,94)	26 8,9 (13,44) 1,6 (4,26)	62 10,6 (17,53) -1,2 (2,34)	74 11,6 (17,79) -0,3 (2,20)
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Schulzeit - Baseline						
0	0	0	3	2	5	5

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)
NA (NA) -	NA (NA) -	NA (NA) -	15,1 (5,34) -	8,1 (7,28) -	12,3 (6,50) -	12,3 (6,50) -
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Schulzeit - Woche 10						
0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -
WPAI-CIQ: Prozent versäumte Schulzeit - Woche 36						
0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung in der Klasse - Baseline						
2 0,0 (0,00) -	5 0,0 (0,00) -	5 14,0 (16,73) -	15 2,0 (7,75) -	14 10,7 (16,85) -	39 6,4 (13,28) -	41 6,1 (13,02) -
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung in der Klasse - Woche 10						
0 NA (NA) -	3 0,0 (0,00) 0,0 (NA)	2 25,0 (21,21) -25,0 (0,00)	15 2,0 (7,75) 0,7 (1,38)	10 9,0 (14,49) -5,0 (2,16)	30 5,7 (12,23) -3,0 (1,15)	30 5,7 (12,23) -3,0 (1,15)
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung in der Klasse - Woche 36						
2 0,0 (0,00) 0,0 (NA)	4 0,0 (0,00) 0,0 (NA)	4 12,5 (18,93) -12,5 (0,00)	10 0,0 (0,00) 5,0 (5,00)	9 6,7 (13,23) -1,1 (1,94)	27 4,1 (10,83) -0,4 (2,37)	29 3,8 (10,49) -0,3 (2,20)
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse - Baseline						
0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	3 23,5 (16,12) -	2 12,9 (0,42) -	5 19,3 (12,79) -	5 19,3 (12,79) -
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse - Woche 10						
0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -
WPAI-CIQ: Prozent Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse - Woche 36						
0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -	0 NA (NA) -
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung der Aktivität - Baseline						
20 25,5 (19,05) -	13 21,5 (25,12) -	11 19,1 (21,19) -	42 17,6 (19,10) -	42 22,1 (20,78) -	108 20,0 (20,55) -	128 20,9 (20,35) -
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung der Aktivität - Woche 10						
19 24,7 (19,26) 7,4 (5,00)	12 22,5 (25,98) -6,7 (2,74)	11 19,1 (21,19) -3,6 (2,15)	41 17,3 (19,24) -2,7 (3,36)	42 22,1 (20,78) -8,6 (2,47)	106 20,0 (20,70) -5,6 (1,69)	125 20,7 (20,49) -3,6 (1,68)
WPAI-CIQ: Prozent Beeinträchtigung der Aktivität - Woche 36						
19 26,3 (19,21)	13 21,5 (25,12)	11 19,1 (21,19)	41 16,8 (18,63)	42 22,1 (20,78)	107 19,7 (20,44)	126 20,7 (20,32)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)	N BL MW (SD) LSmean (SE)
4,7 (5,61)	-16,1 (2,80)	-9,1 (2,14)	-2,4 (2,46)	-9,3 (2,49)	-7,5 (1,47)	-5,6 (1,59)
Quelle: Zusatzanalysen zur Wirksamkeit (50)						

Zu jedem Zeitpunkt wiesen die Patienten in der „bei Bedarf“-Gruppe höhere Scorewerte auf als die Patienten, die in einer Prophylaxegruppe behandelt wurden. Zu Woche 36 verschlechterten sich die Werte der „bei Bedarf“-Gruppe (absolute mittlere Veränderung +4,74), während sich die Werte in den Prophylaxegruppen verbesserten (absolute mittlere Veränderung -7,13).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Der *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der Auswirkung von Hämophilie auf die Arbeitsfähigkeit, der Fähigkeit am Unterricht teilzunehmen, der Beeinträchtigungen im Unterricht und der Fähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten für Patienten ab dem 12. Lebensjahr. Die Erhebung der untersuchten Fragen erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt WPAI ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.15 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13024	<p>Folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick zu UE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition (nur Teil A, Expositionszeit wird in Teil B nicht erreicht) ○ Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ und < 5 BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition (nur Teil A, Expositionszeit wird in Teil B nicht erreicht) ○ Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml ○ Anti-PEG-Antikörper ○ Hypersensitivitätsreaktionen

Studie	Operationalisierung
	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Zu den Sicherheitsvariablen zählten das Auftreten von UE und Vitalparametern. Im Verlauf der Studie wurden alle Patienten hinsichtlich UE überwacht. Sämtliche UE wurden in Bezug auf Schweregrad, Intensität und Zusammenhang zur Studienmedikation ausgewertet.</p> <p>Der Erhebungszeitraum für UE begann ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> [TEAE]), definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse (d. h. nachteilige und unbeabsichtigte Signale einschließlich abnormaler Laborparameter, Symptome oder Erkrankungen), die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftraten. Ein UE konnte in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Ein vor Studienbeginn geplanter operativer Eingriff wurde nicht als UE gewertet (jedoch konnte es sich bei dem medizinischen Zustand aufgrund dessen der Eingriff erforderlich war um ein UE handeln).</p> <p>In der nachfolgenden Unterscheidung zwischen medizinischer Vorgeschichte und UE schloss der Begriff „Zustand“ auch abnormale Befunde mit ein (z. B. durch körperliche Untersuchungen, Symptome, Erkrankungen, Laborwerte, Elektrokardiogramm).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden, die jedoch keine Symptome aufwiesen oder eine Behandlung erforderlich machten wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B. saisonale Allergie ohne akute Beschwerden). • Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden und die nach dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in unveränderter Intensität Symptome aufwiesen oder behandelt werden mussten, wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B. Heuschnupfen). • Medizinische Zustände, die nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung begannen oder sich verschlechterten wurden als UE dokumentiert. <p>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</p> <p>Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis das bei jeglicher Dosis eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignis mit tödlichem Ausgang • Lebensbedrohliches Ereignis – der Begriff lebensbedrohlich bedeutet, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr befand. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können. • Zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führende Ereignisse – eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung wurde nicht als SUE gewertet, wenn mindestens eines der folgenden Ausnahmen zutraf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Aufnahme führte zu einer Hospitalisierung von <12 Stunden. ○ Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff). ○ Die Aufnahme stand nicht im Zusammenhang mit einem UE (z. B. Hospitalisierung aus sozialer Indikation zur Kurzzeitpflege). <p>Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit

Studie	Operationalisierung
	<p>führendes Ereignis - substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Signifikantes medizinisches schwerwiegendes Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes. <p>Jegliches Blutungsereignis, das im Verlauf der Studie auftrat, wurde nicht als UE dokumentiert, da dieses bereits im Rahmen der Wirksamkeitsbewertung erfasst wurde. Erfüllte das Blutungsereignis allerdings die Kriterien für schwerwiegend z. B. wenn eine Hospitalisierung erforderlich war, so wurde dies als SUE berichtet.</p> <p>Jegliche Inhibitor-Entwicklung wurde als SUE betrachtet und erforderte einen Sicherheits-Review durch das <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC).</p> <p><u>Erhebung:</u> Dokumentation sämtlicher UE im elektronischen Patientenerhebungsbogen (<i>electronic Case Report Form</i> [eCRF]), die ab der ersten Dosis von Damoctocog alfa pegol bis 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis von Damoctocog alfa pegol, auftraten. Dokumentation sämtlicher SUE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis Studienende bzw. bis zu 30 Tage (+7 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis, auftraten.</p> <p><u>Auswertung:</u> Auswertung auf Basis der <i>Safety</i>-Population nach Anzahl und prozentualem Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat.</p>
13401	<p>Folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden jeweils für die Hochdosis- und die Niedrigdosis-Kohorte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überblick zu UE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ UE/SUE, die zum Therapieabbruch führten <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Im Verlauf der Studie wurden alle Patienten hinsichtlich UE überwacht. Sämtliche UE wurden in Bezug auf Schweregrad, Intensität und Zusammenhang zur Studienmedikation ausgewertet.</p> <p>Der Erhebungszeitraum für UE begann ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> [TEAE]), definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse (d. h. nachteilige und unbeabsichtigte Signale einschließlich abnormaler Laborparameter, Symptome oder Erkrankungen), die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftraten. Ein UE konnte in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Ein vor Studienbeginn geplanter operativer Eingriff wurde nicht als UE gewertet (jedoch konnte es sich bei dem medizinischen Zustand aufgrund dessen der Eingriff erforderlich war um ein UE handeln).</p> <p>In der nachfolgenden Unterscheidung zwischen medizinischer Vorgeschichte und UE schloss der Begriff „Zustand“ auch abnormale Befunde mit ein (z. B. durch körperliche Untersuchungen, Symptome, Erkrankungen, Laborwerte, Elektrokardiogramm).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden, die jedoch keine Symptome aufwiesen oder eine Behandlung erforderlich machten wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B. saisonale Allergie ohne akute Beschwerden). • Medizinische Zustände, die bereits vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden und die nach dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in unveränderter Intensität Symptome aufwiesen oder behandelt werden mussten, wurden als medizinische Vorgeschichte gewertet (z. B.

Studie	Operationalisierung
	<p>Heuschnupfen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Zustände, die nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung begannen oder sich verschlechterten wurden als UE dokumentiert. <p>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis das bei jeglicher Dosis eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignis mit tödlichem Ausgang • Lebensbedrohliches Ereignis – der Begriff lebensbedrohlich bedeutet, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr befand. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können. • Zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führende Ereignisse – eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung wurde nicht als SUE gewertet, wenn mindestens eines der folgenden Ausnahmen zutraf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Aufnahme führte zu einer Hospitalisierung von <12 Stunden. ○ Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff). ○ Die Aufnahme stand nicht im Zusammenhang mit einem UE (z. B. Hospitalisierung aus sozialer Indikation zur Kurzzeitpflege). <p>Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis - substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen. • Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • Signifikantes medizinisches schwerwiegendes Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes. <p><u>Erhebung:</u> Sämtliche UE wurden im elektronischen Patientenerhebungsbogen (<i>electronic Case Report Form [eCRF]</i>) ereignisbasiert dokumentiert. Die Dokumentation jeglicher UE für die Behandlungsphase mit Kogenate FS erfolgte ab dem Zeitpunkt des Screenings bis zur ersten Dosis Damoctocog alfa pegol. Entsprechend erfolgte die Dokumentation jeglicher UE unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol ab der ersten Dosis Damoctocog alfa pegol bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisite (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>Ein zum Ende des Beobachtungszeitraumes bestehendes UE musste bis zu seiner Auflösung nachbeobachtet werden oder bis der Patient nicht mehr auffindbar war (<i>lost to follow-up</i>). Die Bewertung des UE erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Auswertung:</u> Auswertung auf Basis der <i>Safety</i>-Population nach Anzahl und prozentualem Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat.</p>

Da die Studie 13401 vorwiegend zur Bestimmung der Pharmakokinetik konzipiert war, erfolgt in diesem Abschnitt keine detaillierte Darstellung unerwünschter Ereignisse. Eine allgemeine Übersicht zu dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen findet sich dennoch in Tabelle 4-124.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht kontrollierte Studien						
13024	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
13401	nicht zutreffend ^b	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^b
a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich bei Studie 13024 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht kontrollierte Studie; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich bei Studie 13401 nicht um eine RCT handelte, sondern um eine nicht-randomisierte Studie.						

Verblindung Endpunkterheber

Es handelt sich bei den Studien 13024 und 13401 um open-label-Studien. Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse erfolgte demnach nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse basiert auf der *Safety*-Population, in der alle Patienten ausgewertet wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse berücksichtigte Studie 13024 ist eine offen geführte, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Phase II/III-Studie mit Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Die für diesen Endpunkt zusätzlich berücksichtigte Studie 13401 ist eine nicht randomisierte, offen geführte Phase I-Studie im Parallelgruppendesign mit ebenfalls Damoctocog alfa pegol als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht randomisierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet.

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.

4.3.2.3.3.15.1 Überblick zu unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie 13024

Die Tabellen Tabelle 4-120 bis Tabelle 4-123 geben einen Überblick über die Anzahl und Häufigkeit der aufgetretenen UE, schwerwiegenden UE, UE, die zum Studienabbruch führten und UE, die zum Tod führten sowohl für den Hauptteil als auch die Extensionsphase der Studie 13024, jeweils für die Teile A und B.

Studie 13024 Teil A

Die mediane Beobachtungszeit in Teil A der Studie 13024 betrug 291,5 Tage im Hauptteil und weitere 464 Tage in der Extensionsphase.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil A (*Safety*-Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
Jegliche UE						
14/20 (70,00)	10/13 (76,92)	7/11 (63,64)	33/43 (76,74)	33/43 (76,74)	83/110 (75,45)	97/130 (74,62)
Schwerwiegende UE						
4/20 (20,00)	2/13 (15,38)	1/11 (9,09)	1/43 (2,33)	3/43 (6,98)	7/110 (6,36)	11/130 (8,46)
UE, die zum Therapieabbruch führten						
0/20 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/43 (0,00)	0/43 (0,00)	0/110 (0,00)	0/130 (0,00)
UE, die zum Tod führten						
0/20 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/43 (0,00)	0/43 (0,00)	0/110 (0,00)	0/130 (0,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)						
Prophylaxe				2x/Woche ausgeschieden^a n=4 (100%)	alle 7 Tage n=43 (100%)	
Jegliches SUE in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation				1 ^b /4 (25,0%)	1 ^c /43 (2,3%)	
a: 2x/Woche ausgeschieden bezeichnet Patienten, die vor Woche 10 ausgeschieden sind (Tabelle 10-2); b: Eine Hypersensitivitätsreaktion als SUE führte zum Abbruch der Studienmedikation (Tabelle 10-5); c: Überdosierung als SUE (Tabelle 10-5); Quellen: Studienbericht CSR Studie 13024, Tabellen 10-2 sowie 14.3.1/2 & 14.3.1/3 und Tabelle 10-5 (3)						

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil A
 Extensionsphase (*Safety*-Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden
 Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
Jegliche UE						
7/14 (50,00)	16/24 (66,67)	26/37 (70,27)	21*/29 (72,41)	12/17 (70,59)	75/107 (70,09)	82*/121 (67,77)
Schwerwiegende UE						
0/14 (0,00)	7 ^a /24 (29,17)	6/37 (16,22)	3/29 (10,34)	4/17 (23,53)	20/107 (18,69)	20/121 (16,53)
UE, die zum Therapieabbruch führten						
0/14 (0,00)	2/24 (8,33)	0/37 (0,00)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	2/107 (1,87)	2/121 (1,65)
UE, die zum Tod führten						
0/14 (0,00)	0/24 (0,00)	0/37 (0,00)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	0/107 (0,00)	0/121 (0,00)
*Abweichungen in den Daten basieren auf Korrekturen der Datenbank nach Erstellung des CSR. a: Bei 2 Patienten (8,3%) traten SUE in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Quelle: Studienbericht 13024 CSR Extensionsphase, Tab. 10-8 und Tab. 10-5 sowie Tabelle 14.3.1/4 (6) Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)						

Jegliche UE

In Studie 13024 erlitt ein Großteil der Patienten (74,62%; n=97) im Verlauf des Teils A mindestens ein UE (siehe Tabelle 4-120). Das Auftreten von jeglichem UE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei in der Prophylaxe-Gruppe Patienten der Behandlungsgruppe „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ am seltensten ein UE erlitten (63,64%; n=7). Am häufigsten wiesen Patienten in den Prophylaxe-Gruppen „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“ mit jeweils etwa 77% ein UE auf.

Im Rahmen der Extensionsphase von Teil A erlitten 67,77% (n=82) der Patienten ein UE (siehe Tabelle 4-121), wobei Patienten der „bei Bedarf“-Gruppe mit 50,00% (n=7) deutlich seltener ein UE aufwiesen als Patienten der Prophylaxe-Gruppen (66,67% [2x/Woche]-72,41% [„alle 7 Tage“]).

Schwerwiegende UE

Lediglich ein geringer Anteil an Patienten (8,46%; n=11) erlitt im Verlauf von Teil A mindestens ein SUE (siehe Tabelle 4-120). Hiervon waren in der „bei Bedarf“-Gruppe mit 20,00% (n=4) verhältnismäßig mehr Patienten betroffen als mit 6,36% (n=7) in der Prophylaxe-Gruppe (2,33% [„alle 5 Tage“]-15,38% [„2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“]).

Im Fall von 2 Patienten standen die SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (siehe Tabelle 4-120). Innerhalb des Prophylaxe-Behandlungsarms zeigte ein Patient eine Hypersensitivitätsreaktion (nach der 4. Injektion), ein Patient in der „alle 7 Tage“-Behandlungsgruppe hatte eine Überdosis. Alle SUE klangen wieder ab und die Patienten erholten sich vollständig.

Im Verlauf der Extensionsphase von Teil A trat bei 16,53% (n=20) der Patienten mindestens ein SUE auf (siehe Tabelle 4-121); siehe auch Line Listing Tabelle 10-8 im Studienbericht CSR (6). Während in der „bei Bedarf“-Gruppe kein SUE auftrat, waren Patienten der Prophylaxe-Gruppe mit 18,69% (n=20) deutlich häufiger betroffen (10,34% [„alle 7 Tage“]-29,17% [2x/Woche]).

Bei allen Patienten trat das SUE während der Behandlung auf (TEAE), wobei die SUE im Fall von 2 Patienten in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (siehe Tabelle 4-121). Ein Patient zeigte einen anormalen Leberfunktionstest, bei dem zweiten Patienten traten zweimal Rückschmerzen auf. Die SUE klangen wieder ab und die Patienten erholten sich vollständig, allerdings brachen beide Patienten die Studie ab.

UE, die zum Therapieabbruch führten

In Teil A der Studie 13024 trat bei keinem Patienten ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (siehe Tabelle 4-120). In der Extensionsphase von Teil A hingegen brachen insgesamt zwei Patienten (1,65%) ihre Therapie aufgrund von UE ab. Hierbei handelte es sich in beiden Fällen um Patienten der Prophylaxe-Gruppe der Behandlungsgruppe „2x/Woche“ (8,33%) (siehe Tabelle 4-121).

UE, die zum Tod führten

Weder in Teil A der Studie 13024 noch im Verlauf der Extensionsphase von Teil A verstarben Patienten aufgrund eines UE (siehe Tabelle 4-120 und Tabelle 4-121).

Studie 13024 Teil B

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil B (*Safety*-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Pat. mit Ereignis/N (%)
Jegliche UE	12/16 (75,00)
Schwerwiegende UE	2/16 (12,50)
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/16 (6,25)
UE, die zum Tod führten	0/16 (0,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)	

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil B
 Extensionsphase (*Safety*-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere
 Untersuchungen

Endpunkt	Pat. mit Ereignis/N (%)
Jegliche UE	2/3 (66,67)
Schwerwiegende UE	0/3 (0,00)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/3 (0,00)
UE, die zum Tod führten	0/3 (0,00)
Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)	

Jegliche UE

In Teil B der Studie 13024 trat bei 75,00% (n=12) der Patienten mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 4-122). Im Verlauf der Extensionsphase von Teil B trat bei zwei von insgesamt drei Patienten (66,67%) mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 4-123).

Schwerwiegende UE

Im Verlauf von Teil B erlitten zwei Patienten (12,50%) mindestens ein SUE (siehe Tabelle 4-122). Keiner der drei in die Extensionsphase von Teil B eingeschlossenen Patienten erlitt ein SUE (siehe Tabelle 4-123).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In Teil B brach ein Patient (6,25%) die Therapie aufgrund von UE ab (siehe Tabelle 4-122). Im Verlauf der Extensionsphase von Teil B brach keiner der drei Patienten die Therapie aufgrund von UE ab (siehe Tabelle 4-123).

UE, die zum Tod führten

Weder in Teil B noch in der Extensionsphase von Teil B verstarben Patienten aufgrund eines UE (siehe Tabelle 4-122 und Tabelle 4-123).

Studie 13401

Tabelle 4-124: Übersicht zum Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie 13401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dosierungszeitraum			
Hochdosis-Kohorte			
Anzahl Patienten mit spezifischen UE	Kogenate FS^a N=7 n (%)	Hohe Dosis^b (BAY94-9027) N=7 n (%)	Gesamt^c N=7 n (%)
Jegliche UE	0	1 (14,3)	1 (14,3)
jegliches arzneimittelbedingtes UE	0	0	0
jegliches prozedurenbedingtes UE	0	0	0
Maximale Ausprägung für jegliche UE			
leicht	0	1 (14,3)	1 (14,3)
moderat	0	0	0
schwer	0	0	0
Schwerwiegende UE			
jegliches arzneimittelbedingtes SUE	0	0	0
jegliches prozedurenbedingtes SUE	0	0	0
UE/SUE, die zum Therapieabbruch führten	0	0	0
Niedrigdosis-Kohorte			
Anzahl Patienten mit spezifischen UE	Kogenate FS^a N=7 n (%)	Niedrige Dosis^b (BAY94-9027) N=7 n (%)	Gesamt^c N=7 n (%)
Jegliche UE	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)
jegliches arzneimittelbedingtes UE	0	0	0
jegliches prozedurenbedingtes UE	0	1 (14,3)	1 (14,3)
Maximale Ausprägung für jegliche UE			
leicht	0	0	0
moderat	1 (14,3)	2 (28,6)	2 (28,6)
schwer	0	1 (14,3)	1 (14,3)
Schwerwiegende UE			
jegliches arzneimittelbedingtes SUE	0	1 (14,3)	1 (14,3)
jegliches prozedurenbedingtes SUE	0	1 (14,3)	1 (14,3)
UE/SUE, die zum Therapieabbruch führten	0	0	0
Anmerkung: Hohe Dosis = 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol; niedrige Dosis = 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol			
a: UE in der Zeit zwischen dem Screening und der 1. Dosis Damoctocog alfa pegol auftretend.			
b: UE in der Zeit zwischen der 1. Dosis Damoctocog alfa pegol bis zur Follow up-Visite auftretend (~30 Tage nach der letzten Dosisgabe).			
c: Patienten, bei denen ein UE während beider Dosierungsperioden auftrat, wurden nur einmal gezählt.			
Quellen: Studie 13401 CSR, Tabellen 10-3, 10-4 (9)			

Jegliche UE

Im Verlauf der Studie 13401 trat in der Hochdosis-Kohorte unter Behandlung mit Kogenate FS kein UE auf. Unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027) trat bei einem Patienten (14,3%) ein als „leicht“ eingestuftes UE auf, wobei kein Zusammenhang zur Studienmedikation bestand (siehe Tabelle 4-124).

In der Niedrigdosis-Kohorte trat unter Behandlung mit Kogenate FS bei einem Patienten (14,3%) ein als „moderat“ eingestuftes UE auf, wobei dieses in keinem Zusammenhang zur Studienmedikation stand. Unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027) erlitten drei Patienten (42,9%) UE in moderater (n=2; 28,6%) bzw. schwerwiegender (n=1; 14,3%) Ausprägung, wobei es sich bei einem (14,3%) davon um ein prozedurenbedingtes UE handelte.

Schwerwiegende UE

In der Hochdosis-Kohorte traten weder unter Behandlung mit Kogenate FS noch unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027) SUE auf (siehe Tabelle 4-124).

In der Niedrigdosis-Kohorte traten unter Behandlung mit Kogenate FS keine SUE auf. Unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027) trat bei einem Patienten mindestens ein SUE (14,3%) auf, wobei dieses in Zusammenhang mit den Prozeduren stand.

UE/SUE, die zum Therapieabbruch führten

Weder in der Hochdosis-Kohorte noch in der Niedrigdosis-Kohorte brachen Patienten die Therapie aufgrund von UE oder SUE ab (siehe Tabelle 4-124).

UE und SUE stratifiziert gemäß System Organ Class und Preferred Term

Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse aus Studie 13024 Teil A (Hauptstudie und Extensionsphase) und Teil B plus Extensionsphase wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 gemäß *System Organ Class* (SOC) und Preferred Term (PT) stratifiziert. Die entsprechenden Daten aus diesen Auswertungen zum vorliegenden Dossier sind zur Information in der Anlage als Referenz (PDF) hinterlegt (52).

4.3.2.3.3.15.2 UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Die Bildung von Antikörpern gegen Faktor VIII und gegen das PEG-Molekül sowie Hypersensitivitätsreaktionen werden als UE von besonderem Interesse gewertet. Die Ergebnisse dieser Messungen für den Hauptteil und die Extensionsphase der Studie 13024, sowohl jeweils für Teil A als auch B, sind Tabelle 4-125 bis Tabelle 4-128 zu entnehmen.

Studie 13024 Teil ATabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil A (*Safety*-Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche ungeeignet für Randomisierung	2x/Woche geeignet für Randomisierung	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition						
0/4 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/42 (0,00)	0/23 (0,00)	0/89 (0,00)	0/93 (0,00)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ und < 5 BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition						
0/4 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/42 (0,00)	0/23 (0,00)	0/89 (0,00)	0/93 (0,00)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml						
0/20 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/43 (0,00)	0/43 (0,00)	0/110 (0,00)	0/130 (0,00)
Anti-PEG-Antikörper						
1/20 (5,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	1/43 (2,33)	3/43 (6,98)	4/110 (3,64)	5/130 (3,85)
Hypersensitivitätsreaktionen						
0/20 (0,00)	0/13 (0,00)	0/11 (0,00)	0/43 (0,00)	0/43 (0,00)	0/110 (0,00)	0/130 (0,00)
Hypersensitivitätsreaktionen: Überempfindlichkeit (PT), Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT) Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)						

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil A Extensionsphase (*Safety*-Population) nach Behandlungsgruppen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition						
0/5 (0,00)	0/22 (0,00)	0/30 (0,00)	0/24 (0,00)	0/15 (0,00)	0/91 (0,00)	0/96 (0,00)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ und < 5 BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition						
0/5 (0,00)	0/22 (0,00)	0/30 (0,00)	0/24 (0,00)	0/15 (0,00)	0/91 (0,00)	0/96 (0,00)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml						
0/14 (0,00)	0/24 (0,00)	0/37 (0,00)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	0/107 (0,00)	0/121 (0,00)

Bei Bedarf	Prophylaxe					Gesamt
	2x/Woche	alle 5 Tage	alle 7 Tage	Variable Frequenz	Gesamt	
Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)	Pat. mit Ereignis /N (%)
Anti-PEG-Antikörper						
0/14 (0,00)	0/24 (0,00)	0/37 (0,00)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	0/107 (0,00)	0/121 (0,00)
Hypersensitivitätsreaktionen						
0/14 (0,00)	0/24 (0,00)	1/37 (2,70)	0/29 (0,00)	0/17 (0,00)	1/107 (0,93)	1/121 (0,83)
Hypersensitivitätsreaktionen: Überempfindlichkeit (PT), Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT) Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)						

Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition

Im Verlauf von Teil A und der Extensionsphase von Teil A der Studie 13024 lag der neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer nach ≥ 50 Expositionstagen bei keinem Patienten $\geq 0,6$ BU/ml (siehe Tabelle 4-125 und Tabelle 4-126).

Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ und < 5 BU/ml und ≥ 50 Tage Exposition

Weder in Teil A noch in der Extensionsphase von Teil A konnte ein neutralisierender Faktor VIII-Antikörper Titer nach ≥ 50 Expositionstagen zwischen 0,6 und 5 BU/ml bei den Patienten nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4-125 und Tabelle 4-126).

Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml

In Teil A der Studie 13024 sowie in der Extensionsphase von Teil A lag der neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer bei keinem Patienten $\geq 0,6$ BU/ml (siehe Tabelle 4-125 und Tabelle 4-126).

Anti-PEG-Antikörper

Bei insgesamt fünf Patienten (3,85%) wurden in Teil A der Studie 13024 Anti-PEG-Antikörper nachgewiesen (siehe Tabelle 4-125). Hiervon war ein Patient (5,00%) in der „bei Bedarf“-Gruppe und insgesamt vier Patienten (3,64%) in der Prophylaxe-Gruppe („alle 5 Tage“: 2,33% [n=1], „alle 7 Tage“: 6,98% [n=3]) betroffen. In der Extensionsphase von Teil A wurden keine Anti-PEG-Antikörper bei den Patienten nachgewiesen (siehe Tabelle 4-126).

Hypersensitivitätsreaktionen

In Teil A traten keine Hypersensitivitätsreaktionen bei den Patienten auf (siehe Tabelle 4-125). Im Verlauf der Extensionsphase von Teil A trat bei einem Patienten (0,83%) eine Hypersensitivitätsreaktion auf. Hierbei handelte es sich um einen Patienten (2,70%) aus der Prophylaxe-Gruppe in der Behandlungsgruppe „alle 5 Tage“ (siehe Tabelle 4-126).

Studie 13024 Teil B

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil B (*Safety*-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Pat. mit Ereignis/N (%)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml	2/16 (12,50)
Anti-PEG-Antikörper	0/16 (0,00)
Hypersensitivitätsreaktionen	1/16 (6,25)
Hypersensitivitätsreaktionen: Überempfindlichkeit (PT), Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT) Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)	

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus Studie 13024 Teil B Extensionsphase (*Safety*-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Pat. mit Ereignis/N (%)
Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml	0/4 (0,00)
Anti-PEG-Antikörper	0/4 (0,00)
Hypersensitivitätsreaktionen	0/3 (0,00)
Hypersensitivitätsreaktionen: Überempfindlichkeit (PT), Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT) Quelle: Zusatzanalysen zur Sicherheit (49)	

Neutralisierende Faktor VIII-Antikörper Titer $\geq 0,6$ BU/ml

Im Verlauf von Teil B der Studie 13024 wurde bei zwei Patienten (12,50%) ein neutralisierender Antikörper-Titer $\geq 0,6$ BU/ml festgestellt (siehe Tabelle 4-127). Während der Extensionsphase von Teil B wies keiner der vier Patienten einen neutralisierenden Antikörper-Titer $\geq 0,6$ BU/ml auf (siehe Tabelle 4-128).

Anti-PEG-Antikörper

Weder in Teil B noch im Rahmen der Extensionsphase von Teil B wurden bei den Patienten Anti-PEG-Antikörper nachgewiesen (siehe Tabelle 4-127 und Tabelle 4-128).

Hypersensitivitätsreaktionen

Bei einem Patienten (6,25%) trat in Teil B der Studie 13024 eine Hypersensitivitätsreaktion auf (siehe Tabelle 4-127). Im Verlauf der Extensionsphase von Teil B trat bei keinem der drei Patienten eine Hypersensitivitätsreaktion auf (siehe Tabelle 4-128).

Hinsichtlich des Standards für die Berichterstattung erfolgte die Darstellung gemäß den Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Studien.

Die Erhebung von Nebenwirkungen im Verlauf der Therapie sowie die Überwachung des neutralisierenden Faktor VIII-Antikörper Titers erfolgt in Deutschland routinemäßig im Rahmen der Hämophilie-Behandlung. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist damit versorgungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.16 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.

Für die dargestellten Subgruppen wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt, da es sich bei den Studien 13024 und 13401 um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt. Da die Studienteilnehmer in beiden Studien nur männlichen Geschlechts bzw. nur an der schweren Form der Hämophilie A erkrankt waren, wurde zudem weder eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht noch nach Krankheitsschwere durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse im Rahmen der zusätzlichen Analyse der klinischen Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Teilstudie der Studie 13024 wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da insgesamt nur 14 Patienten in der Population mit größeren chirurgischen Eingriffen eingeschlossen waren.

Aus Gründen der Transparenz und der Vollständigkeit halber wurden dennoch zu den beschriebenen Endpunkten für die folgenden vom G-BA geforderten und *a priori* definierten Subgruppen deskriptive Subgruppenanalysen berechnet und dargestellt:

- Zielgelenk
- Alter, Gruppierung 1 und 2
- Ethnische Herkunft
- Region, Gruppierung 1 und 2
- BMI, Gruppierung 1 und 2
- Vorangegangene Behandlung
- Anzahl Blutungen
- HIV/HCV

Die entsprechenden Daten aus den Subgruppenanalysen zu Wirksamkeit und Sicherheit zum vorliegenden Dossier sind in der Anlage als Referenz (PDF) hinterlegt (53, 54).

Die dargestellten deskriptiven Subgruppenanalysen sind jedoch nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes geeignet. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ergeben sich somit keine Änderungen bei der Herleitung des Zusatznutzens für die

Gesamtpopulation. Aus diesen genannten Gründen wird demnach davon abgesehen, die Ergebnisse der Subgruppen an dieser Stelle zusammenfassend darzustellen.

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.

Wirksamkeit der Studie 13024 Teil A

Insgesamt zeigte Damoctocog alfa pegol (Jivi®) eine sehr gute Wirksamkeit über alle Anwendungsgebiete hinweg (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung). Damoctocog alfa pegol war für die Behandlung von Blutungsereignissen wirksam. Die Mehrheit der Blutungsereignisse wurde mit 1-2 Injektionen erfolgreich behandelt.

Prophylaxe:

- Bei 88% der Patienten wurde eine gute Blutungskontrolle erreicht, die als <2 Durchbruchblutungen (Gelenk oder Muskel, kein erkanntes Trauma) innerhalb der 10 Wochen-Eingewöhnungsphase mit einer prophylaktischen Dosierung von 25 IU/kg 2x/Woche definiert wurde. Diese Patienten qualifizierten sich damit für eine Randomisierung in weniger häufige Dosierungsintervalle.
 - Starke Bluter (≥ 2 Durchbruchblutungen) verblieben im 2x wöchentlichen Behandlungsregime. Diese Patienten erlebten eine verbesserte Blutungskontrolle, nachdem ihre Dosierung im Mittel auf 38,9 IU/kg erhöht worden war. Die mediane ABR für diese Patienten betrug über die 26 Wochen der Behandlungsperiode 4,1 im Vergleich zu 17,4 innerhalb der 10 Wochen-Eingewöhnungsphase.
- Unter den Patienten, die sich für die Randomisierung qualifizierten, wurde für einen Schwellenwert der ABR von weniger als 9 über alle Behandlungsregime eine Responderrate von $\geq 50\%$ erreicht. Eine Sensitivitätsanalyse ergab, dass das gleiche Ergebnis bei einem Schwellenwert von 5 ABR erreicht worden wäre. Die Responderrate wurde auch für die Behandlungsgruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ und „alle 5 Tage“ erreicht, wenn ein Schwellenwert der ABR von 3 zugrunde gelegt wurde.
- Patienten der Behandlungsgruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ und „alle 5 Tage“ zeigten eine vergleichbare Blutungskontrolle. Die Patienten erlebten im Median eine Blutung über 26 Wochen, was mit einer medianen ABR von 1,9 korreliert. Über alle Behandlungsregime betrachtet hatten 38,2% der Patienten keine Blutungsereignisse.

- Die Blutungskontrolle der Patienten im „alle 7 Tage“-Behandlungsregime entsprach der Responderrate. Alle Patienten erlebten im Median eine Blutung solange sie im gleichen Behandlungsarm verblieben. Die mediane ABR, die für die Patientenverweildauer im Behandlungsarm (ITT) berechnet wurde, betrug 3,9. 37,2% der Patienten im „alle 7 Tage“-Behandlungsregime hatten keine Blutungen.
 - 74% der Patienten, die in den „alle 7 Tage“ Behandlungsarm randomisiert wurden, blieben bei dieser Dosierungsfrequenz für die gesamten 26 Wochen Studiendauer. Für diese Patienten war die Blutungskontrolle vergleichbar zu den Patienten im „2x/Woche geeignet für Randomisierung“- und „alle 5 Tage“-Behandlungsarm, die im Median 0,5 Blutungen über 26 Wochen erlebten. Dies entspricht einer medianen ABR von 0,96, wobei 50% der Patienten keine Blutung hatten.
- Der Verbrauch an Faktor VIII über die 26-wöchige Periode war vergleichbar für die Behandlungsgruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“. Der höchste Verbrauch wurde in der Gruppe der erkannten starken Bluter (2x/Woche ungeeignet für Randomisierung) beobachtet.

Blutungsbehandlung:

- Damoctocog alfa pegol war zur Behandlung von Blutungen wirksam. So wurden ungefähr 90% der Blutungen effektiv mit 1-2 Injektionen behandelt. Die Blutungen wurden nach dem jeweils lokalen *Standard of Care* mit einer mittleren Dosis (\pm SD) von 33,7 (\pm 10,4) IU/kg/Injektion behandelt. Die seitens der Patienten berichtete Beurteilung der Behandlung war in den meisten Fällen „ausgezeichnet“ oder „gut“.
- Eine angemessene hämostatische Wirksamkeit während kleinerer Operationen wurde in allen Fällen als „gut“ oder „exzellent“ beurteilt (im Fall einer Operation fehlte die Bewertung). Der Blutverlust war minimal und mit der Hämostase verbundene Komplikationen wurden nicht berichtet.

Wirksamkeit der Studie 13024 Teil A Extensionsphase

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) war für die Behandlung von Blutungsereignissen wirksam, wobei die Mehrheit der Blutungsereignisse (92,25%) mit 1-2 Injektionen erfolgreich behandelt wurde. Die Gesamt-ABR betrug im Median 32,96 für die Bedarfsgruppe und 1,17 für die Prophylaxegruppe während des Teils A der Extensionsphase.

Wenngleich die Studie nicht zum Vergleich der Bedarfsbehandlung mit der Prophylaxe randomisiert war, lag die Blutungsrate in den Prophylaxegruppen deutlich unter der von Patienten mit Behandlung bei Bedarf. Keine Blutungsereignisse traten bei 6 (25,0%) Patienten der Behandlungsgruppe 2x/Woche, 12 (32,4%) der Behandlungsgruppe „alle 5 Tage“, 14 (48,3%) der Behandlungsgruppe „alle 7 Tage“ und bei 1 (5,9%) Patienten der Gruppe mit variabler Frequenz während des Teils A der Extensionsphase auf.

Zum Datenschnitt der Interimsanalyse (09. Januar 2015) befanden sich 9 (64,3%) Patienten der Bedarfsgruppe und 69 (57,0%) der Prophylaxegruppe weiterhin in der Extensionsphase. Zu diesem Zeitpunkt hatten 37 Patienten die Extensionsphase abgeschlossen und 6 Patienten die Behandlung abgebrochen.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde von den Patienten in den meisten Fällen als „exzellent“ oder „gut“ bewertet. Eine angemessene hämostatische Wirksamkeit während kleinerer Operationen wurde in allen berichteten Fällen als „gut“ oder „exzellent“ beurteilt. Der Blutverlust war minimal und mit der Hämostase verbundene Komplikationen wurden nicht berichtet.

Wirksamkeit der Studie 13024 Teil B

Wie seitens der Prüfarzte bewertet, wurde durch die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) eine „gute“ oder „exzellente“ hämostatische Kontrolle während der 17 größeren Eingriffe bei den Erwachsenen und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) erzielt. Der Blutverlust lag dabei in dem erwarteten Bereich.

Wirksamkeit der Studie 13024 Teil B Extensionsphase

Auch bei den in der Extensionsphase durchgeführten Behandlungen mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) konnte eine „gute“ hämostatische Kontrolle während drei größerer Operationen von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A erzielt werden, wie ebenfalls seitens der Prüfarzte bewertet. Auch hier lag der Blutverlust innerhalb des erwarteten Bereiches, Bluttransfusionen waren nicht notwendig.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (*Patient Reported Outcomes*, PRO) zeigte in den angewendeten Instrumenten zur Erfassung derselben (HUI2, Haemo-QoL-A, Haemo-QoL und WPAI; erhoben in Teil A der Studie 13024) einen positiven Trend zur Verbesserung vom Ausgangswert in fast allen erfassten Domänen. Diese positiven Trends blieben jedoch jeweils unter dem als minimal relevant definierten Schwellenwert.

Sicherheit der Studie 13024 Teil A

- Bei den 134 Patienten, denen Damoctocog alfa pegol in Teil A der Studie verabreicht worden war, wurden insgesamt 7.409 ED über den Behandlungszeitraum von zirka 36 Wochen (mediane Behandlungsdauer 254,5 Tage, mediane Anzahl Expositionstage 58,0 ED) verabreicht. Auf Basis des Studiendesigns erhielten 93 Patienten mindestens 50 ED (3).
- Grundsätzlich zeigte die Studie eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol. Unerwünschte Ereignisse traten zu 74,6% in der Hauptstudie von Teil A auf.
 - Die meisten UE waren leicht oder moderat ausgeprägt und wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Damoctocog alfa pegol-Gabe assoziiert eingestuft. Über alle Behandlungsgruppen betrachtet (inkl. „bei Bedarf“ und aller Prophylaxegruppen)

- waren die meisten UE (37,3% aller Patienten) auf „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bezogen, wobei Nasopharyngitis als häufigstes Ereignis auftrat.
- Es gab zwei berichtete therapieassoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen: eine Hypersensitivitätsreaktion und eine berichtete Überdosierung ohne zugehöriges unerwünschtes Ereignis.
 - Wie bei jedem intravenös verabreichtem Proteinprodukt erwartet, waren allergische Hypersensitivitätsreaktionen möglich. Bei zwei Patienten traten solche Reaktionen auf (eine nicht schwerwiegende Reaktion nach der 1. Dosis, eine schwerwiegende Reaktion nach der 4. Dosis). Alle Symptome klangen ohne medizinische Intervention wieder ab.
- Kein Patient entwickelte Inhibitor-Antikörper gegen FVIII ($\geq 0,6$ BU/mL) während der Studie.
 - Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol hatte keine unerwünschten Auswirkungen auf Laborwerte oder Vitalparameter (3).
 - Es gab keinen Nachweis einer PEG-Akkumulation und auch die quantitativen PEG-Messungen lagen unterhalb der unteren Nachweisgrenze (*lower limit of quantification*, LLOQ) während der 36 Behandlungswochen (3).
 - Insgesamt wies Damoctocog alfa pegol ein positives Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf.

Sicherheit der Studie 13024 Teil A Extensionsphase

- Bei den 121 Patienten, denen Damoctocog alfa pegol in der Extensionsphase des Teils A der Studie verabreicht worden war, wurden insgesamt 10.831 ED (mediane Behandlungsdauer 464 Tage, mediane Anzahl Expositionstage 91 ED) verabreicht. Zum Datenschnitt der Interimsanalyse erhielten 103 Patienten akkumuliert ≥ 100 ED (6).
- Die meisten UE waren leicht oder moderat ausgeprägt und wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Damoctocog alfa pegol-Gabe assoziiert eingestuft. Über alle Behandlungsgruppen betrachtet (inkl. „bei Bedarf“ und aller Prophylaxegruppen) waren die meisten UE (53,7% aller Patienten) auf „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bezogen, wobei Nasopharyngitis als häufigstes Ereignis auftrat.
- Bei 20 Patienten traten insgesamt 23 SUE auf.
- Drei in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei insgesamt 2 Patienten auf: ein anormaler Leberfunktionstest und zweimal Rückenschmerzen bei einem Patienten. Diese beiden Patienten brachen die Studie ab.
- Kein Patient entwickelte Inhibitor-Antikörper gegen FVIII ($\geq 0,6$ BU/mL) während der Extensionsphase.

- Kein Patient war während der Extensionsphase hinsichtlich Anti-Damococog alfa pegol-Antikörpern und Anti-PEG-Antikörpern oberhalb der Detektionsgrenze positiv (6).
- Die Behandlung mit Damococog alfa pegol hatte keine unerwünschten Auswirkungen auf Laborwerte oder Vitalparameter (6).
- Es gab keinen Nachweis einer PEG-Akkumulation und auch die quantitativen PEG-Messungen lagen unterhalb der LLOQ während des Behandlungszeitraumes (6).
- UE, die im Zusammenhang mit einer abnormen hepatischen Funktion stehen, wurden bei 3 Patienten berichtet. Zwei dieser Patienten hatten entweder eine chronische Hepatitis C oder nahmen hepatotoxische Medikamente zur Behandlung anderer Begleiterkrankungen ein, die zu dem Ereignis beigetragen haben könnten.

Die Ergebnisse zur Sicherheit der Extensionsphase des Teil A waren konsistent mit den Beobachtungen während der Hauptstudie von Teil A.

Sicherheit der Studie 13024 Teil B

- 14 Patienten unterzogen sich erfolgreich 17 Operationen im Teil B der Studie unter Verwendung von Damococog alfa pegol zur Hämostase.
- Die Gesamtdosis aller Injektionen bei den 14 Patienten während der 17 Operationen lag im Median bei 22.710,0 IU, wobei die Gesamtdosis pro kg Körpergewicht im Median 260,8 IU/kg betrug.
- Die meisten UE waren leicht oder moderat ausgeprägt und wurden vom Prüfarzt als nicht mit Damococog alfa pegol assoziiert eingestuft. Therapieassoziierte UE wurden bei 12 von 16 Patienten berichtet, welche die Studienmedikation während des Teils B der Studie erhalten hatten. Bei 3 Patienten traten 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, inklusive 2 Patienten mit 3 SUE mit Kausalität zur Studienmedikation.
- Damococog alfa pegol zeigte keine erkennbaren unerwünschten Effekte hinsichtlich der Routine-Sicherheitsparameter oder die Vitalparameter (3).
- Das Sicherheitsprofil von Damococog alfa pegol bei größeren Operationen ist konsistent mit dem, welches bei dieser Klasse von Medikamenten zu erwarten ist.

Sicherheit der Studie 13024 Teil B Extensionsphase

- Drei Patienten unterzogen sich erfolgreich 3 Operationen im Teil B der Extensionsphase unter Verwendung von Damococog alfa pegol zur Hämostase.
- Die kumulierte Gesamtdosis aller Injektionen bei den 17 Patienten (Hauptstudie und Extensionsphase) über die 20 größeren Operationen lag im Median bei 24.420,0 IU, wobei die Gesamtdosis pro kg Körpergewicht im Median 277,1 IU/kg betrug (6).

- Die meisten UE waren leicht oder moderat ausgeprägt und wurden vom Prüfarzt als nicht mit Damoctocog alfa pegol assoziiert eingestuft. Therapieassoziierte UE wurden bei 14 von 19 Patienten berichtet, welche die Studienmedikation während des Teils B (Hauptstudie und Extensionsphase) der Studie erhalten hatten. Während des Teils B der Extensionsphase traten ferner keine neuen SUE oder mit der Behandlung assoziierten unerwünschten Ereignisse (*treatment emergent adverse event*, TEAE) auf.
- Damoctocog alfa pegol zeigte keine erkennbaren unerwünschten Effekte hinsichtlich der Routine-Sicherheitsparameter oder die Vitalparameter (6).
- Das Sicherheitsprofil von Damoctocog alfa pegol bei größeren Operationen ist konsistent mit dem, welches bei dieser Klasse von Medikamenten zu erwarten ist.

Die Ergebnisse zur Sicherheit des Teils B der Extensionsphase waren konsistent mit den Beobachtungen zum Teil B der Hauptstudie.

Pharmakokinetik Studie 13401

Die Daten der Einstufen- und chromogenen Assays zeigen, dass die Halbwertszeit $t_{1/2}$ nach Verabreichung von Damoctocog alfa pegol für beide Kohorten (Hochdosis- und Niedrigdosis-Kohorte) höher war als die für Kogenate FS. Die mittleren Verhältniswerte über die Kohorten und Assaytypen deuten darauf hin, dass im Vergleich die Halbwertszeit für Damoctocog alfa pegol 32% bis 48% über der von Kogenate FS beträgt.

Im direkten Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten KOGENATE® Bayer (Octocog alfa 25 IU/kg Einzeldosis) zeigte Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) verabreicht als Einzeldosis eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42% basierend auf den chromogenen Assaywerten in Studie 13401.

Auch die AUC-Werte lagen im Vergleich zu Kogenate FS nach einer Dosis von Damoctocog alfa pegol höher, unabhängig davon, welches Assay zur Messung der Stichprobe gewählt wurde.

Das scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady state* nach Gabe von Damoctocog alfa pegol war gering und die Mittelwerte reichten von 0,33 bis 0,43 dl/kg über die Kohorten sowie Einfach- und Mehrfachdosen und die Gesamtkörper-Clearance reichte von 0,012 bis 0,016 dl/h/kg. Diese Werte basieren auf Stichprobenanalysen mit Hilfe des chromogenen Assays.

Daten, die aus der Stichprobenanalyse unter Verwendung des chromogenen Assays abgeleitet wurden, zeigten eine Halbwertszeit von ~19 Stunden basierend auf Einzel- und Mehrfachdosendaten beider Kohorten. Die Halbwertszeit war konsistent über beide Dosen nach Einzel- und Mehrfachdosen basierend sowohl auf chromogenen als auch einstufigen Assaywerten. Die Halbwertszeit aufgrund des PEG-Aufnahme-Assays war etwas geringer als die beobachtete Halbwertszeit auf Grundlage der einstufigen und chromogenen Assaywerten.

Basierend auf chromogenen Assaywerten stiegen die mittlere AUC- und C_{\max} -Werte um ungefähr 30% bei einer Mehrfachdosis von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol 2x/Woche im Vergleich zu einer Einfachgabe von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol. Der Anstieg der AUC- und C_{\max} -Werte nach einer Mehrfachdosis von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol 1x wöchentlich im Vergleich zu einer Einfachgabe von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol betrug ~7-9%. Die Daten auf Basis des einstufigen Assays und des PEG-Aufnahme-Assays zeigten vergleichbare Trends.

Die durchschnittlichen Gesamt-FVIII-Recoverywerte betrugen 2,65 (chromogener Assay) und 3,20 (Einstufen-Assay).

Sicherheit Studie 13401

Es wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in dieser Studie gemeldet. Ein Patient hatte eine Blutung im rechten Becken und wurde stationär aufgenommen. Die Blutung trat 5 Tage nach der letzten Dosis von 25 IU/kg während der PK-Probennahmewoche auf. Das Blutungsereignis bildete sich vollständig zurück und der Prüfarzt bewertete es als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend.

Es wurden in der Studie nur gelegentlich unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung berichtet. Ein Patient der Hochdosis-Kohorte hatte Zahnschmerzen. In der Niedrigdosis-Kohorte wurden 7 mit der Behandlung-assoziierte unerwünschte Ereignisse bei 3 Studienteilnehmern berichtet: Ein Patient erlitt eine Beckenblutung, was als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis definiert war; ein weiterer Patient erlebte Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe und der 3. Patient klagte über Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie und Kopfschmerzen (3 separate Ereignisse).

Es gab keine klinisch signifikanten Änderungen in jeglichen Laborwerten von der Screening-Visite bis zum Ende der Studie (9).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Aufgrund des jahrzehntelangen Einsatzes von Faktor VIII in der Therapie der Hämophilie A ist die Wirksamkeit dieser Produkte gut untersucht und erwiesen. Die EMA verlangt daher zur Zulassung nicht vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Die in diesem Dossier dargestellten, zulassungsrelevanten Studien 13024 und 13401 sind in Absprache mit der EMA gemäß der Leitlinie zur klinischen Prüfung humanplasmatischer und rekombinanter Faktor VIII-Produkte konzipiert worden (1).

Die Qualität der Studien 13024 und 13401 entspricht den Anforderungen der EMA. Die untersuchten Endpunkte sind regelhaft in klinischen Studien in der Hämophilie A eingesetzte patientenrelevante Endpunkte und werden neben der EMA auch seitens der *World Federation of Hemophilia* (WFH) empfohlen (1, 24). Daher werden die Studien 13024 sowie 13401 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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.

Die Hämophilie A ist eine Blutgerinnungsstörung, die auf einem Mangel des Gerinnungsfaktors VIII beruht. Durch das Fehlen von Faktor VIII in der Gerinnungskaskade kann die Blutgerinnung nicht vollständig ablaufen. Verlängerte und vermehrte Blutungen sind die Folge sowie das Auftreten von spontanen Blutungen in die Gelenke, das Muskel- oder

Bindegewebe. Auch lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise intrakranielle Blutungen sind bedingt durch die Blutungsneigung häufig (24).

Zur Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit Hämophilie A in der Prophylaxe und Bedarfsbehandlung wurden die pivotalen Studien 13024 und 13401 herangezogen. In diesen Studien konnte für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) eine sehr gute Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit und reduzierter Injektionsfrequenz gezeigt werden. Tabelle 4-129 stellt das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im Detail dar.

Tabelle 4-129: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Mortalität</i> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse 	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Annualisierte Blutungsrate</i> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Gesamtblutungsrate • Annualisierte Spontanblutungsrate • Annualisierte Gelenk-Blutungsrate • Annualisierte Trauma-induzierte Blutungsrate • Annualisierte Muskel-Blutungsrate • Annualisierte für Haut/Mukosa-Blutungsrate 	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Responderraten</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Weitere Blutungsvariablen</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Blutungscharakteristika</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Behandlung von Blutungen</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	Patientenpopulation	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Brief Pain Inventory (BPI)</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Pharmakokinetische Variablen</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Health Utility Index Mark 2 (HUI2)</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen</i>	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	Gesamte Zielpopulation	Kein grösserer Schaden

Mortalität

In den genannten Studien wurde die Mortalität anhand der fatalen unerwünschten Ereignisse erhoben. Es wurden in den Studien 13024 bzw. 13024 Extensionsphase und 13401 keine Todesfälle bei den an der Studie teilnehmenden Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg registriert.

Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) für alle Blutungen (definiert als die Summe aus Spontanblutungen und traumatischen Blutungsepisoden) lag in der Hauptwirksamkeitsperiode (Woche 10-36) der Studie 13024 über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 2,09 (Min. 0,0; Max. 53,1). 38,2% der Patienten hatten keine Blutungen. In den Subgruppenanalysen

nach Behandlungsregime zeigte sich eine mediane ABR zwischen 1,9 und 4,1, wobei in allen Dosierungsgruppen Patienten ohne eine Blutung vorhanden waren.

Die ABR in der Bedarfsbehandlung (Hauptwirksamkeitsperiode Woche 0-36) lag mit 23,42 (Min. 7,3; Max. 83,2) im Median über dem Wert für die Prophylaxe, was den therapeutischen Stellenwert der prophylaktischen Behandlung bestätigt.

Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) lag über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 0,0 (Min. 0,0; Max. 53,1) und somit niedriger als bei der Bedarfsbehandlung (Median 14,29; Min. 0,0; Max. 48,0).

In der Studie 13024 Extensionsphase (mittlere Behandlungszeit von 1,3 Jahren) lag die ABR über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 1,17 (Min. 0,0; Max. 34,9). 30,8% der Patienten wiesen keine Blutungen auf. Die ABR bei alleiniger Bedarfsbehandlung lag in der Extensionsphase im Median bei 32,96 (Min. 13,4; Max. 82,8).

Die annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR) lag über alle Prophylaxearme in der Extensionsphase im Median bei 0,62 (Min. 0,0; Max. 22,8) und bei der Bedarfsbehandlung im Median bei 18,04 (Min. 4,5; Max. 52,2).

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) erwies sich auch bei der Behandlung von Blutungen als sehr effektiv. Unabhängig vom Behandlungsregime konnten die meisten Blutungen (im Teil A der Studie) mit nur einer Injektion gestoppt werden (79,5% in der Bedarfsgruppe und 82,9% in den Prophylaxegruppen). In der Extensionsphase konnten 92,25% aller Blutungen mit 1-2 Injektionen behandelt werden.

Die Ergebnisse des Faktorverbrauchs während der Routine-Prophylaxe (10-36 Wochen) waren in den Prophylaxegruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“, „alle 5 Tage“ und „alle 7 Tage“ ähnlich. Der höchste Verbrauch wurde in der Gruppe „2x/Woche ungeeignet für Randomisierung“ beobachtet, d. h. bei Patienten, die wegen häufiger Blutungen nicht für eine Randomisierung in eine Gruppe mit größerem Injektionsintervall in Frage kamen.

Die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) wurde in der Extensionsphase des Teils A (Bedarfs- oder Prophylaxebehandlung) der Studie 13024 auch durch den Patienten selbst bewertet. Damoctocog alfa pegol zeichnet sich hier durch Erfolgsraten (definiert als Anteil an Blutungen mit durch den Patienten als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen) von 70,4% in der Bedarfsbehandlung und 85,5% in allen Prophylaxearmen. aus. In Teil B der Studie 13024 wurde die hämostatische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol während chirurgischer Eingriffe beurteilt. Damoctocog alfa pegol zeichnete sich bei insgesamt 17 großen Operationen durch eine Erfolgsrate (bewertet als Anteil an Operationen mit als exzellent oder gut bewertetem Ansprechen durch den Arzt) von 100% aus. Gleich gute Ergebnisse wurden in 3 größeren chirurgischen Eingriffen erzielt, die in der Extensionsphase durchgeführt worden waren.

Anhand des Fragebogens *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) konnten die Patienten den Schweregrad der Schmerzen sowie den Grad der Beeinträchtigung von Gefühlen und Funktionen durch die Schmerzen bewerten. Im Verlauf der Studie (Woche 0-36) gab es einen Trend zur Abnahme der Schmerz-Interferenz-Level in allen Behandlungsgruppen; diese überschritten jedoch nicht die klinische Relevanzschwelle (*Minimal Important Difference*, MID) von mindestens 2 Punkten.

Pharmakokinetik: Im direkten Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten KOGENATE® Bayer (Octocog alfa 25 IU/kg Einzeldosis) zeigte Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) verabreicht als Einzeldosis eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42% in Studie 13401 (chromogener Assay). Die Daten der Einstufen- und chromogenen Assays ergaben, dass die Halbwertszeit $t_{1/2}$ nach Verabreichung von Damoctocog alfa pegol für beide Kohorten (Hochdosis- und Niedrigdosis-Kohorte) höher war als die für KOGENATE® Bayer (Kogenate FS). So deuten die mittleren Verhältniswerte über die Kohorten und Assaytypen darauf hin, dass der mittlere Anstieg der Halbwertszeit 32% bis 48% für Damoctocog alfa pegol im Vergleich zu Kogenate FS beträgt. Diese pharmakokinetischen Ergebnisse für Damoctocog alfa pegol wurden in Studie 13024 bestätigt.

Sicherheit

Grundsätzlich konnte in den Studien 13024 und 13401 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) demonstriert werden. Im Beobachtungszeitraum traten keine Todesfälle in den Studien auf. Unerwünschte Ereignisse traten zu 74,6% in der Hauptstudie und 67,8% in der Extensionsphase auf, waren meist leicht bis moderat ausgeprägt und standen überwiegend nicht mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf Labor- oder Vitalparameter registriert.

In Teil A der Studie 13024 kamen die 134 teilnehmenden Patienten zusammen auf 7.409 Expositionstage über die 36-wöchige Behandlungsdauer (mediane Therapiedauer 254,5 Tage, mediane Zahl der Expositionstage 58,0). Entsprechend den Vorgaben des Studiendesigns wiesen 93 Patienten mindestens 50 Expositionstage auf.

In der Hauptstudie wurden zwei schwerwiegende UE (SUE) in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend berichtet: eine Hypersensitivitätsreaktion (nach der 4. Injektion) und ein Bericht einer Überdosierung ohne UE. Der Patient mit der Hypersensitivitätsreaktion, sowie ein weiterer in diesem Studienteil brachen die Studie ab. Eine weitere nicht-schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktion (nach der 1. Injektion) bildete sich, wie auch die schwerwiegende, ohne medizinische Intervention vollständig zurück.

Kein Patient entwickelte inhibitorische Faktor VIII-Antikörper ($\geq 0,6$ BU/ml; BU: *Bethesda Unit*) während der Studie.

In der Extensionsphase der Studie 13024 wurde Damoctocog alfa pegol (Jivi®) im Allgemeinen in allen Prophylaxeregimen sowie bei Bedarf gut vertragen. Es traten drei größere Blutungen auf. Ferner traten drei in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei insgesamt zwei

Patienten auf: ein anormaler Leberfunktionstest und zweimal Rückenschmerzen bei einem Patienten. Diese beiden Patienten brachen die Studie ab. Kein Patient entwickelte Faktor VIII-Inhibitoren (>0,6 BU).

Im Teil B der Studie 13024 unterzogen sich 14 Patienten insgesamt 17 größeren operativen Eingriffen.

Die mediane Gesamtdosis von Damoctocog alfa pegol über alle Injektionen für die 14 Patienten während der 17 Operationen betrug 22.710 IU mit einer medianen Gesamtdosis pro kg KG von 260,8 IU/kg.

Die meisten UE waren leicht bis moderat ausgeprägt und wurden nicht mit der Studienmedikation in kausalen Zusammenhang gebracht. Bei 3 Patienten traten insgesamt 4 SUE auf.

In der Pharmakokinetik-Studie 13401 wurde ein SUE beobachtet (Blutung in das Becken mit erforderlicher stationärer Aufnahme). Die Blutung trat 5 Tage nach der letzten Dosis von 25 IU/kg während der Woche der PK-Probensammlung auf. Die Blutungsfolgen bildeten sich zurück und der Prüfarzt sah keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Subgruppenanalysen

Da es sich bei den Studien 13024 und 13401 um nicht kontrollierte Interventionsstudien handelt, wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt. Da die Studienteilnehmer in beiden Studien nur männlichen Geschlechts bzw. nur an der schweren Form der Hämophilie A erkrankt waren, wurde zudem weder eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht noch nach Krankheitsschwere durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse im Rahmen der zusätzlichen Analyse der klinischen Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit während der chirurgischen Teilstudie der Studie 13024 wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da insgesamt nur 14 Patienten in der Population mit größeren chirurgischen Eingriffen eingeschlossen waren.

Aus Gründen der Transparenz und der Vollständigkeit halber wurden dennoch zu den beschriebenen Endpunkten für die folgenden vom G-BA geforderten und *a priori* definierten Subgruppen deskriptive Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Zielgelenk
- Alter, Gruppierung 1 und 2
- Ethnische Herkunft
- Region, Gruppierung 1 und 2
- BMI, Gruppierung 1 und 2
- Vorangegangene Behandlung
- Anzahl Blutungen
- HIV/HCV

Die entsprechenden Daten aus den Subgruppenanalysen zum vorliegenden Dossier sind in der Anlage als Referenz (PDF) hinterlegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.16).

Die dargestellten deskriptiven Subgruppenanalysen sind jedoch nicht zur Ableitung einer Modifikation des Behandlungseffektes geeignet. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ergeben sich keine Änderungen bei der Herleitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation.

Aus diesen genannten Gründen wird davon abgesehen, die Ergebnisse der Subgruppen an dieser Stelle zusammenfassend darzustellen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Therapieziel der Behandlung der Hämophilie A ist die Vermeidung und die Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden. Um dieses Ziel zu erreichen, wird seit Jahrzehnten erfolgreich der fehlende Blutgerinnungsfaktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII substituiert. Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) ist ein rekombinantes Faktor VIII-Produkt, dessen verlängerte Halbwertszeit in der Phase I-Studie 13401 im Vergleich zu Kogenate[®]-Bayer nachgewiesen und durch die Ergebnisse der Studie 13024 bestätigt wurde.

Basierend auf den Ergebnissen der pharmakokinetischen Studie wurde Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) in der Phase II/III-Studie 13024 zur Prophylaxe in Dosierungen von 2x/Woche, alle 5 Tage und alle 7 Tage angewendet.

Im Ergebnis zeigt Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) eine sehr gute Wirksamkeit über alle Prophylaxegruppen hinweg und unabhängig von der Anwendungsfrequenz. Über alle Prophylaxearme hinweg wurde in der Hauptstudie eine ABR von im Median 2,09 (Min. 0,0; Max. 53,1) und eine AsBR von im Median 0,0 (Min. 0,0; Max. 53,1) erreicht. 38,2% der Patienten hatten keine Blutungen. Das Behandlungsregime „bei Bedarf“ zeigt mit einer ABR von im Median 23,42 (Min. 7,3; Max. 83,2) ein deutlich höheres Blutungsrisiko als die Prophylaxe-Gruppe. Gleiches gilt für die „bei Bedarf“ AsBR von 14,29 (Min. 0,0; Max. 48,0).

In der Studie 13024 Extensionsphase (mittlere Behandlungszeit von 1,3 Jahren) lag die ABR über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 1,17 (Min. 0,0; Max. 34,9). Die AsBR lag über alle Prophylaxearme in der Extensionsphase im Median bei 0,6 (Min. 0,0; Max. 22,8). 30,8% der Patienten wiesen keine Blutungen über diesen Beobachtungszeitraum auf. (Min. 4,4; Max. 67,7). Die ABR bei alleiniger Bedarfsbehandlung lag in der Extensionsphase im Median bei 32,96 (Min. 13,4; Max. 82,8) und bei der Bedarfsbehandlung im Median bei 18,0 (Min. 4,5; Max. 52,2).

Zusätzlich zur ausgezeichneten Wirksamkeit konnte in den hier dargestellten Studien 13024 bzw. 13024 Extensionsphase und 13401 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) über alle Anwendungsregime gezeigt werden. Es traten keine

Todesfälle auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) sowohl in der Bedarfs- als auch in der Prophylaxebehandlung über alle Anwendungsregimes hinweg gegeben ist. Eine Verringerung der Anwendungsfrequenz von bis zu einmal pro Woche im Rahmen der Prophylaxetherapie führt im Vergleich zu nicht halbwertszeitverlängernden rekombinanten Faktor VIII-Produkten zu folgendem patientenrelevanten Zusatznutzen:

- **Erhöhung der Lebensqualität des Patienten**, denn intravenöse Injektionen stellen eine hohe Belastung für den Patienten im Versorgungsalltag dar. Die Verlängerung der injektionsfreien Intervalle ermöglicht dem Patienten auf diese Weise eine verbesserte Teilhabe im beruflichen, schulischen und sozialen Umfeld
- **Gesteigerte Adhärenz der behandelten Patienten** mit positiven Auswirkungen auf den Therapieerfolg.
- **Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen** in Form von injektionsbedingter Nebenwirkungen, da häufige intravenöse Injektionen zu einem graduellen Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächlichen Venenthrombosen und lokalen Vernarbungen der Venen führen.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Hämophilie A werden nicht vergleichende Studien zur Zulassung akzeptiert. Die beiden pivotalen Studien 13024 und 13401 wurden daher nicht kontrolliert durchgeführt, wodurch es nicht möglich ist, den hier dargestellten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau der Ergebnisse ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Aufgrund des jahrzehntelangen Einsatzes von Faktor VIII in der Therapie der Hämophilie A ist die Wirksamkeit dieser Produkte gut untersucht und erwiesen. Die EMA verlangt daher zur Zulassung nur nicht vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Die in diesem Dossier dargestellten, zulassungsrelevanten Studien 13024 und 13401 sind in Absprache mit der EMA gemäß der Leitlinie zur klinischen Prüfung humanplasmatischer und rekombinanter Faktor VIII-Produkte konzipiert worden (1).

Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der BÄK und gibt die Behandlungsrealität wieder (2).

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

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

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Bei der Betrachtung der Nutzendimension *Morbidität* werden die Surrogatendpunkte Faktor VIII-Aktivität und AUC/Dosis (pharmakokinetische Parameter) verwendet.

Gemäß der *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products* sind pharmakokinetische Parameter, wie die Faktor VIII-Aktivität und die AUC, Surrogatendpunkte der Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates (1).

Ein Faktor VIII-Spiegel <1% wird mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (37). Die Zugabe von Faktor VIII in den Blutkreislauf, damit mindestens eine Faktor VIII-Aktivität über 1% gewährleistet wird, reduziert die Blutungsneigung erheblich. Je länger der Faktor VIII-Spiegel über dem Schwellenwert von 1% gehalten werden kann, desto länger kann ein Schutz vor vermehrten Blutungen bestehen. Neben der Faktor VIII-Konzentration über die Zeit gibt die AUC_{0-t} ebenfalls Auskunft über die Bioverfügbarkeit eines Faktor VIII-Präparates im Körper und bestimmt wie lange ein Schutz vor Durchbruchblutungen besteht.

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

Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen dem Faktor VIII-Spiegel und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Blutungen wissenschaftlich anerkannt und in den entsprechenden Leitlinien ausgeführt (1, 2, 24).

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).

Studienbezeichnung	Quelle
--------------------	--------

13024	<p>A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (PROTECT VIII (PROphylaxis in hemophilia A patientS via directly pEgylated long-aCTing rFVIII)</p> <p>Publikationen zur Studie</p> <p><i>Reding et al.</i> (2017) Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. <i>Journal of thrombosis and haemostasis: J Thromb Haemost</i> 2017;15(3):411-9 (43)</p> <p>Protokoll der Studie</p> <p>Bayer HealthCare AG, Germany 2014</p> <p>Integrated Clinical Study Protocol (02 DEC 2014)</p> <p>A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Version 5.0: 02.12.2014 (4)</p> <p>Studienberichte der Studie</p> <p><u>Hauptstudie</u></p> <p>Bayer AG, Germany 2017</p> <p>Amended Clinical Study Report PH-37583 (6 JUL 2017)</p> <p>A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (3)</p> <p><u>Extensionsphase</u></p> <p>Bayer HealthCare AG, Germany 2017</p> <p>Amended Clinical Study Report PH-38453 (8 MAY 2017)</p> <p>A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (6)</p> <p>Dokumentation der statistischen Methoden</p>
--------------	--

Studienbezeichnung **Quelle**

Bayer HealthCare 2015

Statistical Analysis Plan

A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia (5)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov NCT01580293 (42)

clinicaltrialsregister.eu 2011-005210-11 (55)

ICTRP (WHO) NCT01580293 (56)

PharmNet.Bund 2011-005210-11 (57)

Post-hoc-Analysen (Zusatzanalysen)

SCO:SSiS, 2018 für Bayer Vital GmbH

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Wirksamkeit Tabellen Morbidität/Lebensqualität, Gesamtanalyse - Version 2 (50)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Sicherheit Tabellen, Gesamtanalyse - Version 4 (49)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Sicherheit Tabellen, Gesamtanalyse nach SOC und PT - Version 4 (52)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Morbidität/Lebensqualität - Tabellen, Subgruppenanalysen - Version 2 (54)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A. Safety-Tabellen, Subgruppenanalysen. Version 4 (53)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A. Bluttransfusionen, 13024 Teil B - Version 1 (51)

Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A. Blutungen in den letzten 12 Monaten, 13024 Teil B - Version 1 (47)

13401

An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A

Publikation zur Studie

Coyle et al. (2014) Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):488-96 (45)

Studienbezeichnung **Quelle****Protokoll der Studie**

Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc., Montville, NJ, USA 2010

Clinical Study Protocol (31 MAR 2010)

An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. Version: 1.0. (7)

Studienberichte der Studie

Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc., Montville, NJ, USA

Clinical Study Report (03 APR 2013)

An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A (9)

Dokumentation der statistischen Methoden

Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc., Montville, NJ, USA

Statistical Analysis Plan (20-June-2012)

An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A, Version 2.0 (8)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov NCT01184820 (44)

ICTRP (WHO) NCT01184820 (58)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Draft. 12 Oktober 2017. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. p. 1-24.
2. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage.

Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. 2014.

3. Bayer AG. Studie 13024 Clinical Study Report PH-37583: A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Version: 3.0. 06.07.2017. 2017:1-1305.
4. Bayer HealthCare AG. Studie 13024 Integrated Clinical Study Protocol: A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Version 5.0: 02.12.2014. 2014:1-259.
5. Bayer HealthCare AG. Studie 13024 Statistical Analysis Plan: A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Version: 6.0. 07.08.2015. 2015:1-28.
6. Bayer HealthCare AG. Studie 13024 Extension Clinical Study Report PH-38453: Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Version: 2.0. 08.05.2017. 2017:1-821.
7. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studie 13401 Clinical Study Protocol: An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. Version: 1.0. 31.03.2010. 2010:1-64.
8. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studie 13401 Statistical Analysis Plan: An open-label Phase I trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. 16.1.09.1a Statistical Analysis Plan, Version: 2.0, 20-June-2012; als Teil des Dokuments "16.1.9 Statistical methods and database errata". 2012:1-8.
9. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studie 13401 Clinical Study Report PH-36909: An open-label Phase I trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. Version: 1.0. 03.04.2013. 2013:1-694.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018. 2018.
11. Bayer AG. Fachinformation Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 22. November 2018. 2018:1-6.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.

13. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Verwendeter Filter RANDOMISED CONTROLLED TRIALS für Literaturrecherche in EMBASE (aufgerufen am 05.07.2018) 2018. Available from: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.
15. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in MEDLINE (Pubmed): Suchstrategie und Trefferzahl für Damoctocog alfa pegol aus der Recherche vom 08.10.2018. 2018:1.
16. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in EMBASE: Suchstrategie und Trefferzahl für Damoctocog alfa pegol aus der Recherche vom 08.10.2018. 2018:1.
17. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in Cochrane Library: Suchstrategie und Trefferzahl für Damoctocog alfa pegol aus der Recherche vom 08.10.2018. 2018:1.
18. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in ClinicalTrials.gov: Suchstrategie für Damoctocog alfa pegol (Screenshot vom 08.10.2018). 2018.
19. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register: Suchstrategie für Damoctocog alfa pegol (Screenshot vom 08.10.2018). 2018.
20. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in PharmNet.Bund: Suchstrategie für Damoctocog alfa pegol (Screenshots vom 08.10.2018). 2018.
21. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in ICTRP WHO: Suchstrategie für Damoctocog alfa pegol (Screenshots vom 08.10.2018). 2018.
22. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche auf Webpage des G-BA: Suchstrategie für Damoctocog alfa pegol (Screenshot vom 09.10.2018). 2018.
23. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2016;27(8):845-54.
24. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2013;19(1):e1-47.
25. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010;8(9):1895-902.
26. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH). Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Turoctocog alfa (veröffentlicht am 15. April 2014; Vorgangsnummer 2014-01-15-D-092; IQWiG Bericht Nr. 218) 2014:1-6.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 305: Therapie von Hämophilie-Patienten, Rapid Report. Auftrag: A13-07, Version: 1.0, Stand: 28.05.2015. 2015. p. 1-312.
28. McCarthy WJ, Valentino LA, Bonilla AS, Goncharova I, Taylor A, Pooley TA, et al. Arteriovenous fistula for long-term venous access for boys with hemophilia. *Journal of vascular surgery.* 2007;45(5):986-90; discussion 90-1.

29. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and clinical risk management*. 2008;4(1):269-86.
30. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):535-44.
31. Batt K, Recht M, Cooper DL, Iyer NN, Kempton CL. Construct validity of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient preference and adherence*. 2017;11:1369-80.
32. Barr RD, Saleh M, Furlong W, Horsman J, Sek J, Pai M, et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. *American journal of hematology*. 2002;71(3):152-60.
33. Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(5):1023-34.
34. Bradley CS, Bullinger M, McCusker PJ, Wakefield CD, Blanchette VS, Young NL. Comparing two measures of quality of life for children with haemophilia: the CHO-KLAT and the Haemo-QoL. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12(6):643-53.
35. von Mackensen S, Bullinger M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10 Suppl 1:17-25.
36. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
37. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(3):413-20.
38. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2013;11(3):327-9.
39. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Outcome in moderate haemophilia. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2014;12 Suppl 1:s330-6.
40. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;17(1):41-4.
41. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050)

- geändert worden ist (aufgerufen am 10.12.2018) 2017. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
42. ClinicalTrials.gov. NCT01580293 (Studie 13024): A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A (PROTECT-VIII); Sponsor: Bayer (aufgerufen am 02.11.2018) 2018 [updated July 27, 2018]02.11.2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580293>.
 43. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2017;15(3):411-9.
 44. ClinicalTrials.gov. NCT01184820 (Studie 13401): Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration, Sponsor: Bayer (aufgerufen am 02.11.2018) 2018 [updated September 7, 2018]02.11.2018]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01184820?term=NCT01184820&rank=1>.
 45. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2014;12(4):488-96.
 46. ClinicalTrials.gov. NCT01775618 (Studie 15912): Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A (PROTECT Kids); Sponsor: Bayer (aufgerufen am 06.12.2018) 2018 [updated November 22, 2018]06.12.2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01775618>.
 47. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Blutungen in den letzten 12 Monaten, 13024 Teil B - Version 1. 2018:1-3.
 48. Thomson G, Holme P, Wang M, Enriquez M, editors. Effective protection for >5 years with BAY 94-9027 prophylaxis: interim results from the PROTECT VIII extension trial. Presented at 11th Annual Congress, European Association for Hemophilia and Allied Disorders; 2018; February 7-9, 2018; Madrid, Spain.
 49. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Safety Tabellen, Gesamtanalyse - Version 4. 2018:1-8.
 50. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Wirksamkeit Tables Morbidität/Lebensqualität, Gesamtanalyse (Overall) - Version 2. 2018:1-42.
 51. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Bluttransfusionen, 13024 Teil B - Version 1. 2018:1-3.
 52. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Safety Tabellen, Gesamtanalyse nach SOC und PT - Version 4. 2018:1-83.
 53. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Subgruppenanalysen Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Safety-Tabellen, Subgruppenanalysen - Version 4. 2018:1-44.

54. Bayer Vital GmbH. Studie 13024 Zusatzanalysen SCO:SSiS: Subgruppenanalysen Nutzendossier für Jivi® in Haemophilie A - Morbidität/Lebensqualität-Tabellen, Subgruppenanalysen - Version 2. 2018:1-429.
55. European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). EudraCT Number: 2011-005210-11 (Studie 13024): A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (aufgerufen am 02.11.2018) 2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005210-11.
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. NCT01580293 (Studie 13024): A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A PROTECT-VIII (aufgerufen am 02.11.2018) 2018 [02.11.2018]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01580293>.
57. PharmNet.Bund Klinische Prüfungen EudraCT number 2011-005210-11 (Studie 13024): A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (aufgerufen am 02.11.2018) 2018 [02.11.2018]. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.
58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. NCT01184820 (Studie 13401): Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration (aufgerufen am 02.11.2018) 2018 [updated 17 September 2018]02.11.2018]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01184820>.
59. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health. 2004;94(3):361-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-131 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	08.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (13)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Search ((((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) OR (((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw] OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw]))))) NOT (("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh]))	6.428.726
#2	Search (damoctocog*) OR (BAY 94-9027) OR (BAY 94 9027) OR (BAY 949027) OR (BAY94 9027) OR (BAY949027) OR (BAY-949027) OR (BAY-94-9027) OR (jivi[Title/Abstract]) OR (jivi[Other Term]) OR (jivi[Text Word]) OR (jivir[Title/Abstract]) OR (jivitm[Title/Abstract]) OR (jivir[Other Term]) OR (jivitm[Other Term]) OR (jivir[Text Word]) OR (jivitm[Text Word])	8
#3	Search (#1) AND #2	5

Tabelle 4-132 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	08.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, http://www.sign.ac.uk/search-filters.html	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'	1.602.383
#2	'randomization'/exp	78.518

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	08.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, http://www.sign.ac.uk/search-filters.html	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#3	'single blind procedure'/exp	31.685
#4	'double blind procedure'/exp	152.282
#5	'crossover procedure'/exp	55.685
#6	'placebo'/exp	327.778
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1.793.801
#8	'randomi?ed controlled'	709.261
#9	rct	32.424
#10	random* NEAR/2 allocat*	36.959
#11	'single blind*'	42.165
#12	'double blind*'	235.841
#13	(treble OR triple) NEAR/1 blind*	946
#14	placebo*	421.605
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1.047.304
#16	#7 OR #15	1.980.758
#17	'case study'/exp	63.415
#18	'abstract report'/exp	89.738
#19	'letter'/exp	969.098
#20	'case report'	2.376.875
#21	'conference paper':it	750.687
#22	'conference review':it	9.582
#23	'conference abstract':it	3.064.326
#24	'editorial':it	565.698

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	08.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, http://www.sign.ac.uk/search-filters.html	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#25	'letter':it	1.017.692
#26	'note':it	711.201
#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	8.213.238
#28	#16 NOT #27	1.449.088
#29	damoctocog*	1
#30	'bay 94-9027' OR 'bay94 9027' OR bay949027 OR 'bay 949027' OR 'bay 94 9027'	80
#31	'jivi':ti,ab,kw OR 'jivitm':ti,ab,kw OR 'jivir':ti,ab,kw	0
#32	'jivi':tn OR 'jivitm':tn OR 'jivir':tn	0
#33	#29 OR #30 OR #31 OR #32	83
#34	#28 AND #33	25

Tabelle 4-133 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	
Datum der Suche	08.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	jivi	0
#2	damoctocog*	0
#3	"bay 94-9027"	13
#4	#1 OR #2 OR #3	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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 ArzneimittelTabelle 4-134 (Anhang): Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	jivi OR damoctocog OR damoctocogalfa OR damoctocogalfapegol OR "bay 94-9027" OR "bay 94 9027" OR "bay 949027" OR bay-949027 OR bay94-9027 OR bay949027
Treffer	5

Tabelle 4-135 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	jivi OR damoctocog OR damoctocogalfa OR damoctocogalfapegol OR "BAY 94-9027" OR "BAY 94 9027" OR "BAY 949027" OR "BAY94 9027" OR BAY949027 OR BAY94-9027 OR BAY-949027
Treffer	2

Tabelle 4-136 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-2

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	Suche nach jivi in Title ODER jivi in Product name/code ODER damoctocog? in Active substance ODER damoctocog? in Product name/code ODER damoctocog? in Title ODER ?BAY 94-9027? in Title ODER ?BAY 94-9027? in Product name/code ODER ?BAY 94 9027? in Title ODER ?BAY94-9027? in Title
Treffer	1

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	Suche nach ?bay 949027? in Title ODER ?bay-949027? in Title ODER ?bay94 9027? in Title ODER ?bay94 9027? in Product name/code ODER ?bay94-9027? in Product name/code ODER ?bay949027? in Title
Treffer	0

Tabelle 4-137 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) – Suchtabellen 1-2

Suchtabelle 1:

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title (kein Suchbegriff) in the Condition jivi OR damoctocog* OR BAY 94-9027 OR BAY 94 9027 OR BAY 949027 OR BAY94 9027 OR BAY949027 OR BAY94-9027 OR BAY-949027 in the Intervention Recruitment Status is ALL
Treffer	5

Suchtabelle 2:

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	jivi OR damoctocog* OR BAY 94-9027 OR BAY 94 9027 OR BAY 949027 OR BAY94 9027 OR BAY949027 OR BAY94-9027 OR BAY-949027 in the Title AND (kein Suchbegriff) in the Condition AND (kein Suchbegriff) in the Intervention Recruitment Status is ALL
Treffer	7

Internetrecherche auf der Homepage des G-BA

Tabelle 4-138 (Anhang): Internetrecherche auf der G-BA-Webseite

Suchportal	Internetpräsenz des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/institution/sys/suche/
Datum der Suche	09.10.2018
Suchbegriffe	jivi "BAY 94-9027" "bay94 9027" damoctocog damoctocogalfa damoctocogalfapegol
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Damoctocog alfa pegol nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening keine Publikation aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe auch 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-139 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT01775618	Bayer. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01775618 (aufgerufen am 08.10.2018)	A9
2.	clinicaltrials.gov NCT02971930 ICTRP SEARCH PORTAL NCT02971930	Bayer. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. 2017. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02971930?term=NCT02971930&rank=1 (aufgerufen am 08.10.2018) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971930	A8
3.	clinicaltrials.gov NCT03364998 ICTRP SEARCH PORTAL NCT03364998	Bayer. BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03364998 (aufgerufen am 08.10.2018) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364998	A8
4.	ICTRP SEARCH PORTAL EUCTR2012- 004434-42-IT EU-CTR 2012-004434-42	Bayer. A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated children (age <12 years) with severe hemophilia A. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2	A9

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		012-004434-42-IT (aufgerufen am 08.10.2018) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004434-42	
5.	ICTRP SEARCH PORTAL NCT00860470	Health JHBSoP. Antenatal Multiple Micronutrient Supplementation to Improve Infant Survival and Health in Bangladesh. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860470 (aufgerufen am 08.10.2018)	A2
6.	ICTRP SEARCH PORTAL NCT01562379	Health JHBSoP. Evaluation of Complementary Food Supplements For Reducing Childhood Undernutrition: The JiVitA-4 Study. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562379 (aufgerufen am 08.10.2018)	A2
7.	ICTRP SEARCH PORTAL NCT03683667	Health JHBSoP. Efficacy of Supplemental Protein, Delivered Alone or in Combination With Treatment for Enteric Pathogens, to Prevent Growth Faltering in Bangladeshi Infants. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683667 (aufgerufen am 08.10.2018)	A2

Tabelle 4-140 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Dokumente aus der Recherche auf der Internetpräsenz des G-BA mit Ausschlussgrund

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Emicizumab (Hemlibra®). Modul 4 A, Stand: 27.03.2018	A2
2.	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lonococog alfa (AFSTYLA). Modul 4 A, Stand: 31.01.2017	A2
3.	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Albutrepenonacog alfa (IDELVION®). Modul 4 A, Stand: 27.05.2016	A2
4.	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®). Modul 4 A, Stand: 15.05.2018	A2

Ausschlussgründe

A1	Patienten, die nicht an schwerer Hämophilie A erkrankt sind
A2	Keine Therapie mit Damoctocog alfa pegol
A3	Keine Einschränkung der Vergleichsintervention
A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt
A5	Reviews, Fallberichte, Zusatzanalysen
A6	Publikation in nicht englischer oder nicht deutscher Sprache, bei der kein englischer Titel und auch kein englischer Abstract vorhanden ist, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.
A7	Studiendauer <24 Wochen
A8	Keine Vollpublikation oder kein Studienbericht verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen
A9	Patienten <12 Jahre

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Bei den im vorliegenden Dossier genannten Studien handelt es sich um zwei einarmige, nicht kontrollierte und offen geführte Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.4), deren Studiendesign und -methodik entsprechend nach TREND in der nachfolgenden Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142 dargestellt wird.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13024 bzw. 13024
Extensionsphase nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (BAY 94-9027) bei Patienten mit schwerer Hämophilie A</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der ein Mangel am Gerinnungsfaktor VIII vorliegt. Dies führt zu einer Blutungsneigung, da die Blutgerinnung nicht vollständig ablaufen kann. Patienten leiden unter nicht-traumatischen/spontanen Blutungsepisoden und verlängerter Blutung nach Verletzung. Der Schweregrad der Erkrankung ist abhängig vom Aktivitätslevel des Faktor VIII. Patienten mit einem Aktivitätslevel <1% haben eine schwere Hämophilie A und sind von spontanen Blutungen in Gelenken und Muskeln betroffen, die in permanenten, einschränkenden Gelenkschäden resultieren können. Die empfohlene Behandlung für diese Patienten ist die Substitution von Faktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII.</p> <p>Damoctocog alfa pegol verwendet eine spezifische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PEGylierung, um die Halbwertszeit von Faktor VIII zu verlängern. Von einer Verlängerung der Halbwertszeit wird eine längere Wirkdauer durch Erhalt der Plasmaspiegel für eine längere Zeit erwartet, was eine weniger häufige Anwendung in der Prophylaxe erlaubt. Die Studie bestand aus 2 Teilen. Im Teil A wurde die PK, Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol mit verschiedenen Dosierungsregimen zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden bei Erwachsenen und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A untersucht. Im Teil B der Studie wurde beabsichtigt, die Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei Anwendung im Zusammenhang mit größeren Operationen zu untersuchen. Eine optionale Extensionsphase sowohl des Teils A als auch des Teils B der Studie war für Patienten, die den Teil A der Studie durchlaufen haben, möglich.</p> <p>Der Teil B der Studie erfüllte regulatorische Anforderungen in Bezug auf die Untersuchung der Wirksamkeit während operativer Eingriffe. Der Teil B der Hauptstudie war ein optionaler Studienbestandteil, der für alle Patienten des Teils A offen war; aber ebenso für Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden, aber dieselben Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, während die Extensionsphase des Teils B nur für Patienten, die am Extensionsteil des Teils A der Studie teilnahmen, offen stand.</p>
	Methoden	
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich, zwischen ≥ 12 und ≤ 65 Jahren alt (oder männlich, zwischen ≥ 18 und ≤ 65 Jahren alt in Ländern, in denen ein Einschluss von Minderjährigen nicht möglich ist) 2. Diagnose mit schwerer Hämophilie A, definiert als $< 1\%$ Faktor VIII-Aktivität, bestimmt beim Screening oder anhand einer verlässlichen Dokumentation (z. B. Messung innerhalb anderer klinischer Studien, Ergebnis eines akkreditierten klinischen Labors) 3. Bisherige Therapie mit einem FVIII-Konzentrat (aus Plasma oder rekombinant hergestelltes) für mindestens 150 ED 4. Immunkompetent. Wenn HIV-positiv, $CD4+$-Lymphozyten $> 200/mm^3$ 5. Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten und/oder Eltern, ein Training zur Nutzung eines EPD und zur Dokumentation von Blutungen und Injektionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während der Studie zu absolvieren</p> <p>6. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder des rechtlichen Repräsentanten zur Studienteilnahme</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuell vorliegende Befunde für das Vorhandensein von Inhibitoren von FVIII mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml, gemessen mit dem Nijmegen modifizierten Bethesda-Assay beim Screening (Zentrallabor) (BU: Bethesda Unit) 2. Vorgeschichte von Inhibitoren von FVIII mit einem Titer $\geq 0,6$ BU, oder klinische Hinweise auf Inhibitoren, die eine Therapiemodifikation erforderlich machten. Patienten mit einem maximalen historischen Titer von 1,0 BU bei einer einzelnen Messung aber mit mindestens 3 negativen Folgemessungen ($< 0,6$ BU) sind geeignet. 3. Jedwede andere vererbte oder erworbene Blutungsneigung zusätzlich zur Hämophilie A 4. Thrombozyten $< 100.000/\text{mm}^3$ 5. Kreatinin > 2-fache des oberen Referenzwertes (ULN) 6. AST oder ALT > 5-fache ULN 7. Bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegen jedwedes Faktor VIII-Präparat oder Hamsterprotein 8. Teilnahme an anderer Studie mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt. Studienteilnahme für ein bereits zugelassenes FVIII-Konzentrat war erlaubt. Patienten, die mit BAY 81-8973 behandelt wurden und die mindestens 100 ED erhielten, konnten mit dem Produkt bis zur Visite 1 weiterbehandelt werden. 9. Patienten, die Chemotherapie, immunmodulierende Arzneimittel (außer antiretrovirale Chemotherapie), oder chronische Anwendung von intravenösen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 3 Monate. Kurzzeitige Anwendung von Prednison/Methylprednisolon (< 14 Tage) zur Behandlung von Erkrankungen wie z. B. Synovitis, Asthma, etc. waren erlaubt nach Ermessen des Prüfarztes. 10. Nach Einschätzung des Prüfarztes Widerwille oder Unvermögen, das Studienprotokoll einzuhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Patienten wurden mit Damoctocog alfa pegol entweder nach Bedarf, zur Prophylaxe, oder als Therapie/Prävention von Blutungsereignissen behandelt. Damoctocog alfa pegol wurde in derselben Weise wie andere FVIII-Konzentrate verabreicht. Die Injektion wurde über 5-10 Minuten appliziert.</p> <p>Bei allen Patienten (Teil A und Teil B) wurde die erste Injektion durch Studienpersonal im Studienzentrum bei der Baseline-Visite (Visite 2) appliziert.</p> <p>Dosierungen höher als 60 IU/kg wurden nicht untersucht und waren daher nicht empfohlen. Aufgrund höherer Recovery-Raten bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg, betrug die empfohlene Gesamtdosis 6.000 IU.</p> <p>Prophylaxe-Behandlung (Teil A der Hauptstudie)</p> <p>Dosis: 25–60 IU/kg (gerundet auf die nächst-passende Ampullengröße); Maximaldosis 6.000 IU</p> <p>Applikation: Intravenöse Injektion über 1 bis 15 Minuten</p> <p>In allen Prophylaxe-Behandlungsarmen sollten die Patienten so eng wie möglich ihr zugeordnetes Dosisintervall befolgen. Der Behandlungstag konnte um einen Tag variieren. Gelegentliche Extra-Injektionen vor Ereignissen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergingen, waren erlaubt, sollten aber nicht zu einer Änderung des zugeordneten Dosisschemas führen.</p> <p>2x wöchentlicher Behandlungsarm: Alle Patienten im Prophylaxearm begannen ihre Therapie mit 2x wöchentlichen Injektionen mit einer Dosis von 25 IU/kg. Patienten, die in diesem Arm blieben, erhöhten ihre Dosis auf 30 bis 40 IU/kg entweder in Woche 10, oder irgendwann nach Feststellung der Ungeeignetheit für eine Randomisierung in einen anderen Behandlungsarm.</p> <p>Patienten im 2x wöchentlichen behandlungsarm mussten jeweils an denselben Wochentagen infundiert werden, um ausgeglichene Intervalle zwischen den Injektionen zu gewährleisten (z. B. Montag und Donnerstag oder Dienstag und Freitag, usw.).</p> <p>Behandlungsarm für „alle 5 Tage“: Patienten im Behandlungsarm für „alle 5 Tage“ begannen ihre Behandlung in der Dosierung von 45 IU/kg, infundiert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>alle 5 Tage.</p> <p>Patienten im Behandlungsarm für „alle 5 Tage“ konnten mit einem Kalender, in dem die Injektionstage bereits im Voraus markiert waren, oder andere Erinnerungssysteme unterstützt werden.</p> <p>Behandlungsarm für „alle 7 Tage“: Patienten im Behandlungsarm für „alle 7 Tage“ wurden mit einer fixen Dosis von 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) behandelt. Ihnen wurde empfohlen, jeweils den Wochentag mit der höchsten physischen Belastung als Injektionstag zu wählen.</p> <p>Therapie von Blutungen (Bedarfsarm und Prophylaxe-Arm)</p> <p>Applikation: Intravenöse Injektion über 1 bis 15 Minuten</p> <p>Blutungen zwischen Visite 1 (initiales Screening) und Visite 2 (Behandlungsbeginn mit Damoctocog alfa pegol) wurden mit der patienteneigenen Medikation behandelt. Die verwendete Dosis richtete sich nach der Schwere der Blutung, den Vorerfahrungen seitens des Patienten mit Blutungsereignissen sowie den Empfehlungen seitens des behandelnden Arztes. Diese Blutungen wurden nicht in den EPD eingegeben; Informationen zu diesen Blutungen wurden im eCRF dokumentiert.</p> <p>Alle Blutungsereignisse nach Behandlungsbeginn (Visite 2) wurden mit Damoctocog alfa pegol entsprechend der Schwere und Lokalisation der Blutung behandelt und bei Bedarf wiederholt. Die verwendete Dosis richtete sich nach der Schwere der Blutung, der Vorerfahrungen seitens des Patienten mit Blutungsereignissen sowie den Empfehlungen seitens des behandelnden Arztes. Die empfohlene maximale Dosis betrug 60 IU/kg. Zusätzliche Folgeapplikationen wurden nach Bedarf gegeben und die Dosis wurde entsprechend des Ansprechens seitens des Patienten zugeschnitten.</p> <p>Die adäquate Behandlung von Blutungsereignissen wurde dem Ermessen des Prüfarztes und der lokalen klinischen Praxis überlassen und war angelehnt an die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>publizierten Leitlinien (z. B. WHO/WFH/ISTH/EMA).</p> <p>Dosisadaptionen bei Durchbruchblutungen (Prophylaxe-Arm)</p> <p>2x wöchentlicher Behandlungsarm: Bei Studieneintritt wurden alle Patienten im Prophylaxe-Arm mit 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol 2x/Woche behandelt. Patienten in diesem Arm, die 2 oder mehr Durchbruchblutungen (spontan, kein identifizierbares Trauma) in Gelenke und/oder Muskeln oder die im 2x wöchentlichen Behandlungsarm aufgrund der Schliessung der Randomisierungsarme verbleiben mussten, erhöhten ihre Dosis auf 30 bis 40 IU/kg nach dem Zeitpunkt des Feststellens ihrer Ungeeignetheit für eine Randomisierung.</p> <p>Behandlungsarm für „alle 5 Tage“: Patienten, die in den Behandlungsarm für „alle 5 Tage“ randomisiert wurden, begannen ihre Behandlung mit 45 IU/kg infundiert alle 5 Tage. Wenn nach Einschätzung seitens Patient und Behandler diese Dosis keinen ausreichenden Schutz gegen Blutungen bildete, konnte die Dosis auf 45-60 IU/kg erhöht werden (maximal 6.000 IU).</p> <p>Behandlungsarm für „alle 7 Tage“: Patienten im Behandlungsarm für „alle 7 Tage“ wurden mit einer fixen Dosis von 60 IU/kg (maximal 6.000 IU) behandelt.</p> <p>Zur Beachtung: Patienten in den Behandlungsarmen für „alle 5 Tage“ oder „alle 7 Tage“, die nach Einschätzung seitens des Patienten eine inakzeptable Erhöhung der Blutungshäufigkeit erfuhren, und im Verlassen der Studie hätte resultieren können, hatten die Option, einmalig die Dosisfrequenz zu wechseln (Rescue-Gruppe). Patienten im Behandlungsarm für „alle 7 Tage“ hatten die Option, das Injektionsschema in „alle 5 Tage“ oder 2x/Woche zu wechseln. Patienten im Behandlungsarm für alle 5 Tage konnten zu 2x wöchentlichen Injektionen wechseln, vorausgesetzt, die Erhöhung der Injektionsdosis wie zuvor beschrieben, wurde bereits vorgenommen.</p> <p>Die Definition einer inakzeptablen Blutungshäufigkeit hing von der Blutungsanamnese sowie dem erwarteten Ansprechen auf die Behandlung ab. Um den zugeordneten Behandlungsarm verlassen zu können,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mussten die Patienten mindestens 2 Gelenks- oder Muskelblutungen in einem 10 Wochen-Intervall gehabt haben. Für Patienten im Behandlungsarm für „alle 5 Tage“ mussten die mindestens 2 Blutungen in dem 10 Wochen-Intervall nach Erhöhung der Dosis aufgetreten sein.</p> <p>Patienten, die ihren zugewiesenen Behandlungsarm verließen (Rescue-Gruppe) wurden als Therapieversager für diese Gruppe angesehen, verblieben jedoch in der Studie für die Analyse der Sicherheit sowie des Ansprechens auf das veränderte Dosierungsschema.</p> <p>Größere chirurgische Eingriffe (Teil B der Hauptstudie und Extensionsstudie)</p> <p>Dieser Teil der Studie war optional und erforderte eine separate Einverständniserklärung. Alle Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterzogen, hatten PK-Messungen vor dem Eingriff. Diese Messungen dienten dem Prüfarzt, um über die notwendige Dosis zu entscheiden, um die FVIII-Aktivität zu erhöhen, um eine adäquate Hämostase zu gewährleisten und das Dosierungsintervall für wiederholte Injektionen zu bestimmen.</p> <p>Das Procedre im Teil B der Extensionsstudie war identische zu dem im Teil B der Hauptstudie.</p> <p>Medizinische Situationen, die eine verlängerte oder wiederholte Behandlung mit FVIII erforderten</p> <p>In anderen Situationen, in denen ein Patient wiederholte Gaben an FVIII für eine begrenzte Zeit benötigte, um Blutungen vorzubeugen, z. B. als Folge eines (kleineren) medizinischen Eingriffes, einer Erkrankung oder einer anderen Medikation, wurde Damoctocog alfa pegol in einer Dosis und Frequenz angewandt, wie sie durch den behandelnden Arzt bestimmt wurde.</p> <p>Behandlung während der Extensionsphase des Teils A</p> <p>Den Patienten, die Teil A der Hauptstudie beendeten, wurde angeboten, ihre Behandlung mit Damoctocog alfa pegol in der Extensionsphase fortzusetzen. Ferner konnten sie die Teilnahme für mindestens 6 Monate oder 100 Expositionstage oder bis zur Zulassung des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arzneimittels fortsetzen. Patienten in Behandlung „nach Bedarf“ konnten ggf. keine 100 Expositionstage erreichen, da die Blutungsraten variieren.</p> <p>Patienten in der Extensionsphase erhielten Damoctocog alfa pegol entweder 2x/Woche, „alle 5 Tage“ oder „alle 7 Tage“ in einer Dosierung, die für diese Dosisintervalle in der Hauptstudie spezifiziert waren (30-40 IU/kg für 2x/Woche, 45-60 IU/kg für alle 5 Tage, 60 IU/kg für alle 7 Tage). Patienten, die in der Extensionsphase „bei Bedarf“ behandelt wurden, konnten in eines der Prophylaxeregime wechseln.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Ziel der Studie ist es, die Rate an Faktor VIII-Hemmkörperbildung, die Frequenz UE und SUE, im Zusammenhang mit der Gabe von Damoctocog alfa pegol zu bestimmen sowie die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol bei 50 I.E./kg im Vergleich zu Octocog alfa (ADVATE[®]) zu bestimmen und die Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zu zeigen. In einer chirurgischen Teilstudie sollen Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol in der Prävention und Behandlung von Blutungen während operativer Maßnahmen bestimmt werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt (Teil A der Hauptstudie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol in der Prävention und Therapie von Blutungen bei verschiedenen Injektionsschemata <p>Sekundäre Endpunkte (Teil A der Hauptstudie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Patientenbeurteilung in Bezug auf das Ansprechen auf die Therapie - Sicherheit und Verträglichkeit von Damoctocog alfa pegol sowohl in der Bedarfs- als auch in der Prophylaxe-Behandlung - Untersuchung der Häufigkeit der Entwicklung von Inhibitoren - Untersuchung der PK und der inkrementellen Erholung nach einer Gabe von Damoctocog alfa pegol - Erhebung der Behandlungszufriedenheit mit Damoctocog alfa pegol und ihren Einfluss auf die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und Schmerzen mittels Erhebung durch die Patienten <p>Primärer Endpunkt (optionale Extensionsphase des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teils A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Langzeitsicherheit von Damoctocog alfa pegol über mindestens 100 Expositionstage (aus Hauptstudie und Extensionsphase) <p>Primärer Endpunkt (Teil B der Hauptstudie und der Extensionsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol in der Prävention von Blutungen während größerer chirurgischer Eingriffe <p>Wirksamkeitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Blutungsrate - Responderrate - Hämostatische Kontrolle bei größeren chirurgischen Eingriffen (Teil B) <p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Entwicklung von FVIII-Inhibitoren - Entwicklung von Antikörpern gegen Damoctocog alfa pegol - Messung von PEG <p>Andere Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> - PK-Parameter von Damoctocog alfa pegol - Änderungen in den Patienten-bezogenen Lebensqualitätsinstrumenten BPI-SF, HUI2, WPAI, Haemo-QoL-A und Haemo-QoL für Kinder)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es wurde keine formale Bestimmung der Fallzahl vorgenommen.</p> <p>Gemäß der Guideline ‘<i>Note for guidance on the clinical investigation of recombinant and plasma factor VIII products</i>‘ EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 sollen mindestens 50 Patienten mit einer vorherigen Therapie (PTPs) im Alter von ≥ 12 Jahre über mindestens 50 Expositionstage untersucht werden. Die Gesamtfallzahl in der Prophylaxegruppe wurde mit 50 Patienten festgelegt (einschliesslich von mindestens 12 Patienten zwischen 12 und <18 Jahre), die in den 2x/Woche- und „alle 5 Tage“-Behandlungsarm aufgenommen wurden, um mindestens 50 Expositionstage zu generieren. 20 Patienten, die in den nach Bedarf-Behandlungsarm sollen primär der Prüfung der Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol bei Auftreten akuter Blutungsereignisse sowie der Sicherheit/Immunogenität</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sowie für den Vergleich von Blutungsraten dienen.</p> <p>Zusammenfassend war die Patientenzahlplanung wie folgt:</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Teil A:</p> <p>Gesamtanzahl Patienten, die vorbehandelt waren (PTP) N=120-140 PTP</p> <p>Arm mit Behandlung bei Bedarf: N=20 PTP</p> <p>Prophylaxearme: N=100-120 PTP</p> <p>Fortführung der Behandlung bis zum Erreichen von 50 ED oder bis Studienende (Erreichen von 50 ED bei 50 Patienten), danach Möglichkeit der Teilnahme an der Extensionsphase.</p> <p>Teil B:</p> <p>Ein Minimum von 10 Patienten, die sich 10 größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, war vorgesehen.</p> <p>Optionale Extensionsphase:</p> <p>Wurde allen Patienten, die den Teil A der Studie beendeten, angeboten.</p> <p>Zwischenanalysen</p> <p>Mit dem Amendment 12 zum Prüfplan (mit Datum vom 25. März 2014) wurde eine Zwischenanalyse in der Extensionsphase, nachdem der letzte Prophylaxe-Patient 100 Expositionstage aufwies (einschliesslich der in der Hauptstudie generierten), eingeführt. Nach diesem Zeitpunkt wurde die Extensionsstudie so lange und in so vielen Ländern wie möglich fortgesetzt, abhängig von der Bereitstellung der Studienmedikation.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Teil A: Behandlung bei Bedarf und Prophylaxetherapie mit Damoctocog alfa pegol</p> <p>Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, hatten die Wahl, ob sie „bei Bedarf“ oder in einem Prophylaxeregime behandelt werden möchten. Die Entscheidung wurde zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung getroffen. Es war geplant, 20 Patienten im „bei Bedarf“-Arm zu behandeln.</p> <p>Patienten für die Prophylaxe-Therapie wurden zu Beginn alle im 2x/Woche-Injektionsregime behandelt. Nach 10 Wochen der Therapie wurden die Patienten einer klinischen Untersuchung unterzogen um zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestimmen, ob sie für ein weniger häufiges Prophylaxeregime geeignet waren. Nur Patienten, die weniger als 2 spontane (kein identifizierbares Trauma) Gelenk- oder Muskelblutungen innerhalb der ersten 10 Wochen der Therapie aufwiesen, waren für eine Randomisierung geeignet. Patienten mit Eignung für eine Randomisierung wurden 1:1 den Behandlungsgruppen entsprechend eines Randomisierungssystems, das vom Bayer Randomisierungs-Management generiert wurde, zugeteilt. Patienten, die erst nach dem Schliessen der Randomisierungsarme (aufgrund einer Begrenzung auf N=43 pro Gruppe) bei prinzipieller Eignung hätten randomisiert werden können, wurden mit 2x/Woche weiterbehandelt (Gruppe: 2x/Woche „geeignet für Randomisierung“).
9	Verblindung	Nicht zutreffend (offene Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne beschrieben. Andere Größen der deskriptiven Statistik wurden angegeben, wo es angemessen war. Kategoriale Variablen wurden mit Häufigkeits- und Prozentangaben zusammengefasst. Es gab keine a priori statistische Hypothese oder vordefinierte Erfolgskriterien. Die Bestimmung von p-Werten war nicht geplant. Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle wurden für ausgewählte Parameter angegeben.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studiendauer: März 2014 bis Januar 2015 <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient Teil A: 23. April 2012 • Erster Patient Teil B: 29. Januar 2013 • LPLV Teil A: 25. Dezember 2013 • LPLV Teil B: 13. Juni 2014 • LPLV Extensionsphase: noch laufend; Cut-off-Datum für diesen Bericht: 9. Januar 2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<p>Teil A Studienpopulation (Safety-Population) (N=134)</p> <p>Demographische Merkmale</p> <p>Alter (Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 35,9 (13,5) • Median (Spanne): 35,0 (12,62) <p>Altersgruppe (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18 Jahre: 13 (9,7) • 18 – 34 Jahre: 53 (39,6) • ≥35 Jahre: 68 (50,7) <p>Gewicht (kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 75,5 (16,7) • Median (Spanne): 73,3 (37,126) <p>BMI (kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 24,7 (4,70) • Median (Spanne): 24,0 (14,42) <p>Abstammung, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch: 88 (65,7) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 5 (3,7) • asiatisch: 32 (23,9) • andere: 9 (6,7) <p>Ethnizität, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 122 (91) • spanisch oder lateinamerikanisch: 6 (4,5) • nicht berichtet: 6 (4,5) <p>Hämophilie A-Geschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonsense-Mutation: 3 (2,2) • Intron 22-Inversion: 22 (16,4) • kleine Deletion: 3 (2,2) • Intron 1-Inversion: 3 (2,2) • Missense-Mutation: 7 (5,2) • andere: 20 (14,9) • Daten nicht verfügbar: 70 (52,2) <p>Anzahl der Blutungen in den letzten 12 Monaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 15,3 (18,6) • Median (Spanne): 8,5 (0,98) <p>Anzahl der Gelenkblutungen in den letzten 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 11,5 (16,5) • Median (Spanne): 5,0 (0,98) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte, n (%)</p> <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 91 (67,9) • Bedarfsbehandlung: 45 (33,6) <p>Medizinische/chirurgische Vorgeschichte, n (%) (>10% der Patienten)</p> <p>Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 134 (100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 104 (77,6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 65 (48,5) ○ Arthropathie: 20 (14,9) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 17 (12,7) • gastrointestinale Erkrankungen: 31 (23,1) • Erkrankungen des Immunsystems: 20 (14,9) • Verletzung, Intoxikation und prozessuale Komplikationen: 20 (14,9) • Untersuchungen: 33 (24,6) • Stoffwechselerkrankungen: 22 (16,4) • Erkrankungen des Nervensystems: 19 (14,2) • psychische Erkrankungen: 20 (14,9) • mediastinale Erkrankungen: 19 (14,2) • Haut und subkutane Erkrankungen: 15 (11,2) • vaskuläre Erkrankungen: 27 (20,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 25 (18,7) • chirurgische und medizinische Verfahren: 77 (57,5) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 21 (15,7) ○ Hepatitis B Impfung: 25 (18,7) ○ Hüftendoprothetik: 13 (9,7) ○ Knieendoprothetik: 24 (17,9) ○ Synovektomie: 14 (10,4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infektionen und Infestationen: 96 (71,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 47 (35,1) • HIV-Infektion: 9 (6,7) • Hepatitis B: 29 (21,6) • Hepatitis C: 40 (29,9) <p>Teil B</p> <p>Studienpopulation (Safety-Population) (N=16)</p> <p><i>Demographische Merkmale</i></p> <p>Alter (Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 39,6 (13,4) • Median (Spanne): 41,5 (13,61) <p>Altersgruppe, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18 Jahre: 1 (6,3) • 18–34 Jahre: 5 (31,3) • ≥35 Jahre: 10 (62,5) <p>Gewicht (kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 73,6 (14,7) • Median (Spanne): 73,8 (46,99) <p>Größe (cm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 173,2 (8,5) • Median (Spanne): 175,2 (158, 191) <p>BMI (kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 24,4 (3,70) • Median (Spanne): 24,4 (18,31) <p>Abstammung, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch: 14 (87,5) • asiatisch: 1 (6,3) • andere: 1 (6,3) <p>Ethnizität, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 15 (93,8) • nicht berichtet: 1 (6,3) <p>Hämophilie A-Vorgeschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intron 22 Inversion: 4 (25)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Deletion: 1 (6,3) • Intron 1 Inversion: 1 (6,3) • Missense-Mutation: 1 (6,3) • Andere: 3 (18,8) • Daten nicht verfügbar: 6 (37,5) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte, n (%)</p> <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 8 (50,0) • Bedarfsbehandlung: 8 (50,0) <p>Medizinische/chirurgische Vorgeschichte, n (%) (≥50% der Patienten)</p> <p>Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 16 (100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 13 (81,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 9 (56,3) • chirurgische und medizinische Verfahren: 13 (81,3) <p>Infektionen und Infestationen: 13 (81,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 8 (50,0) • HIV-Infektion: 6 (37,5) • Hepatitis A: 2 (12,5) • Hepatitis B: 3 (18,8) • Hepatitis C: 5 (31,3) <p>Teil A - Extensionsphase</p> <p>Studienpopulation (Safety-Population) (N=121)</p> <p><i>Demographische Merkmale</i></p> <p>Alter (Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 35,8 (13,6) • Median (Spanne): 36,0 (12,62) <p>Altersgruppe (n (%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18 Jahre: 12 (9,9) • 18 – 34 Jahre: 47 (38,8) • ≥35 Jahre: 62 (51,2) <p>Gewicht (kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 75,4 (16,3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Median (Spanne): 72,2 (37,126) <p>Größe (cm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 174,4 (8,0) • Median (Spanne): 175,0 (155, 192) <p>BMI (kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 24,7 (4,70) • Median (Spanne): 24,0 (14,42) <p>Abstammung, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch: 78 (64,5) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 5 (4,1) • asiatisch: 30 (24,8) • andere: 8 (6,6) <p>Ethnizität, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 111 (91,7) • spanisch oder lateinamerikanisch: 5 (4,1) • nicht berichtet: 5 (4,1) <p>Hämophilie A-Geschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intron 22-Inversion: 21 (17,4) • kleine Deletion: 3 (2,5) • Intron 1-Inversion: 2 (1,7) • Missense-Mutation: 7 (5,8) • andere: 16 (13,2) • Daten nicht verfügbar: 63 (52,1) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte, n (%)</p> <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 82 (67,8) • Bedarfsbehandlung: 39 (32,2) <p>Medizinische/chirurgische Vorgeschichte, n (%)</p> <p>Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 121 (100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 94 (77,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 61 (50,4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Arthropathie: 17 (14,0) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 17 (14,0) • angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen: 121 (100) • gastrointestinale Erkrankungen: 27 (22,3) • Erkrankungen des Immunsystems: 20 (16,5) • Verletzung, Intoxikation und prozessuale Komplikationen: 18 (14,9) • Untersuchungen: 31 (25,6) • Stoffwechselerkrankungen: 20 (16,5) • Erkrankungen des Nervensystems: 17 (14,0) • psychische Erkrankungen: 18 (14,9) • mediastinale Erkrankungen: 17 (14,0) • Haut und subkutane Erkrankungen: 16 (13,2) • vaskuläre Erkrankungen: 25 (20,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 23 (19,0) • chirurgische und medizinische Verfahren: 73 (60,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 20 (16,5) ○ Hepatitis B Impfung: 25 (20,7) ○ Hüftendoprothetik: 12 (9,9) ○ Knieendoprothetik: 21 (17,4) ○ Synovektomie: 12 (9,9) <p>Infektionen und Infestationen: 86 (71,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 46 (38,0) • HIV-Infektion: 8 (6,6) • Hepatitis A: 1 (0,8) • Hepatitis B: 24 (19,8) • Hepatitis C: 33 (27,3) <p>Teil B – Extensionsphase</p> <p>Studienpopulation (Safety-Population) (N=19, Hauptstudie und Extensionsphase)</p> <p>Demographische Merkmale</p> <p>Alter (Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 38,4 (12,6) • Median (Spanne): 37,0 (13,61) <p>Altersgruppe, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18 Jahre: 1 (5,3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 18 – 34 Jahre: 7 (36,8) • ≥35 Jahre: 11 (57,9) <p>Gewicht (kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 74,5 (13,7) • Median (Spanne): 76,2 (46,99) <p>Größe (cm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 173,2 (8,0) • Median (Spanne): 175,0 (158, 191) <p>BMI (kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 24,7 (3,60) • Median (Spanne): 24,6 (18,31) <p>Abstammung, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaukasisch: 17 (89,5) • asiatisch: 1 (5,3) • andere: 1 (5,3) <p>Ethnizität, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 18 (94,7) • nicht berichtet: 1 (5,3) <p>Hämophilie A-Geschichte</p> <p>Hämophilie A-Gendefekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intron 22-Inversion: 5 (26,3) • kleine Deletion: 1 (5,3) • Intron 1-Inversion: 1 (5,3) • Missense-Mutation: 1 (5,3) • andere: 3 (15,8) • Daten nicht verfügbar: 8 (42,1) <p>Faktor VIII-Behandlungsgeschichte, n (%)</p> <p>Behandlungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 11 (57,9) • Bedarfsbehandlung: 8 (42,1) <p>Medizinische/chirurgische Vorgeschichte, n (%)</p> <p>Jegliche medizinische/chirurgische Vorgeschichte: 19 (100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale und Bindegewebsstörungen: 16 (84,2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämophilie-assoziierte Arthropathie: 12 (63,2) ○ Arthropathie: 4 (21,1) • Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems: 3 (15,8) • angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen: 19 (100) • gastrointestinale Erkrankungen: 9 (47,4) • Erkrankungen des Immunsystems: 5 (26,3) • Verletzung, Intoxikation und prozessuale Komplikationen: 5 (26,3) • Untersuchungen: 4 (21,1) • Stoffwechselerkrankungen: 8 (42,1) • Erkrankungen des Nervensystems: 5 (26,3) • psychische Erkrankungen: 5 (26,3) • mediastinale Erkrankungen: 4 (21,1) • Haut und subkutane Erkrankungen: 3 (15,8) • vaskuläre Erkrankungen: 5 (26,3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie: 5 (26,3) • chirurgische und medizinische Verfahren: 15 (78,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis A Impfung: 3 (15,8) ○ Hepatitis B Impfung: 6 (31,6) ○ Hüftendoprothetik: 3 (15,8) ○ Knieendoprothetik: 6 (31,6) ○ Synovektomie: 2 (10,5) <p>Infektionen und Infestationen: 16 (84,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Hepatitis C: 11 (57,9) • HIV-Infektion: 6 (31,6) • Hepatitis A: 2 (10,5) • Hepatitis B: 6 (31,6) • Hepatitis C: 6 (31,6)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Teil A:</p> <p>Gesamtanzahl (N)=134 PTP</p> <p>Behandlungsarm bei Bedarf: N=20 PTP</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prophylaxearme: N=114 PTP</p> <p>Optionale Extensionsphase Teil A:</p> <p>N=121 (14 PTP im Arm bei Bedarf und 107 PTP in Prophylaxearmen)</p> <p>Teil B:</p> <p>Insgesamt wurden 17 größere chirurgische Eingriffe bei 14 Patienten beobachtet.</p> <p>Optionale Extensionsphase Teil B:</p> <p>Insgesamt wurden 3 größere chirurgische Eingriffe bei 3 Patienten beobachtet.</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppen für die Analyse von primären Endpunkten und wichtigen sekundären Endpunkten:</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsparameter im Teil A (Annualisierte Blutungsrate) wurden die folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gelenkstatus bei Studieneinschluss (hat ein Zielgelenk oder nicht) - Altersgruppe 1 (<18 Jahre, ≥18 Jahre) - Altersgruppe 2 (<18 Jahre, 18-35 Jahre, ≥35 Jahre) - Ethnie (Weiß, Schwarz, Asiatisch, andere) - Region (Nordamerika, Europa, Israel, Asien, Mittel- und Südamerika) - BMI (<25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥30 kg/m²) - Vortherapie (bei Bedarf, Prophylaxe) - World Federation of Hemophilia Physical Examination Score (Gilbert-Score)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Teil A</p> <p>Der Teil der Studie schloss Patienten im Alter von 12-62 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII <1%) und ≥150 vorangegangenen Expositionstagen ein. Insgesamt erfüllten 134 Patienten die Einschlusskriterien und begannen die Studienbehandlung. Die Patienten wurden bei Bedarf oder prophylaktisch mit Damoctocog alfa</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>pegol für 36 Wochen behandelt. Die Auswahl des Behandlungsarmes erfolgte nach Wahl des Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.</p> <p>Patienten, die dem Prophylaxearm zugeordnet wurden, begannen die Behandlung mit 25 IU/kg zweimal pro Woche. Nach 10 Wochen wurde die Blutungskontrolle evaluiert. Patienten, die ≤ 1 Durchbruchblutung (Gelenk- oder Muskelblutung ohne identifizierbares Trauma) erlitten, wurden 1:1 entweder in die Gruppe 45 IU/kg „alle 5 Tage“ oder 60 IU/kg „alle 7 Tage“ randomisiert. Patienten mit 2 oder mehr Durchbruchblutungen wurden nicht randomisiert (Gruppe 2x/Woche ungeeignet für Randomisierung), sondern wurden 2x/Woche in einer höheren Dosierung (30-40 IU/kg) weiterbehandelt. Einige Patienten (N=11) hatten ≤ 1 Blutungen innerhalb der ersten 10 Wochen, wurden jedoch nicht in die Behandlungsarme „alle 5 Tage“ bzw. „alle 7 Tage“ randomisiert, da die dafür vorgesehenen Patientenzahlen bereits erreicht waren (Gruppe 2x/Woche geeignet für Randomisierung). Diese Patienten wurden weiterhin 2x/Woche behandelt und erhöhten ihre Dosis nach der Run-in-Periode auf 30 IU/kg bzw. 40 IU/kg, wenn die Blutungskontrolle als nicht-adäquat eingeschätzt wurde. Patienten, die in die Gruppen für „alle 5 Tage“ bzw. „alle 7 Tage“ randomisiert wurden, konnten diese verlassen, wenn die Blutungskontrolle als nicht-adäquat eingeschätzt wurde. Diese Entscheidung oblag dem Patient und dem Prüfarzt.</p> <p>Die meisten (88%) der Prophylaxepatienten hatten eine gute Blutungskontrolle, definiert als ≤ 1 Durchbruchblutung während der 10-wöchigen Run-in-Periode, wodurch sie sich für eine Randomisierung in einen der weniger häufigen Dosierungsintervallarme qualifizierten.</p> <p>Patienten in der „2x/Woche geeignet für Randomisierung“- und „alle 5 Tage“-Gruppe wiesen eine vergleichbare Blutungskontrolle auf. Die Patienten hatten im Median 1 Blutung über 26 Wochen, was einer Annualisierten Blutungsrate (ABR) von 1,9 entspricht, wobei 45% kein Blutungsereignis hatten. Alle Patienten, die in den Behandlungsarm für „alle 5 Tage“ randomisiert wurden (N=43) verblieben in dieser Gruppe.</p> <p>In der Behandlungsgruppe für „alle 7 Tage“ wurde eine ABR von 3,9 beobachtet. Die meisten (74%) der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die in diese Dosierungsgruppe randomisiert wurden (N=43), verblieben in ihr für die volle Zeit der 26-wöchigen Studiendauer. Für diese in der Behandlungsgruppe für „alle 7 Tage“ verbliebenen Patienten war die Blutungskontrolle ähnlich der „2x/Woche geeignet für Randomisierung“- und „alle 5 Tage“-Gruppe mit einem Median von 0,5 Blutungen über 26 Wochen, was einer ABR von 0,96 entspricht, wobei 50% der Patienten keine Blutung hatten.</p> <p>Die 13 Patienten, die in der 2x/Woche-Behandlungsgruppe aufgrund ihrer hohen Blutungsrate während der 10-wöchigen Run-in-Periode verblieben, wiesen eine verbesserte Blutungskontrolle mit einer Reduktion der ABR von 17,4 auf 4,1 nach einer Dosiserhöhung auf.</p> <p>Patienten mit weniger als 9 Blutungen pro Jahr, die die Dosisfrequenz nicht erhöhten, wurden als Responder angesehen. Eine 50%ige Responderrate wurde als arbiträrer Cut-off angesehen, unter dem das entsprechende Regime als ineffektiv eingestuft würde. Bei Patienten, die sich für eine Randomisierung qualifizierten, wurde eine Responderrate von $\geq 50\%$ bei einem Cut-off von 9 Blutungen pro Jahr über alle Behandlungsgruppen hinweg erreicht. Sensitivitätsanalysen ergaben, dass selbiges für eine ABR von 5 erreicht worden wäre. Diese Responderrate wäre für die Behandlungsgruppen „2x/Woche geeignet für Randomisierung“ und „alle 5 Tage“ bei einem Cut-off der ABR von 3 ebenfalls erreicht worden.</p> <p>Damoctocog alfa pegol war wirksam bei der Behandlung von Blutungen, wobei ca. 90% der Blutungen mit 1-2 Injektionen effektiv behandelt wurden. Blutungen wurden entsprechend den örtlichen Standardprozeduren behandelt, mit einer durchschnittlichen (SD) Dosierung von 33,7 (10,4) IU/kg pro Injektion. Patienten-berichtete Einschätzungen des Therapieerfolges waren mehrheitlich „exzellent“ oder „gut“.</p> <p>Die Hämostase während kleinerer chirurgischer Eingriffe wurde als „gut“ oder „exzellent“ in allen Fällen eingeschätzt (es fehlte die Einschätzung bei einem Fall). Der Blutverlust war minimal und keine Hämostase-bezogenen Komplikationen wurden berichtet.</p> <p>Ein Vergleich der PK-Parameter mittels eines Einstufen- und chromogenen Assays bei 22 Patienten zum Beginn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie zeigte, dass die AUCs ähnlich und C_{max} höher bei ca. 17% im Einstufen-Assay im Vergleich zum chromogenen Assay waren.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zeigte einen positiven Trend bei der Änderung vom Ausgangswert über fast alle Domänen, wobei jedoch die positiven Trends nicht die Schwelle des minimal-relevanten Unterschieds überschritten.</p> <p>Damoctocog alfa pegol wurde über 36 Wochen in den Behandlungsgruppen 2x/Woche, „alle 5 Tage“, „alle 7 Tage“ sowie bei Bedarf gut vertragen. 2 Patienten entwickelten eine Hypersensitivitätsreaktion (eine nicht-schwerwiegende nach der ersten Dosis, eine schwerwiegende nach der vierten Dosis). Bei einem dieser Patienten wurden transiente anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörper und Anti-PEG-Antikörper gefunden. In beiden Fällen klangen die Symptome spontan und ohne medizinische Intervention ab. Keine anderen schwerwiegenden Arzneimittel-bezogenen unerwünschten Ereignisse und keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse traten auf. Kein Patient entwickelte Faktor VIII-Inhibitoren ($\geq 0,6$ BU/ml) während des Teils A der Studie und kein Patient wies eine laorseitig nachgewiesene PEG-Akkumulation auf.</p> <p>Teil B</p> <p>Der Teil B dieser Studie schloss Patienten im Alter von 13-61 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII <1%) und ≥ 150 vorangegangenen Expositionstagen ein, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen und willens waren, Damoctocog alfa pegol zur Kontrolle der Hämostase zu verwenden. Laut Studienprotokoll war ein größerer chirurgischer Eingriff definiert als jedwede chirurgische oder invasive Maßnahme (elektiv oder dringlich), bei der das Blutungsrisiko als sehr hoch angesehen wurde, eine Allgemeinnarkose bei Patienten, die keine Blutungsstörung aufweisen, erforderlich machen würde, eine Penetration oder Exposition einer Körperhöhle erfolgte, in einer substantiellen Beeinträchtigung der körperlichen oder physiologischen Funktionen resultieren könnte, oder besondere anatomische Kenntnisse oder Fertigkeiten (z. B. Tonsillektomie, Laparotomie, Thorakotomie, Gelenkersatz) erforderlich waren.</p> <p>14 Patienten unterzogen sich im Teil B der Studie erfolgreich insgesamt 17 größerer chirurgischer Eingriffe unter Verwendung von Damoctocog alfa pegol</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zur Hämostase. Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol erbrachte eine „gute“ oder „exzellente“ hämostatische Kontrolle während dieser größeren chirurgischen Eingriffe. Die initialen prä-chirurgischen Dosierungen von Damoctocog alfa pegol betragen zwischen 2.500 und 5.000 IU. Die mediane Gesamtdosis für alle Injektionen für die größeren chirurgischen Eingriffe betrug 22,710 IU mit einer medianen Gesamtdosis von 260,8 IU/kg. Zwei Patienten wiesen geringe Titer von FVIII-inhibitorischen Antikörpern auf (<5 BU). Bei einem Patienten wurden diese Ergebnisse in einer Wiederholungsbestimmung nicht bestätigt; bei einem zweiten Patienten lagen geringe Titer an FVIII-inhibitorischen Antikörpern (0,5 BU) bei der Screeninguntersuchung vor. Bei beiden Patienten wurde eine reduzierte Erholungsrate und Halbwertszeit der Studienmedikation präoperativ gefunden.</p> <p>Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Damoctocog alfa pegol bei größeren chirurgischen Eingriffen konsistent zu dem, was man von dieser Substanzklasse erwarten würde, wenn sie bei Patienten ohne klinischen oder laborchemischen Nachweis von FVIII-Inhibitoren eingesetzt wird.</p> <p>Teil A Extensionsphase</p> <p>Die Extensionsphase des Teils A der Studie schloss Patienten im Alter von 12-65 Jahren mit schwerer Hämophilie ein, die am Teil A der Hauptstudie teilgenommen haben. Patienten, die die Patienteneinwilligungserklärung für die Extensionsphase unterzeichneten, hatten eine Woche Zeit, von einer Bedarfsbehandlung in eine Prophylaxe-Behandlung zu wechseln.</p> <p>14 Patienten, die in der Extensionsphase des Teils A bei Bedarf behandelt wurden, wiesen insgesamt 514 Blutungen auf. Der Median betrug 40 Blutungen (Spanne 10-63 Blutungen) in dem in dieser Interimanalyse beobachteten Zeitraum, was einer ABR von 32,96 entspricht. Es gab in der Gruppe mit Behandlung bei Bedarf keinen Patienten, der 0 Blutungen in der Extensionsphase des Teils A aufwies.</p> <p>107 Patienten wurden in der Extensionsphase des Teils A in einer der Prophylaxegruppen behandelt und alle Patienten gingen in die ITT-Population ein. Patienten in den Prophylaxe-Behandlungsarmen hatten insgesamt 428 Blutungen innerhalb der Beobachtungsperiode, was einer ABR von 1,17 entspricht. Innerhalb der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prophylaxe-Behandlungsgruppen war die ABR 2,21 in der Gruppe für 2x/Woche, 1,17 in der Gruppe für „alle 5 Tage“, 0,54 in der Gruppe für „alle 7 Tage“ und 3,94 in der Gruppe mit einer variablen Frequenz. „Variable Frequenz“ bezeichnet Patienten, die ihr Behandlungsregime mindestens einmal in der Extensionsphase änderten. In der Gruppe für 2x/Woche waren 6 Patienten (25%), in der Gruppe für „alle 5 Tage“ 12 Patienten (32,4%), in der Gruppe für „alle 7 Tage“ 14 Patienten (48,3%) und in der Gruppe mit einer variablen Frequenz 1 Patient (5,9%), die während der Extensionsphase des Teils A keine Blutungen aufwiesen.</p> <p>92,2% aller Blutungen wurden effektiv mit 1-2 Injektionen von Damoctocog alfa pegol behandelt. Blutungen wurden entsprechend des lokalen Standards behandelt, wobei eine durchschnittliche Dosis (\pmSD) von 38,9 (\pm12,0) IU/kg/Injektion verwendet wurden. Das Patienten-berichtete Ansprechen auf die Behandlung wurde in allen Fällen, in denen eine Beurteilung erfolgte, als „exzellent“ oder „gut“ eingeschätzt.</p> <p>Die Hämostasewirkung während kleinerer chirurgischer Eingriffe wurde in allen Fällen als „gut“ oder „exzellent“ eingeschätzt (die Beurteilung fehlte für einen Eingriff). Der Blutverlust war minimal und es wurde über keine Hämostase-bedingten Komplikationen berichtet.</p> <p>Damoctocog alfa pegol wurde während der Extensionsphase des Teils A in den Dosierungsschemata 2x/Woche, „alle 5 Tage“, „alle 7 Tage“ sowie Behandlung bei Bedarf gut vertragen. Drei größere Blutungsereignisse und 3 schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse sowie 3 unerwartete Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Keine weiteren Patienten entwickelten FVIII-Inhibitoren (\geq0,6 BU) oder Antikörper gegen das Studienmedikament und bei keinem Studienpatienten wurde ein Nachweis für eine PEG-Akkumulation während der Extensionsphase des Teils A gefunden.</p> <p>Teil B Extensionsphase</p> <p>Die Extensionsphase des Teils B der Studie wurde Patienten angeboten, die in die Extensionsphase des Teils A eingeschlossen wurden und sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen mussten und dafür Damoctocog alfa pegol zur Hämostasekontrolle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwenden wollten. Gemäss Protokoll war ein „größerer chirurgischer Eingriff“ definiert als jedwede chirurgische oder invasive Prozedur (elektiv oder dringlich), bei der das allgemeine Blutungsrisiko exzessiv sein könnte, eine Allgemeinnarkose bei einem Patienten ohne eine Blutungsneigung erforderte, eine Körperhöhle penetrierte oder eröffnete, zu einer substantiellen Beeinträchtigung von physischen oder physiologischen Funktionen führen könnte, oder spezielle anatomische Kenntnisse oder Fertigkeiten (z. B. Tonsillektomie, Laparotomie, Thorakotomie, Gelenkersatz) erforderten.</p> <p>3 Patienten unterzogen sich erfolgreich 3 Operationen innerhalb der Extensionsphase des Teils B vor dem Cut-off-Datum dieser Interimsanalyse. Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol resultierte in einer „guten“ hämostatischen Kontrolle während dieser größeren chirurgischen Eingriffe mit Blutverlusten in erwartbarem Ausmaß. Die kumulative mediane Gesamtdosis für alle Injektionen für die größeren chirurgischen Eingriffe betrug 24,420 IU mit einer medianen Gesamtdosis von 277,1 IU/kg.</p> <p>Die Konzentrationen von Damoctocog alfa pegol im Plasma in der perioperativen Periode war ähnlich der in der präoperativen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Damoctocog alfa pegol während der Anwendung bei größeren chirurgischen Eingriffen entsprach dem für diese Substanzklasse erwartbaren.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	keine Angaben
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004, <i>Des Jarlais et al.</i> 2004 (59)		

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13401 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: An open-label Phase I trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A</p> <p>Zusammenfassung: Offene Phase I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und des Sicherheitsprofils von Damoctocog alfa pegol (BAY 94-9027) nach ein- und mehrmaliger Gabe in zwei Kohorten vorbehandelter Patienten mit schwerer Hämophilie A</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Hämophilie A wird durch einen Mangel oder eine verminderte Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII (FVIII) verursacht. Hämophilie A-Patienten werden derzeit mittels intravenöser Gabe von FVIII bei Bedarf oder prophylaktisch 2-4mal pro Woche behandelt. Die Therapie beginnt im frühen Lebensalter und wird lebenslang fortgeführt. Selbst wenn eine prophylaktische Behandlung begonnen wird, ist die Aufrechterhaltung der Compliance und Adhärenz oftmals schwierig aufgrund praktischer Hürden, wie der Kosten und Erhältlichkeit der FVIII-Präparate, Probleme durch die häufigen Venenpunktionen, die oft die Anlage eines zentralen Venenkatheters erforderlich machen, sowie der generell hohe Zeitbedarf, der für die Selbstbehandlung nötig ist. Die meisten dieser Probleme sind direkt durch die kurze Halbwertszeit der FVIII-Präparate bedingt.</p> <p>Ziel der Entwicklung von Damoctocog alfa pegol war die Herstellung eines länger wirkenden FVIII zur Prophylaxe, der aber auch die Fähigkeit zur Therapie akuter Blutungsereignisse beibehalten sollte. Der Ansatz dazu nutzt spezifische kovalente Bindung von Polyethylenglykol (PEG)-Polymerketten, oder PEGylierung, um die Halbwertszeit von FVIII zu erhöhen. Die Verlängerung der Halbwertszeit soll zu einer längeren Aufrechterhaltung von Plasma-Talspiegeln an FVIII >1% führen, was eine weniger häufige Anwendung in der Prophylaxe-Behandlung erlauben würde.</p>

		<p>Präklinische Untersuchungen an hämophilen Mäusen, Ratten, Kaninchen und Beagle-Hunden haben gezeigt, dass das gesamte Pharmakokinetik-Profil von Damoctocog alfa pegol dem eines Volllängen-rFVIII sowie eines nicht-PEGylierten B-Domänen-deletierten (BDD) FVIII überlegen ist. Mehrere Toxikologie- und Sicherheitspharmakologie-Studien wurden zur Unterstützung dieses Programms durchgeführt. Insgesamt unterstützten diese Toxizitätsstudien den Beginn der Phase I-Studie an Patienten mit Hämophilie A, da keine unerwünschten Ereignisse bei Einzeldosierungen von 4.000 IU/kg und bei wiederholten Gaben in Dosierungen von 2.250 IU/kg bei den Tieren registriert wurden.</p> <p>Diese Phase I-Studie zur Erstanwendung am Menschen untersuchte sowohl Einmal- als auch Mehrfachgaben. Das Studiendesign erlaubte somit neben der Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit auch eine frühe Beurteilung von potentiellen immunogenen Ereignissen, die mit dem Arzneimittel in Verbindung stehen könnten. Die Daten dieser Studie wurden für die Festlegung der Dosis in Folgestudien und im klinischen Gebrauch genutzt.</p>
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich, zwischen ≥ 18 und ≤ 65 Jahren 2. Diagnose mit schwerer Hämophilie A, definiert als $< 1\%$ Faktor VIII-Aktivität, bestimmt beim Screening oder anhand einer verlässlichen Dokumentation (z. B. Messung innerhalb anderer klinischer Studien, Ergebnis eines akkreditierten klinischen Labors) 3. Bisherige Therapie mit einem FVIII-Konzentrat (aus Plasma oder rekombinant hergestelltes) für mindestens 150 ED 4. Immunkompetent mit $CD4^{+}$-Lymphozyten $> 400/mm^3$ 5. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder des rechtlichen Repräsentanten zur Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuell vorliegende Befunde für das Vorhandensein von Inhibitoren von FVIII mit einem Titer $\geq 0,6$ BU/ml, gemessen mit dem Nijmegen modifizierten Bethesda-Assay beim Screening (Zentrallabor) (BU:

		<p>Bethesda Unit)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Vorgeschichte von Inhibitoren von FVIII mit einem Titer $\geq 0,6$ BU, oder klinische Hinweise auf Inhibitoren, die eine Therapiemodifikation erforderlich machten. Patienten mit einem maximalen historischen Titer von 1,0 BU bei einer einzelnen Messung, aber mit mindestens 3 negativen Folgemessungen ($< 0,6$ BU), sind geeignet. 3. Unmöglichkeit, die FVIII-Behandlung zu unterbrechen, um eine Wash-out für mindestens 72 Stunden vorzunehmen 4. Thrombozyten $< 100.000/\text{mm}^3$ 5. Kreatinin > 2-fache des oberen Referenzwertes (ULN) 6. Aktive Lebererkrankungen mit AST oder ALT > 2-fache ULN 7. Bekannte Überempfindlichkeit (allergische Reaktion oder Anaphylaxie) gegen jedwedes Faktor VIII-Präparat oder Hamsterprotein 8. Jede andere Gerinnungserkrankung als Hämophilie A (einschliesslich Lupus-Antikoagulans) 9. Teilnahme an anderer Studie mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt. Studienteilnahme für ein bereits zugelassenes FVIII-Konzentrat war erlaubt. Patienten, die mit BAY 81-8973 behandelt wurden und die mindestens 100 ED erhielten, konnten mit dem Produkt bis zur Visite 1 weiterbehandelt werden. 10. Patienten, die Chemotherapie, immunmodulierende Arzneimittel (außer antiretrovirale Chemotherapie), oder chronische Anwendung von intravenösen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 3 Monate. 11. Geplante größere chirurgische Eingriffe während der Studiendauer. 12. Gleichzeitige Teilnahme an anderer klinischer Studie oder Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer experimentellen Substanz innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneintritt. 13. Nach Einschätzung des Prüfarztes Widerwille oder Unvermögen, das Studienprotokoll einzuhalten.
--	--	---

4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Diese Studie war eine multizentrische, nicht randomisierte, offene, Parallelgruppenstudie.</p> <p>Damoctocog alfa pegol wurde bei 2 separaten Patientenkohorten mit schwerer Hämophilie A appliziert, die verschiedene Dosierungen in multiplen Gaben über 8 Wochen erhielten.</p> <p>An den Tagen, an denen PK-Untersuchungen stattfanden, wurde die Dosis von Damoctocog alfa pegol über 10 Minuten injiziert. An Tagen, an denen der Patient Damoctocog alfa pegol selbst applizierte, erfolgte dies über 5 bis 10 Minuten.</p> <p>Alle Blutungsereignisse, die nach der ersten PK-Messung für Kogenate® FS oder später im Studienverlauf auftraten, wurden mit Kogenate® FS behandelt, es sei denn, die Blutung trat an einem Tag auf, an dem der Patient Damoctocog alfa pegol erhalten sollte.</p> <p>Wenn das Intervall zwischen der PK mit Kogenate® FS und dem Start von Damoctocog alfa pegol mehr als ein paar Tage betrug, konnten Patienten in einer Prophylaxe-Behandlung ihr übliches Regime mit Kogenate® FS fortsetzen bis die erste Gabe von Damoctocog alfa pegol terminiert war. Eine Wash-out-Periode von mindestens 72 Stunden nach der letzten Kogenate® FS-Gabe war dennoch erforderlich.</p> <p>Es wurden drei Methoden zur Messung der Plasmakonzentrationen nach Gabe von Damoctocog alfa pegol (chromogener Assay, Einstufen-Assay und PEG-Bestimmungsassay) und zwei Methoden nach Gabe von Kogenate® FS (chromogener und Einstufen-Assay) benutzt.</p> <p>Es wurden während der 8-wöchigen Studienperiode auch Proben zur Bestimmung von FVIII-Antikörpern, Anti-PEG-Antikörpern sowie Anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörpern gesammelt.</p> <p>Niedrigdosis-Kohorte (Kohorte 1), Damoctocog alfa pegol für 2x/Woche über 8 Wochen</p> <p>Bis zu 7 Patienten wurden in die erste Kohorte (Niedrigdosis-Kohorte) eingeschlossen. Geeignete Patienten erhielten eine Einzeldosis (25 IU/kg) von Kogenate® FS (nach mindestens 72 Stunden Wash-out einer vorherigen FVIII-Applikation). Nach der Gabe der Einzeldosis von Kogenate® FS wurden PK-Proben über 48 Stunden gesammelt (<i>prae injectionem</i>, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8, 24 und 48 Stunden <i>post injectionem</i>).</p>
---	---	--

		<p>Nach einer weiteren Wash-out-Periode von mindestens 72 Stunden wurde die erste Dosis von Damoctocog alfa pegol (25 IU/kg) gegeben. PK-Proben wurden über 7 Tage gesammelt (prae injectionem, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8, 24, 48 (Tag 2), 72 (Tag 3), eine Probe zwischen 96 und 144 (Tag 4-6) und 168 Stunden (Tag 7) post injectionem).</p> <p>Die Mehrfachgabe wurde nach der Sammlung der letzten PK-Probe nach der ersten Gabe begonnen. Patienten infundierten Damoctocog alfa pegol 2mal pro Woche. Nach der 16. Dosis von Damoctocog alfa pegol (am Ende der Woche 8) wurden wiederum PK-Proben über 7 Tage gesammelt entsprechend des o.g. Schemas.</p> <p>Hochdosis-Kohorte (Kohorte 2), Damoctocog alfa pegol einmal pro Woche über 8 Wochen</p> <p>Nachdem die 7 Patienten in der Kohorte 1 eingeschlossen waren, wurde der Patienteneinschluss für die zweite Kohorte (Hochdosis-Kohorte) begonnen. Die PK-Daten von mindestens 3 der ersten 4 Patienten der Niedrigdosis-Kohorte wurden herangezogen, um die Dosis für die einmal pro Woche-Gabe in der Hochdosis-Kohorte zu bestimmen. Eine Dosis von 60 IU/kg von Damoctocog alfa pegol wurde ausgewählt, damit die mittlere FVIII-Aktivität nicht 150% übersteigt (gemessen 0,5 Stunden post injectionem).</p> <p>Geeignete Patienten erhielten eine Einzeldosis von 50 IU/kg Kogenate® FS gefolgt von wöchentlichen Dosen von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol für 8 Wochen (insgesamt 9 Expositionen). Nach der Einzelgabe von Kogenate® FS, wurden PK-Proben über einen Zeitraum von 48 Stunden im o.g. Schema gesammelt.</p> <p>Nach einer zweiten Wash-out-Periode von mindestens 72 Stunden wurde die erste Dosis von Damoctocog alfa pegol (60 IU/kg) gegeben. PK-Proben wurden über 7 Tage wie oben beschrieben gesammelt. Die Mehrfachgabe wurde nach der Abnahme der letzten PK-Probe begonnen. Die Patienten infundierten Damoctocog alfa pegol einmal pro Woche und PK-Proben wurden nach der 9. Dosis (am Ende von Woche 8), über einen Zeitraum von 7 Tagen zu den oben beschriebenen Zeitpunkten, begonnen zu sammeln.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Die Studienziele waren: Bestimmung der Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol nach einer einmaligen Gabe von Damoctocog alfa pegol</p>

		<p>Bestimmung der Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol nach einer mehrmaligen Gabe von Damoctocog alfa pegol</p> <p>Bestimmung der Sicherheit und Immunogenität von Damoctocog alfa pegol in einem Applikationszeitraum von 8 Wochen</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Messung der Plasmakonzentrationen von Damoctocog alfa pegol und Kogenate® FS</p> <p>Bestimmung von pharmakokinetischen Parametern (C_{max}, AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, V_{ss}, MRT und CL sowie $C_{max, norm}$ und AUC_{norm})</p>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Es wurde für diese Studie keine formale Fallzahlbestimmung durchgeführt. Basierend auf Erfahrungen wurde die gewählte Fallzahl von 6-8 Patienten pro Kohorte als ausreichend zur Erfüllung der Studienziele betrachtet. Die erhobenen Daten sind deskriptiv und nicht Gegenstand einer inferentiellen statistischen Analyse.</p>
8	Zuordnungsmethode	<p>Nicht randomisierte Studie.</p> <p>Die Patienten wurden sequentiell einer Dosiskohorte zugewiesen: die ersten 7 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden der Niedrigdosis-Kohorte, die nächsten 7 Patienten der Hochdosis-Kohorte zugewiesen.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Bioanalytische Methoden: (Cosima, 9.4)</p>
11	Statistische Methoden	<p>Alle Daten wurden aufgelistet und alle Variablen entsprechend ihres Typs zusammengefasst. Variablen, die in einer metrischen Skala gemessen wurden, wurden zusammengefasst auf der Grundlage deskriptiver Statistik (Anzahl Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Variablen, die mit ordinalen oder nominalen Skalen gemessen wurden, wurden mittels Häufigkeitstabellen zusammengefasst, die die Anzahl und Prozent der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen, aufführen.</p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die</p>

		<p>mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Die Pharmakokinetik-Population umfasst alle Patienten mit analysierbaren PK-Daten unter der Studienmedikation.</p>																																				
12	Studienteilnehmerfluss (inkl. Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle																																				
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-)Beobachtung	<p>Erster Patient, erste Visite: 10. Oktober 2010</p> <p>Letzter Patient, letzte Visite: 10. Oktober 2011</p>																																				
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<p>Demographie (Sicherheitspopulation; N=14)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hochdosis-Kohorte N=7 n (%)</th> <th>Niedrigdosis-Kohorte N=7 n (%)</th> <th>Gesamt N=14 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>7 (100.0)</td> <td>7 (100.0)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Ethnie</td> </tr> <tr> <td>kaukasisch</td> <td>5 (71.4)</td> <td>7 (100.0)</td> <td>12 (85.7)</td> </tr> <tr> <td>nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0</td> <td>1 (7.1)</td> </tr> <tr> <td>asiatisch</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0</td> <td>1 (7.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Alter (in Jahren)</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table>		Hochdosis-Kohorte N=7 n (%)	Niedrigdosis-Kohorte N=7 n (%)	Gesamt N=14 n (%)	Geschlecht				männlich	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	Ethnie				kaukasisch	5 (71.4)	7 (100.0)	12 (85.7)	nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner	1 (14.3)	0	1 (7.1)	asiatisch	1 (14.3)	0	1 (7.1)	Alter (in Jahren)				N	7	7	14
	Hochdosis-Kohorte N=7 n (%)	Niedrigdosis-Kohorte N=7 n (%)	Gesamt N=14 n (%)																																			
Geschlecht																																						
männlich	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)																																			
Ethnie																																						
kaukasisch	5 (71.4)	7 (100.0)	12 (85.7)																																			
nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner	1 (14.3)	0	1 (7.1)																																			
asiatisch	1 (14.3)	0	1 (7.1)																																			
Alter (in Jahren)																																						
N	7	7	14																																			

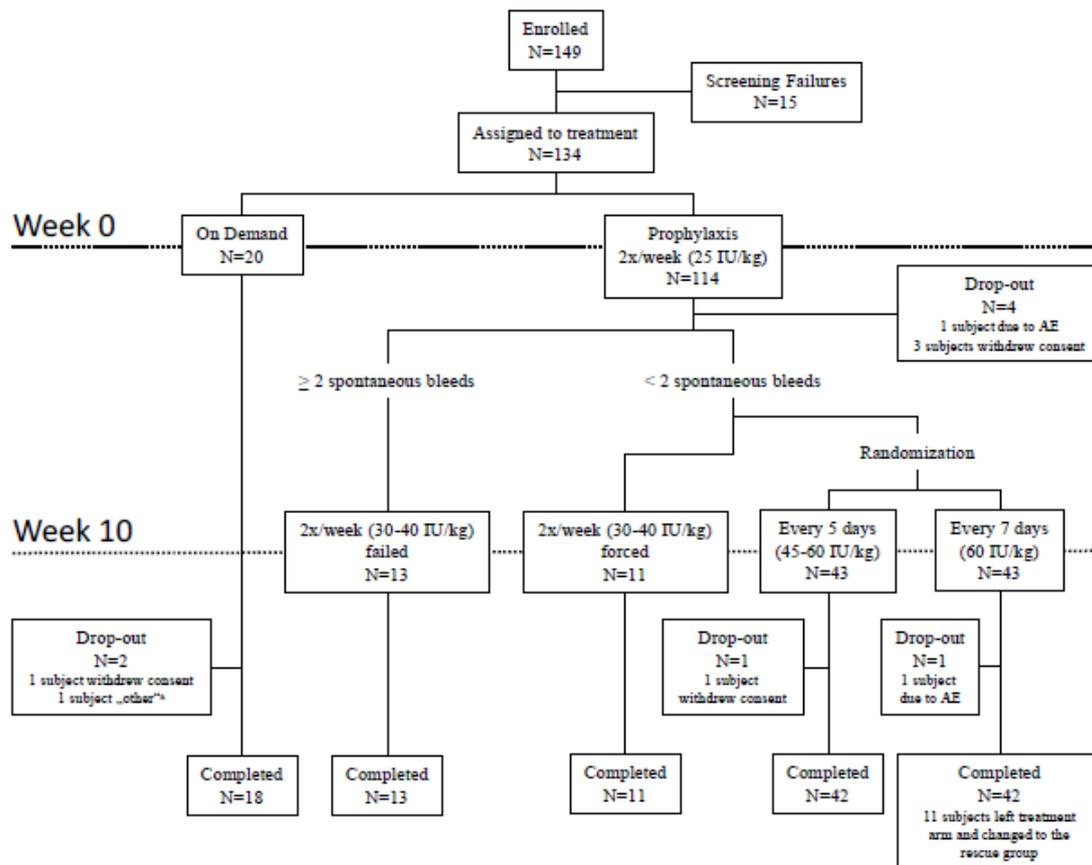
		Mittelwert (\pm SD) 35.4 (\pm 13.3) 36.7 (\pm 16.0) 36.1 (\pm 14.1) Median (min, Max.) 31 (24, 58) 29 (21, 56) 30 (21, 58)
		<hr/> Gewicht (kg) N 7 7 14 Mittelwert (\pm SD) 80.5 (\pm 20.3) 85.6 (\pm 16.8) 83.0 (\pm 18.1) Median (min, Max.) 78 (53.2, 107) 90.2 (66, 114) 80.4 (53.2, 114)
		<hr/> Größe (cm) N 7 7 14 Mittelwert (\pm SD) 173.8 (\pm 6.9) 176.8 (\pm 7.8) 175.3 (\pm 7.2) Median (min, Max.) 170 (168.3, 185) 177 (166.4, 192) 174 (166.4, 192)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmer	Sicherheitspopulation: N=14 PK-Population: N=14
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Der Vergleich (gemäß Einstufen- und chromogenem Assay) einer Einzeldosis Kogenate® FS mit Damoctocog alfa pegol zeigte, dass die $t_{1/2}$ nach Verabreichung von Damoctocog alfa pegol höher war, als die von Kogenate® FS in beiden Kohorten. In den Kohorten und Assay-Typen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die durchschnittliche Erhöhung der $t_{1/2}$ 32% bis 48% höher bei Damoctocog alfa pegol ist, verglichen mit Kogenate® FS. Die AUC-Werte waren auch höher nach einer Dosis

		<p>Damoctocog alfa pegol, verglichen mit denen bei Kogenate® FS, ungeachtet des Assay-Typs, der zur Bestimmung der Proben angewendet wurde.</p> <p>Das V_{ss} nach Damoctocog alfa pegol war niedrig und die Mittel reichten von 0,33 bis 0,43 dl/kg über die Kohorten, die Einzel- und Mehrfachdosen und das CL reichte von 0,012 bis 0,016 dl/h/kg. Diese Werte basieren auf einer Analyse der Proben mithilfe des chromogenen Assays.</p> <p>Die Auswertung der Daten, die nach der Probenanalyse durch den chromogenen Assay abgeleitet wurden, zeigt, dass das $t_{1/2}$ ~19 Stunden betrug (war), basierend auf den Einzel- und Mehrfachdosis-Daten aus beiden Kohorten. Das $t_{1/2}$ war bei beiden Dosierungen nach Einzel- und Mehrfachdosierungen, basierend auf sowohl den chromogenen als auch den Einstufen-Assay-Werten, konsistent. Das $t_{1/2}$ des PEG-Eliminations-Assay war etwas niedriger als das bei den Einstufen- und chromogenen-Assay-Werten.</p> <p>Die durchschnittlichen AUC- und C_{max}-Werte erhöhten sich nach Mehrfachdosen von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol, 2x wöchentlich verabreicht, im Vergleich zu einer Einzeldosis von 25 IU/kg Damoctocog alfa pegol, um ungefähr 30% nach einer Mehrfachdosierung. Der Anstieg der AUC- und C_{max}-Werte nach einer Mehrfachdosis von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol, einmal wöchentlich verabreicht, verglichen mit einer Einzeldosis von 60 IU/kg Damoctocog alfa pegol, lag bei ~7-9%. Die Daten des Einstufen-Assay zeigten einen ähnlichen Trend.</p> <p>Basierend auf den Werten des chromogenen Assays, ist das Verhältnis von AUC_{norm} und $C_{max,norm}$ nach einer hohen und niedrigen Dosis 1,18 beziehungsweise 1,16. Angesichts der Tatsache, dass die Daten aus zwei verschiedenen Kohorten stammen und die Anzahl der Patienten gering war, ist das Gesamtfazit, dass die Daten eine Dosis-proportionale Erhöhung im Bereich von 25 bis 60 IU/kg zeigen.</p> <p>Ein Vergleich der Assay-Methoden legt nahe, dass die Konzentrationswerte ähnlich sind, wenn sie mithilfe des Einstufen- oder chromogenen Assays gemessen werden. Die AUC-Werte waren ähnlich und die C_{max}-Werte waren im Durchschnitt 25% höher, wenn die Proben mithilfe des Einstufen-Assay gemessen im Vergleich zum chromogenen Assay wurden. Die durchschnittlichen AUC-Werte waren ungefähr 20% niedriger und die</p>
--	--	--

		<p>durchschnittlichen C_{max}-Werte waren ungefähr 15% niedriger, wenn die Proben mithilfe des PEG-Capture-Assay gemessen im Vergleich zum chromogenen Assay wurden.</p> <p>Die durchschnittlichen Gesamt-FVIII-Recovery-Werte betragen 2,65 mittels chromogenen Assays und 3,20 mittels Einstufen-Assay.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p><u>Neutralisierung FVIII-Antikörper (FVIII-Inhibitoren):</u> FVIII Inhibitoren wurden beim Screening, vor der Erstdosis Damoctocog alfa pegol und 7 Tage nach der letzten Dosis Damoctocog alfa pegol gemessen. Keiner der Patienten hatte nachweisbare Antikörper bei Beginn, während oder zum Ende der Studie.</p> <p><u>Anti-PEG-Antikörper:</u> Anti-PEG-Antikörper wurden beim Screening, vor der Erstdosis Damoctocog alfa pegol, während des 8-wöchigen Dosierungszeitraums und 7 Tage nach der letzten Dosis Damoctocog alfa pegol gemessen. Keiner der Patienten hatte nachweisbare Anti-PEG-Antikörper zum Ende des 8-wöchigen Dosierungszeitraums.</p> <p><u>Anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörper:</u> Anti-Damoctocog alfa pegol-Antikörper wurden beim Screening, vor der Erstdosis Damoctocog alfa pegol, während des 8-wöchigen Dosierungszeitraums und 7 Tage nach der letzten Dosis Damoctocog alfa pegol gemessen. Keiner der Patienten hatte nachweisbare Damoctocog alfa pegol-Antikörper zum Ende des 8-wöchigen Dosierungszeitraums.</p>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Es gab ein berichtetes SUE in dieser Studie. Ein Patient in der Niedrigdosis-Kohorte hatte eine Blutung rechts in seinem Becken und wurde in ein Krankenhaus überwiesen. Die Blutung trat 5 Tage nach der letzten Dosis Damoctocog alfa pegol auf (in der Woche, in der die zweiten PK-Proben gesammelt wurden). Das Blutungsereignis wurde vom Untersuchenden als nicht arzneimittelbedingt eingestuft. Therapieassoziierte UE wurden in dieser Studie nur vereinzelt gemeldet. Ein Patient (14003-3002) in der Hochdosis-Kohorte hatte Zahnschmerzen. In der Niedrigdosis-Kohorte wurden 7 TAUE bei 3 Patienten gemeldet: Patient 14002-2001 hatte eine Spontanblutung im rechten (als SUE registriert); Patient 14003-3001 mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; und Patient 14005-0002 mit Schmerz in den Extremitäten, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen (3 getrennte Ereignisse).</p>

		Es gab keine klinisch signifikanten Änderungen in jedweden Laborwerten zwischen Screening-Visite und dem Ende der Studie.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die Durchschnitts-$t_{1/2}$ und AUC waren bei Damoctocog alfa pegol höher als bei Kogenate® FS innerhalb der Dosis-Kohorten. Basierend auf den Daten der Einzel- und Mehrfachdosierung aus beiden Kohorten, die sich auf Daten des chromogenen Assay stützen, betrug die $t_{1/2}$ ~19 Stunden. Der durchschnittliche Anstieg in der $t_{1/2}$ war 32% bis 48% für Damoctocog alfa pegol in den Kohorten. Zwischen der 25 und 60 IU/kg-Dosis zeigte Damoctocog alfa pegol einen Dosis-proportionalen Anstieg in der AUC.</p> <p>Damoctocog alfa pegol war sicher und wurde in den Dosen 25 IU/kg, 2x wöchentlich für 8 Wochen, und 60 IU/kg, einmal wöchentlich für 8 Wochen, gut vertragen. Es gab keine Immunogenitäts-Bedenken während der Studie.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Keine Angaben
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV)

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



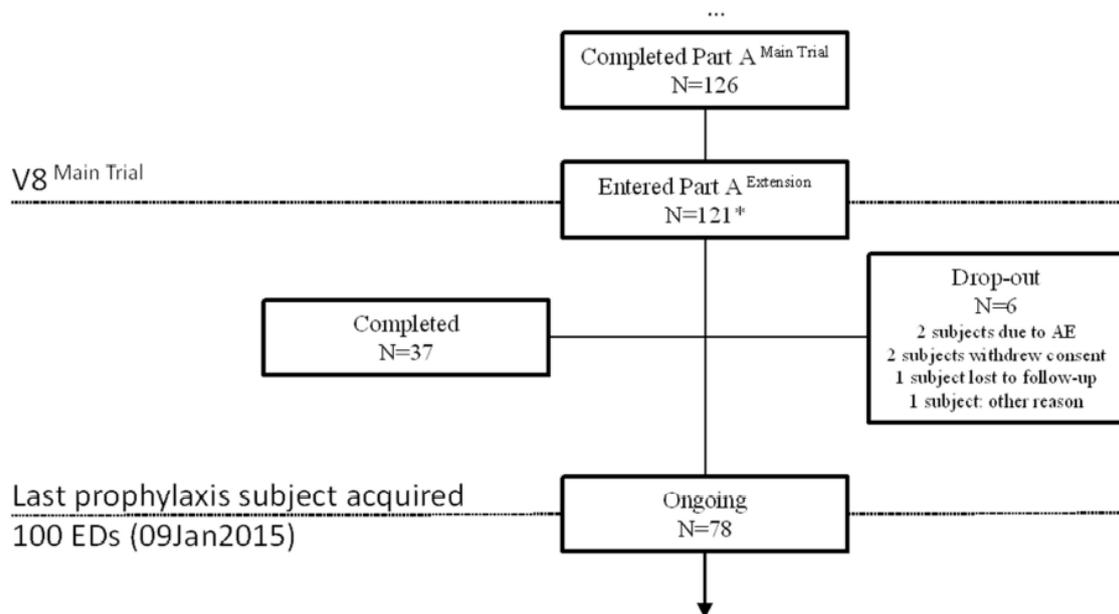
N: Anzahl an Patienten

Anmerkung: „2x/week failed“ (2x/Woche ungeeignet für Randomisierung) sind Patienten mit ≥ 2 Spontanblutungen in den Wochen 0-10, die im Behandlungsarm 2x/Woche nach der Woche 10 entsprechend der Protokollvorgabe verbleiben. „2x/week forced“ (2x/Woche geeignet für Randomisierung) sind Patienten mit < 2 Spontanblutungen in den Wochen 0-10, die gezwungenermaßen in der Behandlungsgruppe für 2x/Woche verbleiben mussten, aufgrund einer Erfüllung der vorgesehenen Patientenzahl in den anderen Randomisierungsarmen.

A Grund für den Drop-out „other“ war in diesem Fall eine Nicht-Adhärenz an das Studienprotokoll

Quellen: Studie 13024 CSR, Teil A Tabellen 14.1/4, 14.2/5 und 14.1/6 (5)

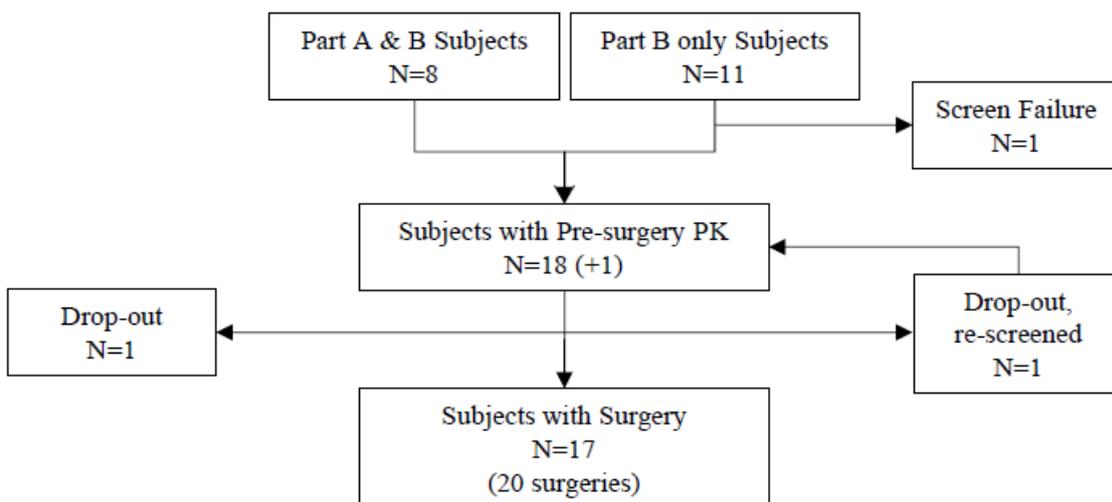
Abbildung 6: Patientenfluss Studie 13024 Teil A



* inklusiv 5 Patienten, die in der Hauptstudie in Japan eingeschlossen wurden (16 Wochen längere Phase A der Hauptstudie), die jedoch nicht in die Extensionsphase wechselten.

Anmerkung: Patienten wurden als Kompletierer angesehen, wenn sie ≥ 100 Expositionstage aufwiesen und die vorgesehenen Maßnahmen zum Studienende der Extensionsphase absolvierten. Zum Cut-off-Datum dieser Zwischenauswertung hatten 103 Patienten mindestens 100 Expositionstage.

Abbildung 7: Patientenfluss Studie 13024 Teil A Extensionsphase



Abkürzung: N: Patientenzahl

Abbildung 8: Patientenfluss Studie 13024 Teil B (Hauptstudie und Extensionsphase)

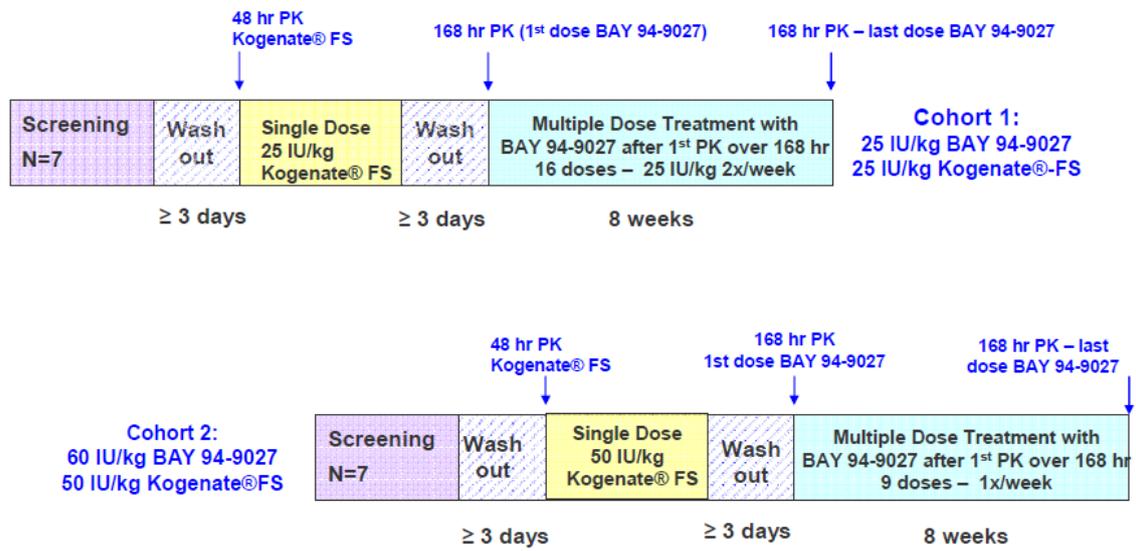


Abbildung 9: Patientenfluss Studie 13401

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 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13024

Studie: 13024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Protokoll der Studie 13024</u> A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A. Amendment 05, Version 3.0: 13.12.2012 (4)	A
<u>Studienbericht (CSR) der Hauptstudie</u> <u>A Phase II/III, multicenter, partially randomized</u> , open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (3)	B
<u>Studienbericht (CSR) der Extensionsphase</u> A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (6)	C
<u>Statistical Analysis Plan</u> A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (5)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde nicht vergleichend und teilrandomisiert durchgeführt. (A-D)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Responderraten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Weitere Blutungsvariablen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Blutungscharakteristika**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Behandlung von Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Anzahl an Patienten mit erforderlicher Dosis- oder Frequenzerhöhung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Arzt- und Patientenbewertung der hämostatischen Wirksamkeit zur Behandlung episodischer Blutungen und während chirurgischer Eingriffe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Blutverlust und Bluttransfusionen während größerer chirurgischer Eingriffe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Brief Pain Inventory (BPI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Pharmakokinetische Variablen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Health Utility Index Mark 2 (HUI2)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A) und Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents (Haemo-QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde nicht vergleichend durchgeführt. (A-D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht vergleichende und teilrandomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13401

Studie: 13401

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Protokoll der Studie 13401</u> An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. Version: 1.0. (7)	A
<u>Studienberichte (CSR) der Studie</u> An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A (9)	B
<u>Dokumentation der statistischen Methoden</u> Statistical Analysis Plan (20-June-2012) An open-label Phase 1 trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. Version: 2.0. (8)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Sequentielle Zuordnung in die beiden Behandlungsgruppen. (A-C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Erst nach Abschluss der Rekrutierung für Kohorte 1 wurden die Patienten für Kohorte 2 rekrutiert. Die Behandlungen fanden zeitlich versetzt statt. Anhand von PK-Daten von mindestens 3-4 Patienten in Kohorte 1 wurde die Dosis für Kohorte 2 festgelegt. (A)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. (A-C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Pharmakokinetische Variablen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. (A-C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. (A-C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.
