

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	71
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	73
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	75
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	75

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	75
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	75
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	75
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	76
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	79
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	88
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	90
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	90
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	124
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen nach Endpunkten.....	126
4.3.2.3.3.1.1	Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.3.1.2	Annualisierte Blutungsrate (ABR) – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.3.1.2.1	Deskriptive Darstellung der ABR in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 (I +II).....	131
4.3.2.3.3.1.2.2	Vorher-Nachher-Vergleich der ABR (III)	134
4.3.2.3.3.1.2.3	ABR der Injektionsintervalle Q4D und Q7D in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 (IV)	144
4.3.2.3.3.1.3	Hämostatisches Ansprechen – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.1.4	Wirksamkeit während einer Operation – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.1.5	EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.3.1.6	Faktor VIII-Talspiegel – weitere Untersuchungen	164
4.3.2.3.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	216
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	223
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	223
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	227

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	238
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	238
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	238
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	239
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	239
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	239
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	241
4.7	Referenzliste.....	242
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	248
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	255
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	258
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	260
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	272
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	296
	Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten	319

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	18
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte und Auswertungen in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs)	25
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	33
Tabelle 4-5: In Deutschland bis 2013 zugelassene Faktor VIII-Präparate mit Dosierungen und Injektionsintervallen nach Fachinformation.....	59
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	76
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	77
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	80
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-32: Studienpopulationen der Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3	95
Tabelle 4-33: Matrix der im Dossier betrachteten Populationen und Therapien	100
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-37: Charakterisierung der randomisierten Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder ^{TM2} , zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie Pathfinder ^{TM3} – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie Pathfinder ^{TM3} , zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte und Auswertungen in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-47: Operationalisierung von annualisierte Blutungsrate (ABR) – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Annualisierte Blutungsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-49: Annualisierte Blutungsrate (ABR) in der Hauptphase (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen	132
Tabelle 4-50: ABR in der Hauptphase (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen	133
Tabelle 4-51: ABR in der Hauptphase (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	135
Tabelle 4-52: ABR in der Hauptphase (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	136
Tabelle 4-53: ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	137
Tabelle 4-54: ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	139
Tabelle 4-55: ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	140
Tabelle 4-56: ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	142
Tabelle 4-57: ABR der randomisierten Patientenpopulation in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, Q4D vs. Q7D	144
Tabelle 4-58: Operationalisierung des hämostatischen Ansprechens – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämostatisches Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146

Tabelle 4-60: Hämostatisches Ansprechen (Pathfinder™2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	147
Tabelle 4-61: Hämostatisches Ansprechen während der Behandlung im Q7D und Q4D-Regime (Pathfinder™2) – randomisierte Patientenpopulation (Q7D vs. Q4D)	150
Tabelle 4-62: Operationalisierung der Wirksamkeit während Operationen – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Wirksamkeit während einer Operation in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-64: Wirksamkeit während Operationen (Pathfinder™3) – Gesamtpopulation.....	154
Tabelle 4-65: Operationalisierung der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-67: EQ-5D-VAS (Pathfinder™2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen.....	160
Tabelle 4-68: EQ-5D-VAS (Pathfinder™2) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	161
Tabelle 4-69: EQ-5D-VAS (Pathfinder™2) – randomisierte Patientenpopulation (Q4D vs. Q7D).....	163
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Faktor VIII-Talspiegel – weitere Untersuchungen ..	164
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetische Parameter in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-72: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Turoctocog alfa pegol im Vergleich mit dem vorherigem Faktor VIII-Präparat – Studie: Tiede <i>et al.</i> 2013 [68]	167
Tabelle 4-73: Faktor VIII-Talspiegel (Pathfinder™2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	169
Tabelle 4-74: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-76: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V13, Gesamtpopulation, nach Fragebögen	175
Tabelle 4-77: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, Gesamtpopulation, nach Fragebögen	181
Tabelle 4-78: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V13, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Fragebögen	187
Tabelle 4-79: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Fragebögen	193
Tabelle 4-80: Haem-A-QoL (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, randomisierte erwachsene Patientenpopulation	199
Tabelle 4-81: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	202

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-83: UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	205
Tabelle 4-84: UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	205
Tabelle 4-85: UE-Gesamtraten in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	207
Tabelle 4-86: UE nach SOC und PT in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen.....	208
Tabelle 4-87: UE-Gesamtraten während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	210
Tabelle 4-88: UE nach SOC und PT während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen.....	211
Tabelle 4-89: UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der Gesamtpopulation.....	214
Tabelle 4-90: UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der Gesamtpopulation	214
Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol auf Endpunktebene (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs).....	228
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	238
Tabelle 4-93: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	241
Tabelle 4-94 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT	258
Tabelle 4-95 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	259
Tabelle 4-96 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche	260
Tabelle 4-97 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche	267
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pathfinder™2, NN7088-3859.....	272
Tabelle 4-99 (Anhang): Patientendisposition während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2	286
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pathfinder™3, NN7088-3860.....	288
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pathfinder™2, NN7088-3859	296
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pathfinder™3, NN7088-3860	306

Tabelle 4-103 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen	319
Tabelle 4-104 (Anhang): ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen	320
Tabelle 4-105 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – ABR nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen, nach Altersgruppen	322
Tabelle 4-106 (Anhang): ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder ^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Blutungsereignissen	323
Tabelle 4-107 (Anhang): ABR in der Hauptphase (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	324
Tabelle 4-108 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	325
Tabelle 4-109 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder ^{TM2}) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen	326
Tabelle 4-110 (Anhang): Hämostatisches Ansprechen (Pathfinder ^{TM2}) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	327
Tabelle 4-111 (Anhang): Wirksamkeit während Operationen (Pathfinder ^{TM3}) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population.....	329
Tabelle 4-112 (Anhang): Faktor VIII-Talspiegel (Pathfinder ^{TM2}) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen.....	332
Tabelle 4-113 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen	333
Tabelle 4-114 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, separat nach Altersgruppen.....	334
Tabelle 4-115 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen....	335
Tabelle 4-116 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelten OECD-Population, nach Altersgruppen..	336
Tabelle 4-117 (Anhang): UE-Gesamtraten während der gesamten Studiendauer von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelte OECD-Population separat nach Altersgruppen	338
Tabelle 4-118 (Anhang): UE nach SOC und PT während der gesamten Studiendauer von Pathfinder ^{TM2} – zulassungskonform-behandelte OECD-Population	339
Tabelle 4-119 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Extensionsphase I von Pathfinder ^{TM2} – randomisierte Patientenpopulation	341
Tabelle 4-120 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder ^{TM2} – randomisierte Patientenpopulation	342
Tabelle 4-121 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder ^{TM3} – Operationen der zulassungskonform-behandelten OECD-Population.....	344

Tabelle 4-122 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™3 –
Operationen der zulassungskonform-behandelten OECD-Population..... 344

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	73
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-4: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Hauptphase der Studie Pathfinder ^{TM2}	121
Abbildung 4-5: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Extensionsphase I und II der Studie Pathfinder ^{TM2}	122
Abbildung 4-6: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Studie Pathfinder ^{TM3}	123
Abbildung 4-7: Flowchart der Studie Pathfinder ^{TM2}	285
Abbildung 4-8: Flowchart der Studie Pathfinder ^{TM3}	295

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CL	Clearance
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis (<i>good clinical practice</i>)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form</i>)
ED	Expositionstag (<i>exposure day</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Ende der Studie (<i>end of trial</i>)
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
EUCTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-related quality of life</i>)
I.E.	Internationale Einheit
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
i.v.	intravenös
IR	inkrementale Wiederfindungsrate (<i>incremental recovery</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV/WRS	<i>Interactive Voice / Web Response System</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LQ	Lebensqualität
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OP	Operation
PEG	Polyethylenglycol
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (<i>patient-reported outcomes</i>)
PSS	Produkt-spezifischer Standard
PT	Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)
PTP	Zuvor behandelte Patienten (<i>previously treated patients</i>)
PUP	Zuvor unbehandelte Patienten (<i>previously untreated patients</i>)
Q4D	Injektionsintervall von einer Injektion alle 4 Tage
Q7D	Injektionsintervall von einer Injektion alle 7 Tage
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
V1	Besuch im Studienzentrum zum Zeitpunkt des Screenings
V8	Letzter Besuch im Studienzentrum, an dem alle Patienten teilnahmen
V13	Besuch im Studienzentrum zum Ende der Hauptphase
V14	Besuch im Studienzentrum zum Start der Extensionsphase I
V17	Besuch im Studienzentrum zum Ende der Extensionsphase II
V_z	Verteilungsvolumen basierend auf der terminalen Phase

Abkürzung	Bedeutung
VHP	<i>Voluntary Harmonisation Procedure</i>
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
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

Welchen Zusatznutzen hat Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) in patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zu anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten bei der Behandlung von Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A?

Die untersuchte Intervention ist die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol bei Faktor VIII-substitutionspflichtigen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A.

Zur Zulassung im Anwendungsgebiet (AWG) Hämophilie A werden von den Zulassungsbehörden keine randomisierten kontrollierten Studien verlangt. Bei der Selektion der Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol werden daher keine Einschränkungen bezüglich des Studiendesigns vorgenommen. Es werden alle Zulassungsstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol herangezogen. Aus den Zulassungsstudien sind in diesem Dossier Ergebnisse für folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
- Annualisierte Blutungsrate (ABR)
- Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol
- Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation
- Bewertung des Gesundheitszustands mittels *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)
- Faktor VIII-Talspiegel
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen (Haem-A-QoL, Heamo-QoL)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol wird auf Grundlage der Zulassungsstudien beschrieben. Zur Herleitung des medizinischen Zusatznutzens wurden für dieses Dossier *post hoc*-definierte Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. In den Vorher-Nachher-Vergleichen wird die Behandlung von Turoctocog alfa pegol (Nachher) mit der Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten während der Vortherapie vor Studieneinschluss (Vorher) verglichen. Die Vorherbehandlung bestand aus rekombinanten oder humanplasmatischen Faktor VIII-Präparaten und entspricht damit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festlegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu Turoctocog alfa pegol. Da es keine randomisierten vergleichenden Studien mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa pegol gibt, sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs für die Nutzenbewertung geeignet, da sie die Evidenz der „bestverfügbaren Evidenzstufe“, nach § 5 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), in der Indikation Hämophilie A darstellen.

Datenquellen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem klinischen Studienprogramm, welches auch der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde liegt. Zusätzlich wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane Central Register of Controlled Trials, sowie eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und auf PharmNet.Bund durchgeführt. Ergänzend dazu wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA vorgenommen.

Der resultierende Studienpool zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol enthält nach Anwendung der unten beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien folgende Zulassungsstudien von Turoctocog alfa pegol:

- **Pathfinder^{TM2}**, die die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A untersucht, sowie
- **Pathfinder^{TM3}**, bei der Turoctocog alfa pegol bei Operationen erprobt wird.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl der in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer, des Publikationstyps und der Sprache in Tabelle 4-4 definiert.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
1 Patientenpopulation	E1	Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	A1	Keine Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)
2 Intervention	E2	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol (Esperoct [®]) gemäß Fachinformation	A2	Keine oder nicht fachinformationskonforme Therapie mit Turoctocog alfa pegol (Esperoct [®])
3 Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Nicht zutreffend
4 Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5 Studientyp	E5	Vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien, aber auch weitere zulassungsrelevante Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit ¹	A5	Nicht zutreffend Keine randomisierte kontrollierte Studie oder zulassungsrelevante Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit
6 Studiendauer	E6	Mindestens sechs Monate	A6	Studien mit einer kürzeren Studiendauer als sechs Monate
7 Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte
8 Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Publikationen in anderer Sprache als Deutsch und Englisch
¹) Im Abschnitt 4.3.1.1 wurde nur nach RCT gesucht, wohingegen im Abschnitt 4.3.2.3.1 alle zulassungsrelevanten Studien zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt werden.				

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die eingereichten Unterlagen zu Turoctocog alfa pegol basieren auf den Zulassungsstudien. Das Studienprogramm folgt der Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Durchführung klinischer Zulassungsstudien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten, welche einen Vergleichsarm aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten mit Hämophilie A nicht explizit fordert [1]. Diese fehlende Bedingung seitens der Zulassungsbehörde ist nachvollziehbar, da Hämophilie-Patienten bereits seit Jahrzehnten mit Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten behandelt werden und deren Wirkmechanismus in der medizinischen Wissenschaft als allgemein bekannt und ihr therapeutischer Nutzen als bereits hinreichend belegt gilt. Alle verfügbaren plasmatischen oder rekombinanten Faktor VIII-Präparate substituieren den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII und haben damit eine mit dem körpereigenen Protein vergleichbare Wirkweise. Die Wirkung von Turoctocog alfa pegol basiert auf der Wiederherstellung der Hämostase nach Blutungen.

Der *post hoc* durchgeführte Vorher-Nachher-Vergleich der Studie Pathfinder™2 stellt die Evidenz der „bestverfügbaren Evidenzstufe“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV dar. Die Operationalisierung der Blutungsraten und -ereignisse vor und während der Studie unterscheiden sich nicht und können trotz unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte als hinreichend vergleichbar betrachtet werden. Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde der Vorher-Nachher-Vergleich zusätzlich für eine Patientenpopulation berechnet, die in der Vorher-Phase und der Nachher-Phase nachweislich nach den Vorgaben der Fachinformation behandelt wurden. Diese zulassungskonform-behandelte Population wurde auf die Patienten aus den OECD-Ländern eingeschränkt. Diese Adjustierung sollte potentielle Verzerrungen des Therapieeffektes der Studienmedikation reduzieren. Es wurde davon ausgegangen, dass die OECD-Länder ein mit Deutschland vergleichbares leistungsfähiges Gesundheitssystem und vergleichbare Versorgungsstandards aufweisen. Durch die Einschränkung der Analyse auf Patienten aus OECD-Ländern sollte ausgeschlossen werden, dass nicht adäquat versorgte Patienten aus der Vorherphase den Effekt unter Studienbedingungen beeinflussen.

Insgesamt wird für die Aussagen zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A ab einem Alter ≥ 12 Jahren basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

Synthese der Ergebnisse

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte und Auswertungen in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2		Pathfinder™3	
	Deskriptiv	Vergleichend ³ (Vorher-Nachher-Vergleich)	Deskriptiv	Vergleichend ³ (Vorher-Nachher-Vergleich)
Mortalität¹				
Todesfälle ¹	•	–	•	–
Morbidität				
ABR	•	•	–	–
Hämostatisches Ansprechen	•	–	–	–
Wirksamkeit während einer Operation	–	–	•	–
Gesundheitszustand mittel EQ-5D-VAS	•	•	–	–
Faktor VIII-Talspiegel	•	–	–	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Haem-A-QoL ²	•	•	–	–
Haemo-QoL ²	•	–	–	–
Sicherheit				
UE	•	–	•	–
SUE	•	–	•	–
Therapieabbrüche aufgrund UE	•	–	•	–
Faktor VIII-Hemmkörperentwicklung	•	–	•	–
– nicht erhoben/dargestellt; • erhoben/dargestellt				
¹) Die Todesfälle werden in der Kategorie UE dargestellt.				
²) Die beiden altersspezifischen Fragebögen Haemo-QoL und Haem-A-QoL werden gemeinsam unter gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.				
³) Zur vergleichenden Darstellung wird der Vorher-Nachher-Vergleich zwischen der Vortherapie vor Studienbeginn und Turoctocog alfa pegol als Studienmedikation herangezogen.				
ABR: Annualisierte Blutungsrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen von Turoctocog alfa pegol

Blutungsfrei waren 40,0 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (eine Injektion alle 4 Tage (Q4D) oder 2 × wöchentlich) behandelt wurden. Der Median der annualisierten Blutungsraten (ABR) lag dabei, inklusive imputierter Blutungsereignisse, bei 1,33 Blutungs-episoden pro Jahr; für die ABR basierend auf beobachteten Blutungsereignissen lag der Median bei 1,18 Blutungs-episoden pro Jahr. Das hämostatische Ansprechen wurde bei 83,7 % der aufgetretenen Blutungen als erfolgreich beurteilt. Während Operationen (erhoben in der Studie Pathfinder™3) wurde das hämostatische Ansprechen bei 95,6 % der Operationen als Erfolg beurteilt. Faktor VIII-Hemmkörper entwickelte während der gesamten Studiendauer ein Patient. Insgesamt sind wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aufgetreten, die mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung stehen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung und die Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol sicher und effektiv ist.

Zusätzlich zu der nach Fachinformation empfohlenen Dosierung von 50 I.E./kg mit einem Q4D-Injektionsintervall wurde in der Extensionsphase der Studie Pathfinder™2 ein Prophylaxe-Regime mit einer Dosierung von 75 I.E./kg im Q7D-Injektionsintervall bei Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko (≤ 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten) untersucht. Für diese Patienten konnte gezeigt werden, dass ein Q7D-Prophylaxeregime mit Turoctocog alfa pegol ebenfalls effektiv Blutungen verhindern kann.

Medizinischer Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden *post hoc* berechnet. Der medizinische Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol wird aus den Ergebnissen des Vorher-Nachher-Vergleichs abgeleitet.

Mortalität

Während der gesamten Studiendauer ist nur ein Todesfall eingetreten. Bei dem verstorbenen Patienten wurde zuvor ein Pankreaskarzinom mit Metastasen diagnostiziert. Dieser Todesfall wurde nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung gebracht.

Morbidität

Annualisierte Blutungsraten (ABR)

Die Blutungsraten wurden in der Gesamtpopulation während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu den Blutungsraten vor Studienbeginn signifikant reduziert. Die ABR wird, je nach Erhebungszeitpunkt, als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) oder Poisson Schätzer mit 95 % Konfidenzintervall (KI) sowie als Median mit Spannweite angegeben. Die Reduktion der Blutungsraten während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol wird im Folgenden als prozentuale Reduktion dargestellt.

Hauptphase (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,04 (95 % KI [2,45; 3,77]);

Median (min, max) = 1,18 (0,00; 28,42);

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,70 (95 % KI [2,94; 4,66]);

Median (min, max) = 1,33 (0,00; 28,42)

Reduktion der ABR = 0,47 (95 % KI [0,22; 0,64])

Extensionsphase I (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,87 (95 % KI [2,31; 3,57]);

Median (min, max) = 1,11 (0,00; 27,59)

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,27 (95 % KI [2,59; 4,11]);

Median (min, max) = 1,36 (0,00; 27,59)

Reduktion der ABR = 0,54 (95 % KI [0,34; 0,69])

Extensionsphase II (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,37 (95 % KI [1,91; 2,95]);

Median (min, max) = 0,85 (0,00; 21,49)

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,60 (95 % KI [2,06; 3,27]);

Median (min, max) = 0,99 (0,00; 25,19);

Reduktion der ABR = 0,63 (95 % KI [0,46; 0,75])

Der Unterschied wird als klinisch-relevant angesehen, da bereits das Verhindern einer einzelnen Blutungsepisode als klinisch-relevant gilt. Dieser Vorteil fällt für die Extensionsphase, d. h. nach längerer Behandlung mit Turoctocog alfa pegol, deutlicher aus als für die Hauptphase der Studie. Der Unterschied besteht auch für die Subpopulation der zulassungskonform-behandelten OECD-Population und ist auch hier für die Extensionsphase I und die Extensionsphase II statistisch signifikant. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts ABR auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Faktor VIII-Talspiegel

Faktor VIII-Talspiegel wurden während der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} erhoben. Turoctocog alfa pegol ist im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit länger wirksam und es können höhere Talspiegel erreicht werden.

Halbwertszeitverlängerung = 1,56 (95 % KI [1,42; 1,72])

Hauptphase: Faktor VIII-Talspiegel = 3,0 % (95 % KI [2,6; 3,4])

Extensionsphase I: Faktor VIII-Talspiegel = 2,6 % (95 % KI [2,1; 3,2])

Die derzeitigen Therapieempfehlungen zielen darauf ab, die Faktor VIII-Aktivität der Hämophilie A-Patienten dauerhaft über 3 % erhalten. Da Faktor VIII-Talspiegel direkt vor der nächsten Injektion bestimmt werden, stellen sie die geringstmögliche Faktor VIII-Aktivität dar. Die mit Turoctocog alfa pegol erzielten Faktor VIII-Talspiegel liegen im Bereich der empfohlenen Faktor VIII-Aktivität von ca. 3 %. Bei dieser Faktor VIII-Aktivität kann das Risiko für Blutungen effektiv reduziert werden.

EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-VAS wurde für die Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} ausgewertet. Der allgemeine Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D-VAS, verbesserte sich statistisch signifikant während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zum Ende der Hauptphase im Vergleich zur Vortherapie. Zum Ende der Extensionsphase I ergab sich im Vergleich zur Vortherapie eine numerische Verbesserung.

Hauptphase: Verbesserung im EQ-5D-VAS = 2,1 (95 % KI [0,3; 3,9]).

Extensionsphase I: Verbesserung im EQ-5D-VAS = 1,9 (95 % KI [-0,5; 4,3]).

Trotz signifikanter Verbesserung während der Hauptphase, lässt sich nicht sicher ausschließen, dass der therapeutische Effekt von Turoctocog alfa pegol bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D-VAS außerhalb eines klinisch-relevanten Bereichs liegt. Insgesamt ist der allgemeine Gesundheitszustand bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol mindestens als gleichwertig im Vergleich zur Vortherapie anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Haem-A-QoL

Der Haem-A-QoL wurde für die Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} ausgewertet. Während der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2} haben sich im Vergleich zur Vortherapie die Domänen körperliche Gesundheit, Gefühle, Selbsteinschätzung und Arbeit/Schule sowie der Gesamtscore signifikant im Vergleich zur Vortherapie verbessert.

Hauptphase:

„körperliche Gesundheit“ = -8,5 (95 % KI [-11,4; -5,6])

„Gefühle“ = -3,5 (95 % KI [-6,4; -0,7])

„Selbsteinschätzung“ = -2,9 (95 % KI [-5,8; 0,0])

„Arbeit/Schule“ = -4,8 (95 % KI [-7,8; -1,7])

Gesamtscore = -2,3 (95 % KI [-3,7; -0,8])

Während der Extensionsphase I ergab sich im Vergleich zur Vortherapie eine signifikante Verbesserung in der Domäne körperliche Gesundheit.

Extensionsphase I:

„körperliche Gesundheit“ = -4,5 (95 % KI [-8,1; -0,9])

Bei den Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Effekte außerhalb eines nicht klinisch-relevanten Bereich liegen. Nachgewiesen werden konnte, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Therapie mit Turoctocog alfa pegol mindestens als gleichwertigim Vergleich zur Vortherapie ist.

Sicherheit

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 (Haupt- und Extensionsphase I + II) berichteten 158 von 177 der Patienten (89,3 %) im Q4D-Prophylaxe-Arm insgesamt 1.171 UE. Im Q7D-Prophylaxe-Arm wurden bei 51 von 61 Patienten (83,6 %) der Patienten insgesamt 315 UE registriert. Der Anteil der SUE betrug im Q4D-Prophylaxe-Arm 13,0 % (35 SUE) und im Q7D-Arm 9,8 % (10 SUE).

Während der gesamten Studie hat ein Patient (von 177 Patienten, die prophylaktisch behandelt worden sind) Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt und musste daraufhin die Studie abbrechen.

Es gab einen Todesfall. Der verstorbene Patient wurde prophylaktisch mit 50 I.E/kg (Q4D) Turoctocog alfa pegol behandelt. Dieser Todesfall ist Folge eines metastasierten Pankreas-karzinoms und ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol wurde nicht festgestellt.

Insgesamt brachen 5 (2,8 %) von 177 Patienten die Studie aufgrund von SUE ab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs)

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Mortalität							
Während der gesamten Studiendauer, ist nur ein einziger Todesfall eingetreten, der laut Prüfarzt nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang steht. Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Mortalität nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.							nicht belegt
Morbidität							
Annualisierte Blutungsrate (ABR)							
<i>Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D</i>							
Blutungs-raten MWD (SD) ¹	-2,76 (10,99)	-3,07 (11,05)	-3,32 (11,01)	-1,36 (6,30)	-1,68 (5,90)	-1,88 (5,77)	nicht quantifizierbar
Reduktion [95 % KI] ⁵	0,47 [0,22; 0,64]	0,54 [0,34; 0,69]	0,63 [0,46; 0,75]	0,29 [-0,14; 0,56]	0,41 [0,11; 0,61]	0,53 [0,31; 0,69]	
p-Wert	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,157	p = 0,012	p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,7; -0,2]	–	-0,3 [-0,7; 0,0]	-0,4 [-0,7; 0,0]	
Talspiegel ²							
Halbwerts-zeit-unterschied [95 % KI] ³	1,56 [1,42; 1,72]			–			nicht quantifizierbar
Talspiegel in % [95 % KI]	3,0 [2,6; 3,4]	2,6 [2,1; 3,2]	–	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 2,7]	–	
EQ-5D-VAS							
MWD [95 % KI]	2,1 [0,3; 3,9]	1,9 [-0,5; 4,3]	–	0,9 [-1,9; 3,7]	1,0 [-2,7; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,021	p = 0,120	–	p = 0,537	p = 0,595	–	
Hedges' g [95 % KI]	0,1 [-0,1; 0,3]	–	–	–	–	–	

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

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)							
Haem-A-QoL ⁴							
<i>Domäne: körperliche Gesundheit</i>							
MWD [95 % KI]	-8,5 [-11,4; -5,6]	-4,5 [-8,1; -0,9]	–	-3,4 [-7,4; 0,6]	-2,7 [-7,5; 2,2]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p < 0,001	p = 0,014	–	p = 0,092	p = 0,276	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	
<i>Domäne: Gefühle</i>							
MWD [95 % KI]	-3,5 [-6,4; -0,7]	-1,5 [-4,6; 1,5]	–	-2,4 [-6,5; 1,7]	0,3 [-4,1; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,016	p = 0,323	–	p = 0,241	p = 0,906	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
<i>Domäne: Selbsteinschätzung</i>							
MWD [95 % KI]	-2,9 [-5,8; 0,0]	-1,3 [-4,4; 1,8]	–	-2,5 [-6,6; 1,6]	-1,2 [-5,3; 2,8]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,048	p = 0,404	–	p = 0,229	p = 0,544	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
<i>Domäne: Arbeit/Schule</i>							
MWD [95 % KI]	-4,8 [-7,8; -1,7]	-3,4 [-7,1; 0,2]	–	-5,9 [-10,5; -1,4]	-3,3 [-9,2; 2,6]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,003	p = 0,064	–	p = 0,011	p = 0,265	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,5; 0,0]	–	–	-0,3 [-0,6; 0,1]	–	–	
<i>Gesamtergebnis Haem-A-QoL</i>							
MWD [95 % KI]	-2,3 [-3,7; -0,8]	-1,4 [-3,3; 0,4]	–	-1,1 [-3,1; 0,9]	-1,4 [-3,9; 1,0]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p = 0,002	p = 0,133	–	p = 0,269	p = 0,242	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vor- therapie	V17 vs. Vor- therapie	EOT ⁶ vs. Vor- therapie	V13 vs. Vor- therapie	V17 vs. Vor- therapie	EOT ⁶ vs. Vor- therapie	
Sicherheit							
<p>Während der gesamten Studiendauer (Haupt- und Extensionsphase I und II), haben sich bei 1 von 177 Patienten (0,6 %) Faktor VIII-Hemmkörper gebildet. Die Faktor VIII-Hemmkörperrate beträgt insgesamt 0,13 % pro PTP-Patientenjahr (1 Hemmkörper bezogen auf 785 Patientenjahre).</p> <p>Bei den weiteren aufgetreten SUE bestand laut Prüfarzt überwiegend kein Zusammenhang zur Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Außerdem kann bereits durch die Zulassung von einer ausreichenden Sicherheit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ausgegangen werden.</p> <p>Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Sicherheit nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>							Kein erhöhtes Schadenspotenzial
<p>¹) Eine MWD von ≤ -1 gilt als klinisch-relevant, da bereits einzelne Blutungen langwierige Folgeschäden nach sich ziehen können.</p> <p>²) Vergleichende Daten liegen nur für die Halbwertszeiten vor.</p> <p>³) Das Ergebnis zum Unterschied der Halbwertszeiten wurde der Publikation Tiede <i>et al.</i> 2013 entnommen.</p> <p>⁴) Es werden nur die Domänen dargestellt, die bei mindestens einem Vergleich signifikant unterschiedlich waren.</p> <p>⁵) Die Reduktion der Blutungsraten ist „1 minus relatives Risiko der ABR“. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.</p> <p>⁶) Zum Zeitpunkt EOT wird nur der Vorher-Nachher-Vergleich der ABR dargestellt. Daten zu den Faktor VIII-Talspiegeln wurden zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben. Für den EQ-5D-VAS und den Haem-A-QoL war eine valide Auswertung möglich, da die Rücklaufquoten zu gering waren.</p> <p>⁷) Die Anzahl der Patienten kann sich je nach Endpunkt und Zeitpunkt der Erhebung unterscheiden. Für die Angaben zur Patientenzahl wird auf Abschnitt 4.3 verwiesen.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; V13: Ende der Hauptphase; V17: Ende der Extensionsphase I, EOT: Ende der Studie/Ende der Extensionsphase II; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; PTP: Zuvor behandelte Patienten (<i>previously treated patients</i>)</p>							

Das halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparat Turoctocog alfa pegol wird im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit verlangsamt im menschlichen Körper abgebaut. Dadurch können potenziell, auch bei niedriger Injektionsfrequenz, im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit höhere Faktor VIII-Talspiegel erreicht werden. In der Studie PathfinderTM2 konnte die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol über einen Zeitraum von mehreren Monaten dazu beitragen, das Blutungsrisiko von Hämophilie A-Patienten im Vergleich zur Therapie vor Studieneinschluss zu senken. Dazu wurde die ABR vor Studieneintritt (d. h. während der Behandlung mit einem Standard-Faktor VIII-Präparat) mit der ABR während der Studie (d. h. während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol) verglichen. Dabei entsprechen die vor Studienbeginn angewendeten Faktor VIII-Präparate der von dem G-BA festgelegten zVT.

Der Vorher-Nachher-Vergleich ergibt, dass die Blutungsraten bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie signifikant gesenkt werden können. Um mögliche Verzerrungen durch nicht adäquat versorgte Patienten aus der Vorherphase zu vermeiden, wurde die zusätzliche Auswertung in der *post hoc*-definierten zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation durchgeführt. Anders als für die Gesamtpopulation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, ab Ende der Extensionsphase I, d. h. nach einer längeren Behandlung mit Turoctocog alfa pegol, vor.

Insgesamt wird für den Endpunkt ABR auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs und unter Berücksichtigung der Limitation, dass die Daten der Vorherphase nicht unter Studienbedingungen erhoben wurden, ein Zusatznutzen abgeleitet. Da dieser Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt, wird für den Endpunkt ABR gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7, Punkt 4 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Bei den Ergebnissen der HRQoL (Haem-A-QoL) kann aufgrund des Hedges' g nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Verbesserungen unter Therapie mit Turoctocog alfa pegol außerhalb eines klinisch-relevanten Bereichs liegen. Da aber statistisch signifikante Verbesserungen im Gesamtergebnis des Haem-A-QoL und in der Domäne körperliche Gesundheit, die als besonders relevant gilt, da sie mit der größten Beeinträchtigung der HRQoL der Hämophilie-Patienten assoziiert ist, bestehen, wird für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Gesamtschau gegenüber der zVT ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist mindestens als gleichwertig im Vergleich zur zVT einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich für Turoctocog alfa pegol auf Grundlage der erhöhten Faktor VIII-Talspiegel, verbesserten Blutungsraten, verbesserten HRQoL und einem mindestens gleichwertigen allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zur zVT unter Berücksichtigung der Limitationen der Datenlage ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV.

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.

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ [2].

Die im Rahmen dieses Dossiers untersuchte Fragestellung lautet:

Welchen Zusatznutzen hat Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) in patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zu anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten bei der Behandlung von Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A?

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung zur Herleitung des Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol gegenüber der zVT lauten wie folgt:

Patientenpopulation

Im vorliegenden Modul 4 werden Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) betrachtet.

Intervention

Die untersuchte Intervention ist die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol. Während der Prophylaxe betrug die untersuchte Dosierung von Turoctocog alfa pegol 50 I.E./kg Körpergewicht (KG) alle 4 Tage. Ausgewählte Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko hatten die Möglichkeit in der Extensionsphase I entweder in ein Prophylaxeregime von 50 I.E./kg KG alle 4 Tage oder in ein Prophylaxeregime von 75 I.E./kg KG alle 7 Tage per Randomisierung zugeteilt zu werden. Ein Wechsel aus dem Q7D-Regime zurück in das Q4D-Regime war möglich. In der Extensionsphase II konnten Patienten ohne Randomisierung in den Q7D-Arm wechseln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT für Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate. Die zVT umfasst auch Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit, zu denen Turoctocog alfa pegol zählt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2) [3].

Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte im AWG Hämophilie A sind im Allgemeinen *Mortalität* (Gesamtmortalität, insbesondere Mortalität aufgrund blutungsbedingter Ereignisse), *Morbidität* (insbesondere Häufigkeit und Schwere bzw. Ausmaß von Blutungen, Schmerzen, Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen) und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und die Verringerung von *Nebenwirkungen*.

Patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten vorliegen, werden in Rahmen des Dossiers dargestellt. Diese sind im Folgenden aufgeführt:

- Anzahl der Todesfälle (Mortalität)
- Annualisierte Blutungsrate (ABR)
- Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol
- Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation
- Bewertung des Gesundheitszustands mittels *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)
- Faktor VIII-Talspiegel
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Keine Einschränkung.

Soweit möglich sollen Studien mit der der Evidenzstufe I, d. h. randomisierte kontrollierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten zu diesen Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In dem AWG Hämophilie A wurden randomisierte kontrollierte Studien von den Zulassungsbehörden bisher nicht gefordert.

Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol keine Einschränkung im Studiendesign vorgenommen. Es werden alle Zulassungsstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol herangezogen. Die klinischen Zulassungsstudien für Turoctocog alfa pegol folgten den in der Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) festgelegten Kriterien zur Durchführung klinischer Prüfungen für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate [1]. Die Zulassungskriterien beinhalten nicht, dass zur Überprüfung von Wirksamkeit und Sicherheit randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt werden müssen.

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.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer, des Publikationstyps und der Sprache definiert (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
1 Patientenpopulation	E1	Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	A1	Keine Faktor VIII-substitutionspflichtige Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)
2 Intervention	E2	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) gemäß Fachinformation	A2	Keine oder nicht fachinformationskonforme Therapie mit Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)
3 Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Nicht zutreffend
4 Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5 Studientyp¹	E5	Vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien, aber auch weitere zulassungsrelevante Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit ¹	A5	Nicht zutreffend Keine randomisierte kontrollierte Studie oder zulassungsrelevante Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit
6 Studiendauer	E6	Mindestens sechs Monate	A6	Studien mit einer kürzeren Studiendauer als sechs Monate
7 Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregister-einträge ohne ausführliche Ergebnisberichte
8 Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Publikationen in anderer Sprache als Deutsch und Englisch

¹) Im Abschnitt 4.3.1.1 wurde nur nach RCT gesucht, wohingegen im Abschnitt 4.3.2.3.1 alle zulassungsrelevanten Studien zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt werden.

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Die definierte Patientenpopulation entspricht dem AWG der Zulassung von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) umfassten Population.

Intervention (E2/A2)

Das Einschlusskriterium der Intervention mit der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von Blutungen entspricht dem zugelassenen AWG von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®). Das AWG beinhaltet auch die Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von Blutungen während operativen Eingriffen.

Laut Fachinformation ist die empfohlene Anfangsdosis 50 I.E./kg KG mit einem 4-tägigen Injektionsintervall (Q4D). Anschließend kann das Dosierungsschema je nach Ansprechen des Patienten, individuell angepasst werden. Die Höchstdosis liegt bei 75 I.E./kg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (E3/A3)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 09.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-190) festgelegte zVT für den Wirkstoff Turoctocog alfa pegol für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A lautet [3]:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate

Bei den Einschlusskriterien wird auf eine Einschränkung der zVT verzichtet, da auch nicht vergleichende Studien zu Turoctocog alfa pegol durchgeführt worden sind. Dieses Vorgehen gewährleistet, dass alle aussagekräftigen Studien zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol identifiziert werden (zur näheren Erläuterung siehe die Begründung zum Studientyp).

Endpunkte (E4/A4)

Es werden ausschließlich Studien mit patientenrelevanten Endpunkten nach § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eingeschlossen. In diesen Studien sind Endpunkte enthalten, die Effekte hinsichtlich der „*Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ erfassen [4].

Dies schließt generell alle Endpunkte der Kategorien *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* ein.

Im AWG Hämophilie A handelt es sich dabei insbesondere um die Endpunkte:

- Anzahl der Todesfälle
- Alle Blutungsereignisse und insbesondere ABR
- Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung von Blutungen
- Wirksamkeit während Operationen
- Bewertung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS
- Pharmakokinetische Parameter und insbesondere die Faktor VIII-Talspiegel
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp (E5/A5)

Nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV gilt: „Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. [...] Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen“ [4]. Soweit möglich sollen für die Nutzenbewertung daher Unterlagen der Evidenzstufe I, d. h. randomisierte kontrollierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten solcher Studien, herangezogen werden.

Da es sich bei der Hämophilie A um eine seltene Erkrankung handelt und die Therapie mit Faktor VIII-Produkten als grundsätzlich sicher und wirksam gilt, sind RCT in diesem AWG für eine valide Bewertung des Nutzens nicht erforderlich. Dies entspricht den Anforderungen der EMA-Guideline zu Zulassungsstudien für Faktor VIII-Präparate [1]. Um die gesamte Evidenz zu Turoctocog alfa pegol zu erfassen, wird deshalb in den Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. des Studientyps keine Beschränkung auf RCT vorgenommen. Eingeschlossen werden somit sowohl RCT (Abschnitt 4.3.1.1), als auch Studien geringerer Evidenzstufen, die für die Zulassung von Turoctocog alfa pegol relevant waren (Abschnitt 4.3.2.3.1). Nicht-vergleichende Studien können für die Nutzenbewertung, beispielsweise im Rahmen von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen oder Vorher-Nachher-Vergleichen, herangezogen werden. Dies Vorgehen entspricht auch § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, wenn diese Studien die „best verfügbare Evidenzstufe“ darstellen.

Studiendauer (E6/A6)

Die EMA-Guideline zu Zulassungsstudien für Faktor VIII-Präparate fordert eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten für Faktor VIII-Präparate, die für eine langfristige Prophylaxe zugelassen werden sollen [1]. Dies gilt auch für Turoctocog alfa pegol, da es sowohl für die Bedarfsbehandlung als auch für die langfristige Prophylaxe eingesetzt wird.

Für die Nutzenbewertung hält das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diese Minstdauer ebenfalls für erforderlich [5-10].

Publikationstyp (E7/A7)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden lediglich Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten. Dies betrifft insbesondere Vollpublikationen mit primären Studiendaten bzw. Studienberichte sowie ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern.

Sprache (E8/A8)

Da Englisch die internationale Wissenschaftssprache ist, aber für die Nutzenbewertung in Deutschland auch in Deutsch publizierte Studienergebnisse relevant sind, werden Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte am 03.06.2019 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie ist auf die höchste Sensitivität ausgelegt und basiert daher nur auf der Intervention (Turoctocog alfa pegol) ohne Einschränkung hinsichtlich Indikation und Studientypen.

Bei der Suche für die Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 handelt es sich jeweils um die gleiche Suche. Dabei wurde für den Abschnitt 4.3.1.1 die Suchstrategie hinsichtlich des Studientyps auf RCT (Ausschlusskriterium A5) eingeschränkt. Für den Abschnitt 4.3.2.3.1 wurde die Suche hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Ergänzend dazu wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 04.06.2019 gemäß den Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im ICTRP Search Portal. Die Suche ist in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt worden. Im Rahmen dieser Suche sind sowohl abgeschlossene, abgebrochene als auch laufende Studien erfasst. Um die Sensitivität zu maximieren, ist die Recherche bis auf die Intervention nicht weiter eingeschränkt.

Bei der Suche für die Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 handelt es sich jeweils um die gleiche Suche. Dabei wurde für den Abschnitt 4.3.1.1 die Suchstrategie hinsichtlich des Studientyps auf RCT (Ausschlusskriterium A5) eingeschränkt. Für den Abschnitt 4.3.2.3.1 wurde die Suche hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

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

Ergänzend dazu wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Sowohl die bibliographische als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screenings der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Im Abschnitt 4.3.1.1 wurden dabei nur RCT als relevant berücksichtigt. Für den Abschnitt 4.3.2.3.1 wurden alle Studientypen berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgt nach der oben beschriebenen Methodik. Nach der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene eingestuft. Dabei gilt, dass lediglich für die Endpunkte, die im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien erhoben werden, eine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials vorgenommen wird.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgt gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

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

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

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

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.

Relevante Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Die Auswahl der relevanten Patientencharakteristika erfolgt anhand von demografischen Daten und der zugrundeliegenden Behandlungsvorgeschichte der Patienten. Im Einzelnen sind relevante Patientencharakteristika:

- Alter,
- Land,
- Abstammung,
- Ethnie,
- Körpergröße,
- Körpergewicht,
- Body Mass Index (BMI) und
- Therapieregime vor Studieneintritt.

Für Patienten mit einer Prophylaxe-Behandlung vor dem Studieneintritt sind zusätzlich relevant:

- Dauer der Prophylaxe,
- Dosierung,
- Dosierungsintervall und
- das angewendete Faktor VIII-Produkt (rekombinant oder human-plasmatisch).

Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Es werden nur diejenigen Endpunkte betrachtet, zu denen in den eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet wurden. Die Auswahl der zur Bestimmung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)* und *Sicherheit*.

Im Einzelnen werden folgende patientenrelevante Endpunkte im Dossier dargestellt:

- Anzahl der Todesfälle,
- ABR (Annualisierte Blutungsrate),
- Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol,
- Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation,
- Bewertung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS,
- Faktor VIII-Talspiegel,
- Gesundheitsbezogene LQ mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen und
- Unerwünschte Ereignisse.

Anzahl der Todesfälle

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels auch hinsichtlich des „*Verlängerung des Überlebens*“ zu beurteilen [4]. Daher ist die Mortalität unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Dokumentation der schwerwiegenden UE (SUE) erfasst.

Blutungen und die annualisierte Blutungsrate

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Blutungsepisoden ist kennzeichnend für das Krankheitsbild der Hämophilie A. So kann die Blutgerinnung nach einem Trauma aufgrund des angeborenen Faktor VIII-Mangels bei Patienten mit Hämophilie A nicht oder nur verzögert ablaufen. Zusätzlich sind auch spontane Blutungen, bevorzugt in den Gelenken, möglich. Erst durch die modernen Faktor VIII-Therapien konnte das Blutungsrisiko auf ein Minimum reduziert werden, sodass Patienten mit Hämophilie heutzutage eine ähnliche Lebenserwartung haben wie die Durchschnittsbevölkerung [11].

Blutungen sind patientenrelevant, da sie direkt vom Patienten wahrgenommen werden. Dies wurde im Beratungsgespräch am 09.11.2018 durch den G-BA bereits bestätigt [3]. Die Reduktion der Blutungen ist ein wichtiges Behandlungsziel bei Hämophilie A-Patienten [12]. Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates ist es dabei wichtig, die Blutungsepisoden und deren Häufigkeit zu erfassen. Zur Gesamtschau werden Blutungsepisoden in klinischen Studien zu Faktor-Präparaten üblicherweise als ABR dargestellt. Die ABR ist dabei die Anzahl aufgetretener Blutungsepisoden pro Jahr und Patient. Besonders Gelenkblutungen können akut Schmerzen verursachen und langfristig der Hauptgrund für die Hämophilie-bedingte Arthropathie sein. Daher ist das Therapieziel der Hämophilie-Behandlung, neben der Behandlung und Vermeidung von akuten Blutungen, auch die langfristige Erhaltung der Gelenkfunktion [12].

Das IQWiG stuft die Blutungsendpunkte in seinem Rapid Report zur Therapie von Hämophilie-Patienten als patientenrelevant ein [13]. Hier wird neben der „jährliche[n] Rate von beobachteten Blutungsepisoden“ auch der gelenkblutungsspezifische Endpunkt „Gelenkfunktion“ genannt. Vom G-BA wird das Auftreten von Blutungen generell als patientenrelevant eingestuft [5, 14]. Die Validität des Endpunktes ABR wurde auch in der Nutzenbewertung des G BA zu Eftrenonacog alfa (Alprolix®) bestätigt [15].

Operationalisierung

In den klinischen Studien zu Turoctocog alfa pegol werden während des gesamten Studienzeitraums alle behandlungsbedürftigen Blutungen vom Patienten selbst oder von der betreuenden Person im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Falls der Patient nicht in der Lage ist eine Blutungsepisode selbst zu dokumentieren oder er sich in stationärer Behandlung befand, wurde die Blutungsepisode vom Prüfarzt in einem elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Alle Blutungen die beim Patienten zu Hause auftraten, sollten direkt mit Turoctocog alfa pegol behandelt werden. Blutungen an unterschiedlichen Lokalisationen zur gleichen Zeit, die durch dasselbe Ereignis (z. B. durch einen Fahrradunfall) verursacht wurden, wurden als eine Blutungsepisode gezählt.

Im Einzelnen wurden folgende Parameter erhoben und im elektronischen Patiententagebuch bzw. im elektronischen eCRF erfasst:

- Prophylaxe oder Behandlung einer Blutung
- Datum und Zeitpunkt, an dem die Blutungsepisode beginnt
- Anatomische Lokalisation der Blutungsepisode
- Ursache der Blutungsepisode (spontan/traumatisch/andere)
- Medikamentöse Schmerzbehandlung
- Dosis und Dauer der Behandlung
- Zusätzlich verwendete Behandlungen (Kompressionsverbände, Eis, u. a.)
- Datum und Zeitpunkt, an dem die Blutungsepisode endet (z. B. bei Nachlassen des Schmerzes oder der Schwellung)
- Stärke der Blutungsepisode (leicht oder schwer)
 - **Leichte Blutungen:** Unkomplizierte Gelenkblutungen, Muskelblutungen ohne Kompartmentsyndrom, Schleimhaut- oder subkutane Blutungen. Diese Blutungen können zuhause behandelt werden.
 - **Schwere Blutungen:** Intrakranielle und retroperitoneale Blutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom, Blutungen mit einer signifikanten Reduktion des Hämoglobinspiegels (> 3 g/dL) sowie Blutungen am Hals oder im Musculus iliopsoas. Diese Blutung müssen sofort behandelt werden und der Prüfarzt muss kontaktiert werden. Traumatische Blutungen können auch als schwer eingestuft werden, wenn sie an anderer Stelle als die beschriebenen auftreten.
- Behandlung der Blutungsepisode
- Hämostatisches Ansprechen auf die Blutungsbehandlung, erfasst durch den Patienten/Betreuer über eine 4-Punkte-Skala (Beschreibung beim Endpunkt Hämostatisches Ansprechen)

Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol

Patientenrelevanz

Die Behandlung von akuten Blutungsepisoden, ob traumatisch oder spontan, ist zentral für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Außerdem sind alle Blutungsereignisse, wie im Beratungsgespräch am 09.11.2018 durch den G-BA bestätigt, generell patientenrelevant [3]. Da das Ansprechen neben der Bewertung von Blutungsanzeichen unter anderem über die direkt vom Patienten erlebten Schmerzen operationalisiert wird, ist der Endpunkt „Bewertung des hämostatischen Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode mit Turoctocog alfa pegol“ patientenrelevant. Dies wurde auch bereits explizit durch den G-BA in der Nutzenbewertung zu Eftrenonacog alfa (Alprolix®) bestätigt [15].

Operationalisierung

Im Rahmen dieses Dossiers wird zur Charakterisierung der Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen das hämostatische Ansprechen des Patienten auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol dargestellt. Das Ansprechen des Patienten bei einem Blutungsereignis wird über eine 4-Punkte-Skala erfasst, die von der EMA-Leitlinie empfohlen wird und auch bereits bei der Nutzenbewertung des G-BA zu Eftrenonacog alfa (Alprolix®) berücksichtigt wurde [1, 15]. Das hämostatische Ansprechen auf die Blutungsbehandlung wird wie die anderen Blutungsparameter ebenfalls im elektronischen Patiententagebuch bzw. im eCRF erfasst. Dabei sind folgende Ergebnisse möglich:

- **Ausgezeichnetes Ansprechen:** Sofortiges Nachlassen der Schmerzen und/oder eindeutige Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion.
- **Gutes Ansprechen:** Spürbares Nachlassen der Schmerzen und/oder Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion.
- **Mäßiges Ansprechen:** Vermuteter oder geringfügiger positiver Effekt innerhalb von acht Stunden nach der ersten Injektion. Weitere Injektionen sind jedoch nötig.
- **Schlechtes Ansprechen:** Keine Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome.

Das hämostatische Ansprechen wird bei leichten Blutungen vom Patienten selbst oder der betreuenden Person beurteilt und dokumentiert. Bei schweren Blutungsereignissen oder bei Blutungsereignissen, bei denen der Prüfarzt, unabhängig vom Schweregrad, hinzugezogen wird, wird das Ansprechen vom Prüfarzt beurteilt und im eCRF dokumentiert. Dieses Vorgehen ist gängige Praxis in klinischen Studien zu Faktorpräparaten und wird auch vom G-BA als valide angesehen [15].

Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation

Patientenrelevanz

Die chirurgische Prophylaxe und die Behandlung von Blutungen während einer Operation ist ein spezielles Einsatzgebiet bei der Behandlung von Hämophilie A-Patienten und muss entsprechend der Leitlinie der EMA für die Zulassung von neuen Faktor VIII-Produkten in den Zulassungsstudien untersucht werden [1]. Zur Bewertung der Wirksamkeit des Faktor VIII-Produktes während einer Operation wird neben dem hämostatischen Ansprechen auch der Blutverlust und die damit zusammenhängende Anzahl an benötigten Bluttransfusionen erfasst.

Hämophilie-Patienten haben bei chirurgische Eingriffen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nicht-Hämophilie-Patienten. Chirurgische Eingriffe wären bei Patienten mit Hämophilie A Leben gefährdend, wenn die operationsbedingten „Verletzungen“ zu einem unkontrollierbaren Blutverlust führen würden. Der auftretende Blutverlust bei Operationen lässt sich aber durch eine erhöhte Anzahl von Faktor VIII-Injektionen kontrollieren. Da Operationen für Hämophilie-Patienten potentiell lebensbedrohlich sind, sind Endpunkte, die den Therapieerfolg von Blutungen während einer Operation messen, als patientenrelevant zu betrachten. Nur aufgrund der Wirksamkeit von Faktor VIII-Präparaten sind Operationen von Hämophilie A-Patienten überhaupt möglich.

Operationalisierung

Zur Bewertung der Endpunkte während der Operation werden folgende Parameter erhoben:

- Details zur Operation
 - Grund der Operation
 - Ort des Eingriffs
 - Dauer der Operation
 - Zeit bis zur Genesung
- hämostatisches Ansprechen während der Operation auf der 4-Punkte-Skala (bewertet durch den Prüfarzt/Chirurg)
- Blutverlust während einer Operation
- Anzahl der Bluttransfusionen, die bei einer Operation benötigt werden
 - Anzahl der Bluttransfusionen
 - Art der Bluttransfusionen (Hämatokrit von roten Blutkörperchen oder andere)
 - Gesamtmenge der Bluttransfusionen

Bewertung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes*“ zu zeigen [4]. Die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten mittels EQ-5D-VAS ist daher patientenrelevant. Der G-BA stufte den EQ-5D-VAS bereits als validen Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes ein [15].

Operationalisierung

Der Gesundheitszustand wird über eine visuelle Analogskala (VAS) abgefragt. Über die Skala wird dem aktuellen Gesundheitszustand ein Wert zwischen 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) zugeordnet.

Faktor VIII-Talspiegel

Patientenrelevanz

Hämophilie A zeichnet sich durch einen Mangel an Faktor VIII-Aktivität aus, der durch einen genetischen Defekt im Faktor VIII-Gen entsteht. Hat die Faktor VIII-Aktivität einen bestimmten Schwellenwert unterschritten, führt dies zu spontanen oder durch kleinste Traumata verursachte Blutungen [12]. Die Blutungsgefährdung von Patienten mit Hämophilie A korreliert mit der Faktor VIII-Aktivitätsminderung im Blut. Die Einstufung des Schweregrades der Hämophilie A erfolgt anhand der Höhe der Faktor VIII-Talspiegel [12]. Die Schweregrade sind wie folgt definiert:

- **Schwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von < 1 %, ausgeprägte Blutungsneigung mit Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken.
- **Mittelschwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von 1–5 %, die Blutungsneigung ist weniger ausgeprägt, Blutungen können nach leichten Traumata auftreten.
- **Milde Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von > 5–40 %, die Blutungsneigung manifestiert sich oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen.

Da Patienten mit schwerer Hämophilie A und einer Faktoraktivität von < 1 % höhere Blutungsneigungen aufweisen, ist ein Ziel der Hämophilie-Behandlung die Faktor VIII-Talspiegel, dauerhaft auf höhere Level anzuheben, um das Risiko für Blutungen zu verringern [16-20]. Die Faktor VIII-Aktivität spielt somit eine Schlüsselrolle in der Diagnostik und der Therapie der Hämophilie A. Deshalb werden der Faktor VIII-Aktivität sowie den Faktor VIII-Talspiegeln bedeutsame klinische Relevanz zugesprochen.

Operationalisierung

Die Faktor VIII-Plasma-Aktivität wird mit unterschiedlichen Assays gemessen, wobei die abschließenden Aussagen ausschließlich auf den Ergebnissen des chromogenen Assays basieren. Chromogene Faktor VIII-Assays bestimmen die Aktivität in einem zweistufigen Verfahren. Die Faktor VIII-Aktivität wird bewertet, indem die Faktor X-Aktivierung durch den Faktor VIIIa/Faktor IXa-Komplex mittels eines chromogenen Faktor Xa-Substrat gemessen wird. Als Kalibrator wird hierbei der produkt-spezifische Standard (PSS) eingesetzt. Chromogene Assays gelten im Allgemeinen als relativ genau und sind kaum anfällig für mögliche Polyethylenglycol (PEG)-Interaktionen. Die Faktor VIII-Talspiegel stellen den niedrigsten Wert der Faktor VIII-Aktivität dar.

Neben den Faktor VIII-Talspiegeln, die als Faktor VIII-Aktivität unmittelbar vor der nächsten Injektion gemessen werden, können folgende pharmakokinetische Parameter aus der Faktor VIII-Plasma-Aktivität berechnet werden:

- Clearance (CL) (mL/h/kg): Komplette Plasma-Clearance vom Faktor VIII-Produkt nach intravenöser Injektion. Berechnet als $CL = \text{Faktor VIII-Dosis}/AUC$
- Inkrementale Wiederfindungsrate nach 30 min ($IR_{30\text{min}}$, *incremental recovery*) ([I.E./mL] / [I.E./kg]): Faktor VIII-Aktivität 30 min nach Ende der Injektion. Dies ist der höchste Wert der Faktor VIII-Aktivität. Die IR wird berechnet, indem die im Plasma zum Zeitpunkt 0 gemessene Faktor VIII-Aktivität (I.E./mL) von der zum Zeitpunkt 30 min nach der Dosierung abgezogen wird und diese Differenz durch die zum Zeitpunkt 0 injizierte Dosis (I.E./kg KG) dividiert wird.
- Eliminierungsratenkonstante (λ_z): Die Eliminierungsratenkonstante wird mittels linearer Regression am terminalen Teil der log (Faktor VIII-Aktivität) zum Zeitprofil geschätzt.
- Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (h): Berechnet als $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$, wobei λ_z die Eliminierungsratenkonstante ist.
- AUC (I.E. × h/mL): Fläche unter der Kurve (AUC, *area under the curve*) aufgetragen gegen die Zeit in Stunden (h). Dieser Wert beschreibt die Gesamtplasmaexposition mit Turoctocog alfa pegol.
- Verteilungsvolumen basierend auf der terminalen Phase, V_z (mL/kg): Berechnet als $V_z = CL / \lambda_z$

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen

Patientenrelevanz

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen LQ mittels der beiden krankheitsspezifischen *Hemophilia-Specific Quality of Life Indices* Haemo-QoL und Haem-A-QoL ist nach § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant, da sie eine mögliche „*Verbesserung der Lebensqualität*“ erfassen [4]. Außerdem bestätigt der G-BA im Beratungsgespräch am 09.11.2018, dass diese beiden Fragebögen zur Erhebung der krankheitsspezifischen LQ in der Indikation Hämophilie geeignet sind [3].

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene LQ von Hämophilie-Patienten wurde über zwei krankheitsspezifische Fragebögen, dem Haemo-QoL und dem Haem-A-QoL, erfasst [21].

Haemo-QoL

Der Haemo-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie. Der Fragebogen liegt in drei Altersklassen vor: für Kinder von 4–7 Jahren, für Kinder von 8–12 Jahren und für Jugendliche von 13–16 Jahren. Der Haemo-QoL enthält sowohl einen Teil, den die Patienten selbst ausfüllen, als auch einen Proxy für die Eltern oder Betreuer.

Erfasst werden folgende zwölf Dimensionen:

- Körperliche Gesundheit
- Wohlbefinden/Gefühle
- Selbsteinschätzung
- Familie
- Freunde
- Andere Menschen
- Sport und Schule
- Behandlung
- Unterstützung (erst ab der Version für Kinder von 8–12 Jahren)
- Bewältigung (erst ab der Version für Kinder von 8–12 Jahren)
- Zukunft (erst ab der Version für Jugendliche von 13–16 Jahren)
- Beziehung (erst ab der Version für Jugendliche von 13–16 Jahren)

Der Haemo-QoL enthält in der Altersversion 4–7 Jahre 21 Fragen, in der Altersversion 8–12 Jahre 64 Fragen und in der Altersversion 13–16 Jahre 77 Fragen. Fragen, die den jeweiligen Dimensionen zugeordnet sind, können entweder mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“ beantwortet werden. Daraus ergibt sich eine fünfstufige numerische Antwort, die in den jeweiligen Dimensionen zu einem Subscore zusammengefasst werden kann. Die Subscores werden wiederum zu einem Gesamtscore addiert. Das Ergebnis des Gesamtscores wird im Anschluss durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität und 0 % die beste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.

Da in der Studie Pathfinder™2 keine Kinder < 12 Jahren eingeschlossen waren, wurden nur die Fragebögen der Altersklassen 8–12 Jahre und 13–16 Jahre erhoben.

Haem-A-QoL

Der Haem-A-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der LQ von erwachsenen Hämophilie-Patienten (≥ 17 Jahre). Er ist ähnlich dem Haemo-QoL aufgebaut und setzt sich aus zehn Dimensionen zusammen, die insgesamt 46 Fragen enthalten. Jede der Fragen kann entweder mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“ beantwortet werden, woraus sich eine fünfstufige numerische Antwort ergibt. Über diese Antworten werden die Subscores ermittelt und zum Gesamtscore addiert. Das Ergebnis des Gesamtscores wird dann durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität und 0 % die beste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.

Die einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL sind die Folgenden:

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

Der Haemo-QoL und der Haem-A-QoL wurden auch bereits vom G-BA als valide zur Bewertung der krankheitsspezifischen LQ eingeschätzt [22].

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels auch hinsichtlich der „Verringerung von Nebenwirkungen“ zu beurteilen [4]. Daher sind auch alle UE unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung

Die UE wurden mittels des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 16.1, kodiert. Jedes UE, das bei einem Patienten während der klinischen Studie nach Gabe von Turoctocog alfa pegol auftrat, auch wenn es nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Turoctocog alfa pegol-Exposition steht, wurde dokumentiert. Ein UE kann daher jedes ungünstige Ereignis, jeder ungewöhnliche Laborbefund, jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Turoctocog alfa pegol stehen.

Nicht als UE wurden folgende Ereignisse betrachtet:

- Vorab geplante Eingriffe, es sei denn die Ursache für den Eingriff hat sich während der Studie verschlechtert
- Erkrankungen oder Zustände, die erstmalig im Verlauf der Studieneingangsuntersuchung festgestellt werden, aber schon vorher existierten. Diese werden der Krankheitsgeschichte des Patienten hinzugefügt
- Blutungsepisoden

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

- Tod
- ein lebensbedrohliches Ereignis
- ein Ereignis, das eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht
- ein Ereignis, das zu einer anhaltenden oder relevanten Beeinträchtigung führt
- ein Ereignis, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führt
- jedes andere Ereignis, das keine der oben aufgeführten Kriterien erfüllt, aber nach medizinischer Beurteilung einen Eingriff oder eine medizinische Maßnahme erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern

Bei allen UE, die nicht die Kriterien eines SUE erfüllen, wurde vom Prüfarzt eingeschätzt, ob es sich um ein geringfügiges, mittelschweres oder schweres UE handelt. Folgende Definitionen liegen dieser Einteilung zugrunde:

- **Geringfügiges UE:** Keine oder nur vorübergehende Symptome und keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
- **Mittelschweres UE:** Deutliche Symptome mit mittelschwerer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
- **Schweres UE:** Bedeutsame Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten. Das UE kann nicht toleriert werden

Alle Ereignisse, die der oben genannten Definition eines UE bzw. SUE entsprechen, werden gesammelt und dem Prüfarzt gemeldet. Der Prüfarzt wird dazu angehalten, eine Diagnose zu stellen. Die gestellte Diagnose wird in einem UE-Bogen erfasst. Bei fehlender Diagnose werden lediglich die einzelnen Anzeichen oder Symptome des UE erfasst. Die Auswertungen der UE wurden gemäß den Regeln der guten klinischen Praxis (GCP, *good clinical practice*) durchgeführt [23]. Außerdem werden sicherheitsrelevante Endpunkte insgesamt als valide für die Beurteilung der Sicherheit eingeschätzt [15].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

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

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.

Nicht zutreffend, es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

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.

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.

Folgende Studien sind für die Herleitung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol relevant und werden entsprechend in Abschnitt 4.3 dargestellt:

- PathfinderTM2, NN7088-3859: Dies ist die pivotale Studie zu Turoctocog alfa pegol. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol in jugendlichen (12–18 Jahre) und erwachsenen Hämophilie A-Patienten. Außerdem wird in den Extensionsphasen dieser Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol in einem verlängerten Injektionsintervall untersucht.
- PathfinderTM3, NN7088-3860: Diese Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol in Hämophilie A-Patienten während und im direkten Anschluss von Operationen.

Sensitivitätsanalysen wurden nur für die Studie PathfinderTM2 durchgeführt. In dieser Studie wurden für die Endpunkte ABR und hämostatisches Ansprechen *a priori* Sensitivitätsanalysen festgelegt. Bei den geplanten Sensitivitätsanalysen handelt es sich um Analysen, die sich in der Imputation fehlender Werte von der Primäranalyse unterscheiden.

Für den Endpunkt ABR wurden fehlende Werte in der Primäranalyse ersetzt. Für die Anzahl der Blutungsepisoden bei Patienten welche die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, wurde ein imputierter Wert berechnet, der zu erwarten gewesen wäre, wenn die Patienten die Studie tatsächlich beendet hätten. Wenn ein Patient beispielsweise die Studie nach zwei Monaten mit drei Blutungsepisoden abbricht, eigentlich aber zwölf Monate an der Studie teilnehmen sollte, wurde dieser Patient mit 18 Blutungsepisoden in zwölf Monaten in der Primäranalyse ausgewertet. Für Patienten, die die Studie innerhalb des ersten Monats abbrachen, wurde eine ABR von 24 Blutungen pro Jahr imputiert, unabhängig wieviele Blutungen innerhalb des ersten Monats aufgetreten waren.

Für die Sensitivitätsanalyse wurden nur beobachtete Blutungsepisoden für die Auswertung der ABR berücksichtigt. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse weicht nicht maßgeblich von den Ergebnissen der Primäranalyse ab. Daher wird die Sensitivitätsanalyse der ABR, bei deren Berechnung fehlende Werte nicht imputiert wurden, nur deskriptiv dargestellt.

Bei der Berechnung der Primäranalyse des Endpunktes hämostatisches Ansprechen werden fehlenden Werte als gescheitertes Ansprechen gewertet. Bei der Berechnung der Sensitivitätsanalyse werden fehlenden Werte nicht berücksichtigt. Das Vorgehen bei der Auswertung der Primäranalyse gilt als konservativer im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse und daher wird auf die zusätzliche Darstellung der Sensitivitätsanalyse in diesem Dossier verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Hämophilie A ist eine seltene Erkrankung. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl wurde im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien von Turoctocog alfa pegol keine Subgruppenanalysen a priori geplant.

Alter

In der Studie Pathfinder™2 wurden Hämophilie A-Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen. Die Ergebnisse der jugendlichen (12–17 Jahre) und erwachsenen (≥ 18 Jahre) Hämophilie A-Patienten werden separat dargestellt. Die Studie Pathfinder™3 enthält 34 Patienten zwischen 15 und 69 Jahren. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern werden die Ergebnisse dieser Studie nicht nach Altersgruppen getrennt dargestellt.

Geschlecht

Da es sich bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) um überwiegend männliche Patienten handelt, sind nur männliche Patienten in die Pathfinder-Studien eingeschlossen worden. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht war nicht möglich.

Krankheitsschwere

Bei allen Studienteilnehmern handelt es sich um Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %). Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere war nicht möglich.

Zentrums- und Ländereffekte

Laut dem Methodenpapier des IQWiG sind Subgruppenanalysen nur dann sinnvoll, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst [24]. In den Pathfinder™-Studien sind die Patientenzahlen einzelner Studienzentren oder Länder überwiegend kleiner als zehn (in 16 von 22 Studienländern wurden weniger als zehn Patienten eingeschlossen) und daher nicht sinnvoll, um Effektmodifikatoren zu identifizieren.

Region und Vorbehandlung als Näherung für Zentrums- und Ländereffekte

Als Näherung für Zentrums- und Ländereffekte wird *post hoc* folgende Subpopulation für dieses Dossier gebildet:

Patienten aus Ländern der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), die mit einem zulassungskonformen Prophylaxeregime vor Studienbeginn behandelt worden sind

Zu dieser Subpopulation werden zwei Annahmen getroffen:

- a) OECD-Länder weisen einen ähnlichen Versorgungsstandard auf (d. h. regionale und ökonomische Effekte, wie z. B. länderspezifische Verfügbarkeit von Faktor VIII-Präparaten und nationale Leitlinien zur Empfehlung für das prophylaktische Therapie-regime sind vergleichbar)

b) Vor Rekrutierung in die Zulassungsstudien zu Turoctocog alfa pegol wurden die Patienten „zulassungskonform“ behandelt.

- Als „zulassungskonform“ behandelt gilt ein Patient, der gemäß den Fachinformationen der in Deutschland vor 2013 zugelassenen Faktor VIII-Präparaten behandelt worden ist. Eine „zulassungskonforme“ Behandlung wird wie folgt durchgeführt:
 - die Injektionsfrequenz beträgt alle 2 Tage, alle 3 Tage oder $3 \times$ pro Woche
- und
- der Faktor VIII wird mit einer Dosis von 20–40 I.E./kg KG verabreicht.

zu a)

Patienten aus den folgenden Ländern werden in die Subgruppe OECD-Länder eingeschlossen:

- Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Luxemburg, Mexiko, die Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, das Vereinigte Königreich und die Vereinigten Staaten

Patienten der Studie PathfinderTM2 aus den folgenden Ländern werden aus der Subgruppe OECD-Länder ausgeschlossen:

- Brasilien, Kroatien, Malaysia, Russland und Taiwan

Die OECD umfasst derzeit 35 überwiegend europäische und westliche Industrienationen. Alle verfügen über ein im globalen Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Leitlinien aus diesen OECD-Ländern sind auch auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar und deshalb von besonderer Relevanz. Zu diesem Schluss kommt das IQWiG bei der Leitlinienrecherche zum Typ-2 Diabetes mellitus [25]. Aus der Leitlinienrecherche des IQWiG wird abgeleitet, dass auch in der Indikation Hämophilie A in den OECD-Ländern vergleichbare Therapiestandards gelten. Daher sind die Studienergebnisse aus der Population der OECD-Länder für die Beurteilung der Übertragbarkeit der auf den deutschen Versorgungskontext relevant.

zu b)

Die Definition der zulassungskonformen Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten basiert auf den Fachinformationen der Faktor VIII-Präparate, die in Deutschland zugelassen waren, bevor der letzte Patient in die Studie PathfinderTM2 rekrutiert wurde.

Der letzte Patient des Hauptteils dieser Studie wurde im Oktober 2013 eingeschlossen. Zur Definition der zulassungskonformen Behandlung vor Studieneintritt wurden alle Fachinformationen, der bis zum Jahr 2013 in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Präparate herangezogen. Die Angaben zu Dosierungen und Injektionsintervallen dieser Faktor VIII-Präparate wurden den Fachinformationen entnommen und sind in Tabelle 4-5 dargestellt. Die zugelassene Dosierung für jedes Faktor VIII-Präparat beträgt 20–40 I.E./kg KG. Die Injektionen sollen alle 2–3 Tage sollen. Als zulassungskonforme Injektionsfrequenz wird auch die 3 × wöchentliche Injektionsfrequenz angesehen, weil sie von der „alle 2–3 Tage“-Frequenz mitumfasst ist. Patienten wurden als zulassungskonform behandelt definiert, wenn sie vor Studieneintritt das zugelassene Faktor VIII-Produkt mit einer Dosis von 20–40 I.E./kg KG alle 2 Tage, alle 3 Tage oder 3 × pro Woche erhalten hatten.

Auf die zusätzliche Darstellung der zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation der Q7D vs. Q4D-randomisierten Patienten wird verzichtet, da die Ergebnisse der randomisierten Patienten nur ergänzend dargestellt werden und die Patientenzahlen dieser Population für eine geeignete Darstellung zu klein sind (zulassungskonform-behandelte OECD-Subpopulation der randomisierten Patienten: Patienten im Q4D-Arm: N = 9, Patienten im Q4D-Arm: N = 17).

Tabelle 4-5: In Deutschland bis 2013 zugelassene Faktor VIII-Präparate mit Dosierungen und Injektionsintervallen nach Fachinformation

Wirkstoff	Handelsname	Erteilung der (Erst-) Zulassung	Injektionsintervall	Dosierung
Human-plasmatische Faktor VIII-Produkte				
Human-plasmatischer Faktor VIII	Beriate® [26]	11. Dezember 2012	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Faktor VIII SDH [27]	06. November 1991	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Fanhdi® [28]	24. August 2006	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Haemoctin® SDH [29]	07. November 1991	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Octanate® [30]	04. August 1998	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Optivate® [31]	06. November 1991	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Haemate P® [32]	07. Juni 1982	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Immunate® [33]	20. Oktober 1998	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Voncento® [34]	12. August 2013	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Wilate® [35]	22. Dezember 2011	2–3 × wöchentlich	20–40 I.E./kg KG
Rekombinante Faktor VIII-Produkte				
Ocotocog alfa	Recombinat® [36]	27. Juli 1993	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Kogenate® [37]	04. August 2000	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Helixate® NexGen [38]	04. August 2000	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
	Advate® [39]	02. März 2004	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
Moroctocog alfa	Refacto AF® [40]	13. April 1999	alle 2–3 Tage	20–40 I.E./kg KG
KG: Körpergewicht				

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Nicht zutreffend, es wird kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: 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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend, da zu Turoctocog alfa pegol entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt wurden, die eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten aufweisen. Alle Zulassungsstudien sowie sämtliche weiteren relevanten Studien im AWG werden im Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.

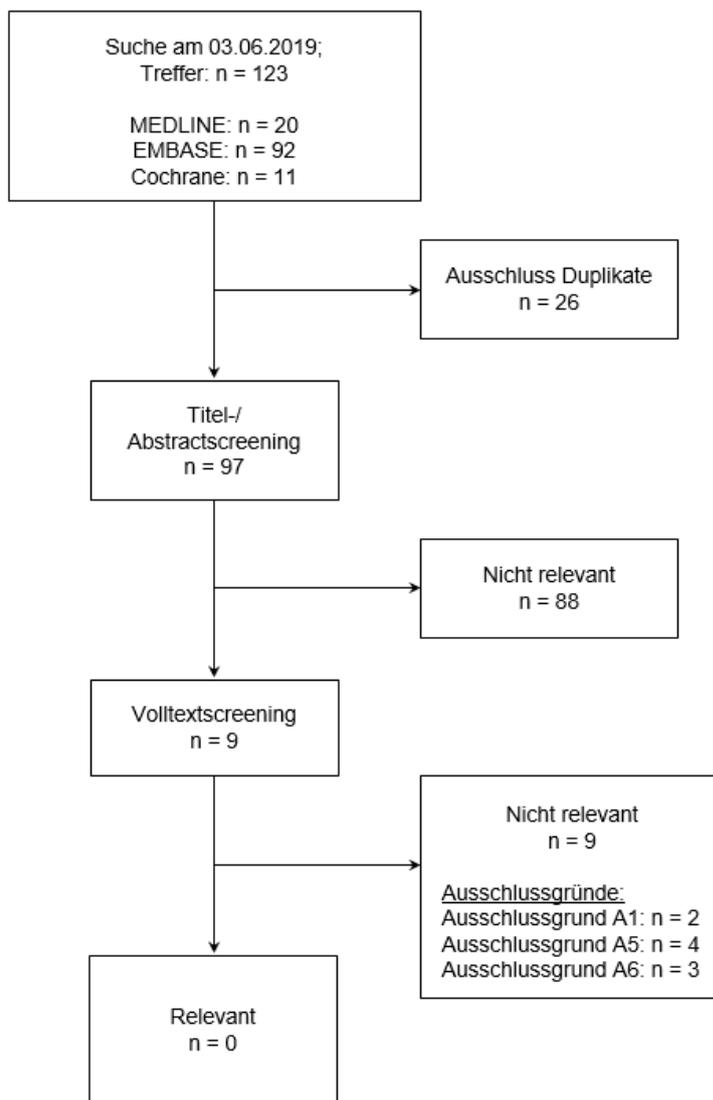


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 03. Juni 2019 hat insgesamt 123 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 26 Treffer als Dubletten identifiziert. 88 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden neun Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Zwei der als Volltext gesichteten Publikationen basieren auf Patienten < 12 Jahre und liegen daher außerhalb des AWG von Turoctocog alfa pegol. Bei drei weiteren Publikationen handelt es sich um Studien mit einer Einmal-Injektion von Turoctocog alfa pegol. Diese Studien erfüllen nicht das Kriterium der Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Bei den verbleibenden vier Publikationen, handelt es sich nicht um RCT.

Es wurde daher keine relevanten RCT identifiziert.

Sämtliche weiteren relevanten Studien im AWG werden im Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt.

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche in Studienregistern nach RCT mit Turoctocog alfa pegol lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Sämtliche weiteren relevanten Studien im AWG werden im Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 04.06.2019.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit Turoctocog alfa pegol identifiziert wurden.

Sämtliche weiteren relevanten Studien im AWG werden im Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt.

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 4-10: 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 4-11: 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 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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.	

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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Pathfinder TM 1 (NN7088-3376)	ja	ja	abgeschlossen	8 Monate	A: Einzelinjektionen 25 I.E./kg vorheriges Faktor VIII-Präparat, dann 25 I.E./kg Turoctocog alfa pegol B: Einzelinjektionen 50 I.E./kg vorheriges Faktor VIII-Präparat, dann 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol C: Einzelinjektionen 75 I.E./kg vorheriges Faktor VIII-Präparat, dann 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol

Studie	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Pathfinder™2 (NN7088-3859)	ja	ja	abgeschlossen	19 Monate in Haupt- phase, anschlie- ßend 65 Monate in den Extensions- phasen	<p><u>Hauptphase:</u></p> <p>A: Prophylaxe 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich¹</p> <p>B: Bedarfsbehandlung 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol</p> <p><u>Extensionsphase I:</u></p> <p>Randomisierung der Patienten mit ≤ 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten der Propy- laxe in folgende Therapiearme (die übrigen Patienten behalten ihr ursprüngliches Therapie regime):</p> <p>A: Prophylaxe 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D</p> <p>B: Prophylaxe 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D</p> <p>C: Bedarfsbehandlung 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol</p> <p><u>Extensionsphase II:</u></p> <p>A: Prophylaxe 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D</p> <p>B: Prophylaxe 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D</p> <p>C: Bedarfsbehandlung 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol</p> <p>Dabei gilt: Ein Wechsel des Behandlungsregime von Q4D auf Q7D ist möglich bei Patienten mit ≤ 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten. Wenn ein Patient in 8 Wochen ≥ 2 spontane Blutungen oder eine schwere Blutung hat, die einen Krankenhaus-aufenthalt erfordert, wird er auf Q4D umgestellt.</p>

Studie	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Pathfinder™3 (NN7088-3860)	ja	ja	abgeschlossen	77 Monate	A: während eines chirurgischen Eingriffs Turoctocog alfa pegol, patienten-individuelle und eingriffsspezifische Dosierung (nach Empfehlung der WFH)
Pathfinder™5 (NN7088-3885)	ja	ja	abgeschlossen	67 Monate	A: Prophylaxe 50–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, 2 × wöchentlich
Pathfinder™6 (NN7088-3908)	nein	ja	laufend	89 Monate geplant	A: Prophylaxe bei PUPs 50–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, BIW. (PUPs können anfänglich auch eine Bedarfsbehandlung erhalten oder im Rahmen einer Vor-Prophylaxe in einem Q7D-Intervall mit 50– 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol behandelt werden.)
Pathfinder™7 (NN7088-4033)	ja	ja	abgeschlossen	5 Monate	A: Einzelinjektion 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol des „pivotalen Prozes- ses“ (vor der Produk- tionsumstellung) B: Einzelinjektion 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol des „kommerziellen Prozesses“ (nach der Produktionsumstellung)
Pathfinder™8 (NN7088-4410)	nein	ja	laufend	32 Monate geplant	A: Prophylaxe 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D B: Prophylaxe < 12 Jahre: 60 I.E./kg Turocto- cog alfa pegol; ≥ 12 Jahre: 50 I.E./kg Turocto- cog alfa pegol, 2 × wöchentlich C: Prophylaxe, 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, 3 × wöchentlich

Studie	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Alleivate™1 (NN7170-4213)	nein	ja	abgeschlossen	22 Monate	A: Prophylaxe Nach Dosisfindung entweder 12,5 I.E./kg, 25 oder 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, tägliche subkutane Injektion über 3 Monate
<p>¹⁾ Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt. Q4D: Injektionsintervall von 4 Tagen, Q7D: Injektionsintervall von 7 Tagen, PUPs: Zuvor unbehandelten Patienten (<i>Previously untreated patients</i>)</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 15.05.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: 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
Pathfinder™1	Phase I-Pharmakokinetik-Studie mit <u>Einzelinjektion</u> von Turoctocog alfa pegol.
Pathfinder™5	Pädiatrische Studie mit Patientenpopulation, die <u>außerhalb des Anwendungsgebietes</u> von Turoctocog alfa pegol liegt.
Pathfinder™6	Pädiatrische Studie mit Patientenpopulation, die <u>außerhalb des Anwendungsgebietes</u> von Turoctocog alfa pegol liegt.
Pathfinder™7	Pharmakokinetik-Studie mit <u>Einzelinjektion</u> nach Änderung des Herstellungsprozesses von Turoctocog alfa pegol.
Pathfinder™8	Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch <u>keine Ergebnisse</u> vor.
Alleivate™1	Die Art der Anwendung (<u>subkutane Injektion</u>) entspricht nicht der derzeitigen Zulassung von Turoctocog alfa pegol.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

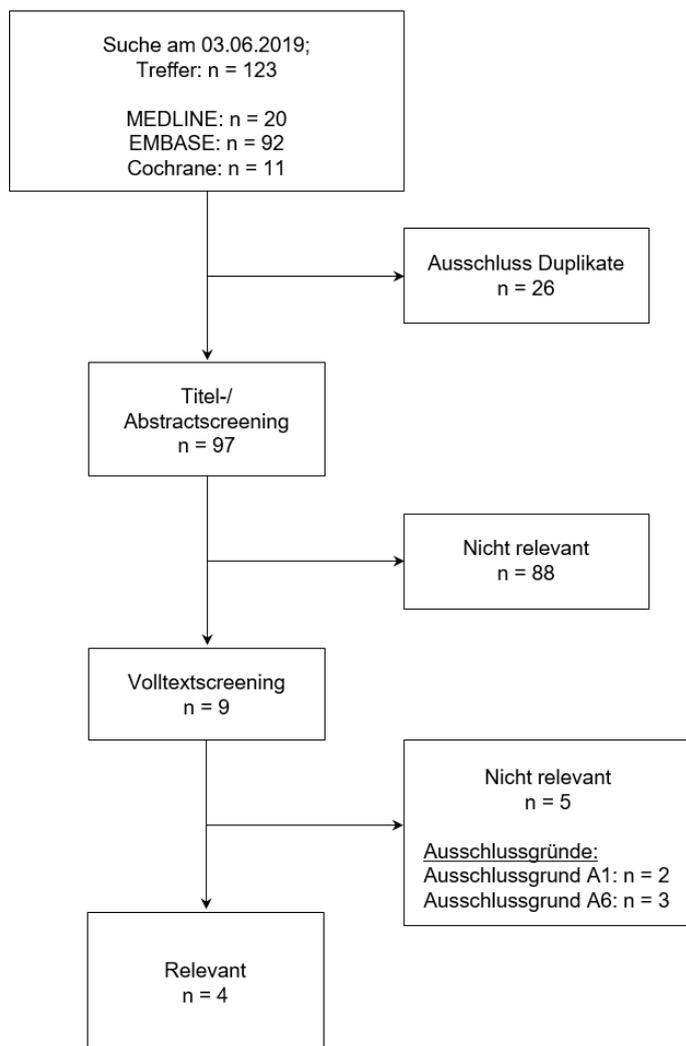


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 03. Juni 2019 hat insgesamt 123 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 26 Treffer als Dubletten identifiziert. 88 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden neun Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Zwei der als Volltext gesichteten Publikationen basieren auf Patienten < 12 Jahre und liegen daher außerhalb des AWG von Turoctocog alfa pegol. Bei drei weiteren Publikationen handelt es sich um Studien mit einer Einmal-Injektion von Turoctocog alfa pegol. Diese Studien erfüllen nicht das Kriterium der Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Vier Publikationen wurden als relevant identifiziert.

Bei den relevanten Publikationen handelt es sich bei Giangrande *et al.* 2017, Curry *et al.* 2019 und Kearney *et al.* 2019 um Publikationen aus der Studie PathfinderTM2 [41-43]. Hampton *et al.* 2017 wurde aus den Ergebnissen der Studie PathfinderTM3 publiziert [44].

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 4-6) 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 4-28: 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)
Pathfinder TM 2	clinicaltrials.gov [45] PharmNet.Bund [46] WHO ICTRP [47, 48] EU-CTR [49]	ja	ja	abgeschlossen
Pathfinder TM 3	clinicaltrials.gov [50] PharmNet.Bund [51] WHO ICTRP [52, 53] EU-CTR [54]	ja	ja	abgeschlossen
Pathfinder TM 8	clinicaltrials.gov [55] PharmNet.Bund [56] WHO ICTRP [57, 58] EU-CTR [59]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 04.06.2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-29: 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])
Pathfinder TM 2	ja	ja	nein	ja [60-62]	ja [45-49]	ja [41-43, 63] ^d
Pathfinder TM 3	ja	ja	nein	ja [64]	ja [50-54]	ja [44]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Zusätzlich zu den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 14.06.2019 die relevante Publikation Chowdary *et al.* 2019 per Handsuche identifiziert.

Der Studienpool zur Bewertung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol enthält daher die Studie Pathfinder™2, die die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A untersucht, sowie die Studie Pathfinder™3, bei der Turoctocog alfa pegol bei Operationen erprobt wird.

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 4-30: 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, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Pathfinder™2 (NN7088- 3859)	multizentrisch, open-label, nicht kontrolliert	Vorbehandelte (≥ 150 EDs) jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und erwachsene (≥ 18 bis 66 Jahre) männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII- Aktivität < 1 %)	<u>Hauptphase:</u> A: Prophylaxe mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder zweimal wöchentlich ⁴ (N = 175) B: Bedarfsbehandlung mit 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (N = 12) <u>Extensionsphase I¹:</u> A: Prophylaxe mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D (randomisierte Patienten ² : N = 17, alle Patienten: N = 105) B: Prophylaxe mit 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D (randomisierte Patienten ² : N = 38, alle Patienten: N = 38) C: Bedarfsbehandlung mit 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (N = 7)	In der Hauptphase: 7– 19 Monate, sodass im Prophylaxe-arm alle Patienten mind. 50 EDs Turoctocog alfa pegol bekommen haben. In den Extensionsphasen weitere 65 Monate	Australien, Brasilien, Kroatien, Dänemark, Frankreich, Deutsch- land, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Niederlande, Nor- wegen, Russland, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA <u>Erster Patient erster Besuch:</u> 30.01.2012 <u>Letzter Patient letzter Besuch:</u> 10.12.2018 (letzter Datenschnitt: 15.08.2017)	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> Inzidenzrate von Faktor VIII-Hemm- körpern, ABR von Patienten während der Prophylaxe <u>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</u> Immunogenität, klinische Wirksamkeit bei der Blutungs- prophylaxe, klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen, Sicherheit bei der Prophylaxe von Blutungen, PK-Eigenschaften, Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

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, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			<p><u>Extensionsphase II³: A:</u> Prophylaxe mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D (N = 109)</p> <p>B: Prophylaxe mit 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D (N = 52)</p> <p>C: Bedarfsbehandlung mit 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (N = 5)</p>				
Pathfinder™3 (NN7088- 3860)	multizentrisch, open-label, nicht kontrolliert	Vorbehandelte (≥ 150 EDs) jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und erwachsene (≥ 18 bis 66 Jahre) männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %), die an Pathfinder™2 teilnahmen und mit mind. 5 Injektionen Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind	<p>A: Während und direkt nach einem chirurgischen Eingriff, patienten- individuelle und ein- griffsspezifische Dosierung von Turoctocog alfa pegol (nach Empfehlung der WFH) (N = 34)</p>	77 Monate	Australien, Däne- mark, Frankreich, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Nieder- lande, Schweiz, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA <u>Erster Patient erster Besuch:</u> 03.08.2012 <u>Letzter Patient letzter Besuch:</u> 28.05.2018 <u>Studienende:</u> 10.12.2018 (letzter Datenschnitt: 15.08.2017)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit bei chirurgischen Eingriffen</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</u> Sicherheit einschließlich Immunogenität bei der Prophylaxe und der Behandlungen von Blutungen während der gesamten Operationsperiode, Hämostatische Wirkung in der postoperativen Zeit,</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, Nachbeobach- tung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Blutverlust während der Operation, benötigte Bluttrans- fusionen
<p>¹⁾ Patienten mit ≤ 2 Blutung in den letzten 6 Monaten der Prophylaxe, die einer Randomisierung zustimmten, wurden in die Therapiearme Q7D und Q4D randomisiert (2:1 Randomisierung). Die übrigen Patienten behielten ihr ursprüngliches Therapieregime. Wenn in acht Wochen zwei oder mehr spontane Blutungsepisoden auftraten oder eine schwere Blutung einen Krankenhausaufenthalt erfordert ist der Patient zurück ins Q4D Behandlungsregime gewechselt.</p> <p>²⁾ Q7D vs. Q4D: 2:1 Randomisierung.</p> <p>³⁾ Ein Wechsel des Behandlungsregimes ist nach den gleichen Kriterien wie in der Extensionsphase I möglich, die Patienten werden aber nicht randomisiert.</p> <p>⁴⁾ Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf $2 \times$ wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; ED: Expositionstage (<i>exposure day</i>); PRO: patientenberichtete Endpunkten (<i>patient-reported outcomes</i>); Q4D: Injektionsintervall von 4 Tagen; Q7D: Injektionsintervall von 7 Tagen; PK: Pharmakokinetik; WFH: World Federation of Hemophilia</p>						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm 1	Studienarm 2	Studienarm 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Pathfinder™2	<u>Prophylaxe</u> 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich ¹	<u>Prophylaxe</u> 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D	<u>Bedarfsbehandlung</u> 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol bei Bedarf	<i>Ausschließlich Patienten mit ≤ 2 Blutung in den letzten 6 Monaten konnten in der Extensionsphase die Q7D- Prophylaxe erhalten. Sollten bei ihnen in den letzten 8 Wochen ≥ 2 spontane Blutungsepisoden auftreten oder eine schwere Blutung einen Krankenhaus- aufenthalt erfordern, wurden sie zurück ins Q4D-Behandlungs- regime gewechselt.</i>
Pathfinder™3	<u>Chirurgischer Eingriff</u> Die individuellen Dosierungen mit Turoctocog alfa pegol während den verschiedenen Operationsperioden folgten den WFH-Richtlinien [65] Gewünschtes Faktor VIII-Aktivitätslevel bei einer schweren Operation: Vor der OP: 80 – 100 I.E./dL Nach der OP: 60–80 I.E./dL für 1–3 Tage, 40–60 I.E./dL für 4–6 Tage oder 30–50 I.E./dL für 7–14 Tage			–
¹) Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt. Q4D: Injektionsintervall von 4 Tagen; Q7D: Injektionsintervall von 7 Tagen; PK: Pharmakokinetik; WFH: World Federation of Hemophilia				

Auswertung der Studienpopulationen für das Nutzendossier

Folgende Populationen der Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3 werden im Rahmen dieses Dossiers dargestellt:

Tabelle 4-32: Studienpopulationen der Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3

Studie	Studienphase	Population
Pathfinder™2	Hauptphase	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation (FAS, Prophylaxe) • Zulassungskonform-behandelte OECD-Population
	Extensionsphase I	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation (FAS, Prophylaxe) • Q4D- vs. Q7D-behandelte Patienten mit ≤ 2 Blutungen in den letzten 2 Monaten, die einer Randomisierung zugestimmt haben, im Folgenden „Randomisierte Patientenpopulation“ • Zulassungskonform-behandelte OECD-Population
	Extensionsphase II	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation (FAS, Prophylaxe) • Zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Pathfinder™3	–	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation (FAS) • Zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Zur Herleitung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol wird die Gesamtpopulation herangezogen, wohingegen die zulassungskonform-behandelte OECD-Population für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf den deutschen Versorgungskontext verwendet wird.

Gesamtpopulation der Studie Pathfinder™2 (FAS)

Die Studie Pathfinder™2 ist die pivotale Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A. Der Patientenfluss während der gesamten Studie ist detailliert in Tabelle 4-99 und Abbildung 4-7 dargestellt.

Die Studie Pathfinder™2 ist aufgeteilt in eine Hauptphase und die Extensionsphasen I und II.

Die **Hauptphase** bestand aus 2 Therapiearmen:

Therapiearme in der Hauptphase von Pathfinder™2

- 1) Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol im Q4D-Regime¹
- 2) Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol^{1; 2}

¹) Die Therapiezuweisung erfolgte nach Vorbehandlung sowie der Entscheidung des Prüfarztes und des Patienten. Patienten, die bereits vor Studieneintritt prophylaktisch behandelt worden sind, wurden auch in der Studie weiter prophylaktisch behandelt.

²) Die Bedarfsbehandlung wird im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

Während der Hauptphase war ein Wechsel vom Bedarfsbehandlungsarm in den Prophylaxearm möglich. Ein Wechsel in die andere Richtung war hingegen nicht erlaubt. Bei der FAS-Analyse wurden Patienten, die den Therapiearm nach der ersten Dosierung von Turoctocog alfa pegol gewechselt haben, in beiden Therapiearmen berücksichtigt. Die Gesamtpatientenzahl bleibt bei einem Therapiewechsel jedoch unverändert. Dies hat zur Folge, dass die Summe der Patienten in den einzelnen Therapiearmen höher sein kann als die Gesamtpatientenzahl.

In der **Extensionsphase I** wurde ein dritter Therapiearm eröffnet:

Therapiearme in der Extensionsphase I von Pathfinder™2

- 1) Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol im Q4D-Regime³
- 2) Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol^{1; 2}
- 3) Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol im Q7D-Regime³

¹⁾ Die Therapiezuweisung erfolgte nach Vorbehandlung sowie der Entscheidung des Prüfarztes und des Patienten. Patienten, die bereits vor Studieneintritt prophylaktisch behandelt worden sind, wurden auch in der Studie weiter prophylaktisch behandelt.

²⁾ Bedarfsbehandlung wird im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

³⁾ Randomisiert im Verhältnis 2:1 (Q4D:Q7D) bei geeigneten Patienten aus dem Q4D-Arm der Hauptphase; ein Wechsel war nur vom Q7D in den Q4D-Arm erlaubt.

Um in diesen Therapiearm aufgenommen zu werden, durften die Patienten maximal 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten aufweisen und mussten einer Randomisierung zustimmen. Diese Patienten wurden anschließend mittels 2:1-Randomisierung in die Therapiearme Q7D und Q4D aufgeteilt. Die Patienten, die im Q4D-Regime behandelt worden sind und bei denen mehr als 2 Blutungen auftraten oder die nicht mit der Randomisierung einverstanden waren, sowie die Patienten mit Bedarfsbehandlung, behielten ihr ursprüngliches Therapieregime. Daher bilden die randomisierten Patienten im Q4D-Regime nur eine Teilpopulation aller Patienten, die mit der Q4D-Prophylaxe behandelt worden sind.

Patienten mussten aus dem Q7D-Regime zurück ins Q4D-Regime wechseln, wenn 2 oder mehr Blutungen in den letzten 8 Wochen auftraten oder sie eine schwere Blutung erlitten, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt den Wechsel anordnen. Ein Wechsel in die andere Richtung, d. h. vom Q4D-Arm auf den Q7D-Arm, war nicht erlaubt. Bei der FAS-Analyse wurden Patienten, die das Therapieregime gewechselt haben, in beiden Prophylaxe-Armen berücksichtigt, wobei die Gesamtpatientenzahl unverändert blieb.

In der **Extensionsphase II** wurden die Therapiearme der Extensionsphase I beibehalten:

Therapiearme in der Extensionsphase II von Pathfinder™2

- 1) Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol im Q4D-Regime³
- 2) Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol^{1; 2}
- 3) Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol im Q7D-Regime³

¹⁾ Die Therapiezuweisung erfolgte nach Vorbehandlung sowie der Entscheidung des Prüfarztes und des Patienten. Patienten, die bereits vor Studieneintritt prophylaktisch behandelt worden sind, wurden auch in der Studie weiter prophylaktisch behandelt.

²⁾ Bedarfsbehandlung wird im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

³⁾ Entsprechend der Zuteilung in der Extensionsphase I, ein Wechsel von einem Arm zum anderen war in beide Richtungen erlaubt.

Ein Wechsel aus dem Q4D-Arm für alle Patienten, die maximal 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten hatten, in den Q7D-Arm war möglich. Die Patienten im Q7D-Regime mussten, unter den gleichen Bedingungen wie in der Extensionsphase I, zurück ins Q4D-Regime wechseln, wenn mehr als 2 Blutungen in den letzten 8 Wochen auftraten oder eine schwere Blutung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte. Es ist daher möglich, dass Patienten während der Extensionsphase II auch mehrfach den Therapiearm, z. B. von Q4D in Q7D und zurück, wechselten. Auch war es möglich vom Bedarfsbehandlungsarm in den Q4D-Prophylaxe-Arm zu wechseln. Bei der FAS-Analyse wurden Patienten daher möglicherweise in mehr als einem Therapiearm berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass die Summe der Patienten in den einzelnen Therapiearmen höher sein kann, als die Gesamtpatientenzahl.

Randomisierte Patientenpopulation (Q7D vs. Q4D-Prophylaxe)

Zusätzlich zu der nach Fachinformation empfohlenen Dosierung von 50 I.E./kg mit einem Q4D-Injektionsintervall ist es nach Fachinformation auch möglich das Dosierungsintervall von Turoctocog alfa pegol patientenindividuell über den Q4D-Rhythmus hinaus zu verlängern.

In Pathfinder™2 während der Extensionsphase I wurde bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko (≤ 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten) ein Prophylaxe-Regime mit einer Dosierung von 75 I.E./kg im Q7D-Injektionsintervall untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Prophylaxe-Arme Q4D und Q7D randomisiert.

In der Extensionsphase II konnten auch nicht-randomisierte Patienten vom Q4D-Intervall auf das Q7D-Injektionsintervall umgestellt werden.

Diese Untersuchung des Q7D-Intervalls wird nicht primär zur Herleitung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen, sondern ergänzend zu den jeweiligen Ergebnissen der Gesamtpopulation (FAS) dargestellt.

Vorüberlegungen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aufgrund ihres X-chromosomal hereditären Charakters betrifft die Hämophilie A nahezu ausschließlich männliche Personen. Erwachsene, Jugendliche und Kinder sind dabei gleichermaßen betroffen. Die Standardbehandlung ist nach den geltenden deutschen und internationalen Leitlinien die Faktor VIII-Substitution, welche sowohl in einem prophylaktischen als auch in einem bedarfsorientierten Therapieregime möglich ist [12, 65].

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, erfolgt die Behandlung der Hämophilie A patientenindividuell unter Berücksichtigung der Grunderkrankung (beispielsweise Krankheitsgeschichte und individuelle Blutungsneigung) und der Patientenpräferenz (beispielsweise soziale und berufliche Situation und eine mögliche Bevorzugung der Bedarfsbehandlung). Auch wirken sich in einigen Ländern ökonomische Aspekte, wie die Verfügbarkeit von Faktor VIII-Präparaten und die dadurch bedingte Empfehlung für die Bedarfsbehandlung auf die Therapie aus. Dies hat direkte Auswirkungen auf das Blutungsrisiko der Hämophilie A-Patienten. Da das Blutungsrisiko während der prophylaktischen Behandlung im Vergleich zur Bedarfsbehandlung niedriger ist, gilt die prophylaktische Behandlung in Deutschland als Standardbehandlung. Daher ist davon auszugehen, dass die Hämophilie-Patienten in Deutschland mehrheitlich prophylaktisch behandelt werden.

Subpopulation „zulassungskonform-behandelte OECD-Population“

Aus oben beschriebenen Gründen könnte in Frage gestellt werden, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation (FAS) der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Um dies näher zu untersuchen, wurden die wesentlichen Analysen in einer Subpopulation der Studie wiederholt, die nur Patienten beinhaltet, die aus OECD-Ländern stammen und, die mit den in Deutschland gültigen Dosierungen und Injektionsintervallen (gemäß Fachinformation) behandelt worden sind („zulassungskonform-behandelte OECD-Population“).

Es wurde eine Analyse der OECD-Population in der Studie herangezogen, da OECD-Länder per Definition ein leistungsfähiges Gesundheitssystem und einen weitgehend mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard aufweisen. Somit kann näherungsweise davon ausgegangen werden, dass die OECD-Patientengruppe auch vor Beginn der Studie dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt worden ist.

Außerdem wurden bei dieser Analyse nur jene Patienten berücksichtigt, die bei der Vortherapie zulassungskonform bezüglich den in Deutschland gültigen Dosierungen und Injektionsintervallen behandelt wurden. Die Qualität der Faktor VIII-Substitutionstherapie steht in einem direkten Zusammenhang mit dem Blutungsrisiko (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Diese zulassungskonform-behandelte OECD-Subpopulation ist daher im Hinblick auf die Behandlungshistorie als repräsentativ für Patienten in Deutschland anzusehen.

Die Charakteristika sowie die Ergebnisse der Endpunkte für diese Patientenpopulation, im Weiteren „zulassungskonform-behandelte OECD-Population“ genannt, werden jeweils im Anschluss an die Ergebnisse der Gesamtpopulation (FAS) der Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3 entsprechend aufgeführt und hinsichtlich der Übertragbarkeit der berichteten Studienergebnisse der FAS auf den deutschen Versorgungskontext diskutiert.

Die unterschiedlichen Patientenpopulationen sowie ihr jeweiliges Therapieregime und die Implikationen für die Nutzenbewertung werden zusammenfassend in Tabelle 4-33 dargestellt. Die Anzahl der Patienten in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population betrug dabei N = 78. Dies sind 44,6 % der Patienten, die während der Studie prophylaktisch behandelt wurden (und 41,9 % aller Patienten, die prophylaktisch oder bei Bedarf mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind). Die restliche Population stammt aus keinem OECD-Land und/oder ist vorher nicht gemäß deutschen Vorgaben behandelt worden.

Prophylaxe als alleinige Dossier-relevante Therapie der Studie Pathfinder™2

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ [2]. In den Studien, die gemäß der EMA-Leitlinie zur Durchführung von Zulassungsstudien mit Faktor VIII-Präparaten entworfen wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol sowohl im prophylaktischen Therapieregime als auch während der Bedarfsbehandlung aufgezeigt [1]. Obwohl von der Zulassung umfasst, wird in diesem Dossier bei den Studienergebnissen zu Pathfinder™2 auf die Darstellung der Patientengruppe unter Bedarfsbehandlung verzichtet. Dies wird im Folgenden begründet:

Die Bedarfsbehandlung kommt primär nur bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko, z. B. bei Patienten mit milden Formen der Hämophilie A, zum Einsatz. Die Prophylaxe ist hingegen angezeigt bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %) und einem hohen Blutungsrisiko mit dem Ziel die Blutungshäufigkeit zu senken sowie insbesondere Gelenkblutungen zu verhindern und die Gelenkfunktion aufrechtzuerhalten [12, 65]. Außerdem ist die schwere Hämophilie A mit einem Anteil von etwa 2/3 die häufigste Form der Hämophilie A [66]. Da die Blutungsraten während der Bedarfsbehandlung im Vergleich zur Prophylaxe höher sind, sind Vergleiche zwischen diesen beiden Therapieregimen, auch im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs bei einem Vergleich der bedarfsbezogenen Vortherapie und einer Prophylaxe während der Studie, nicht zielführend. Dies wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch vom 09.11.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-190) klargestellt. So setzt der G-BA voraus, dass eine Bedarfsbehandlung nicht für das angestrebte Therapieziele einer Routineprophylaxe als adäquate Vergleichstherapie erachtet wird [3]. Außerdem muss laut G-BA eine Bedarfsbehandlung grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prophylaxebehandlung gegenüber der Bedarfsbehandlung hinsichtlich der Blutungsraten überlegen ist. In Pathfinder™2 hatten 94 % der Patienten eine prophylaktische Therapie erhalten und nur 6 % eine Bedarfsbehandlung. Die Darstellung der Bedarfsbehandlung im Vorher-Nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens erfolgt in diesem Dossier nicht.

Tabelle 4-33: Matrix der im Dossier betrachteten Populationen und Therapien

Population	Gesamtpopulation (FAS)			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population			Randomisierte Patientenpopulation Q4D vs. Q7D	
	Herleitung des Zusatznutzens			Referenzpopulation ¹			Ergänzende Darstellung	
Therapie-regime	Pro-phylaxe, Q4D	Pro-phylaxe Q7D	bei Bedarf	Pro-phylaxe, Q4D	Pro-phylaxe Q7D	bei Bedarf	Pro-phylaxe, Q4D	Pro-phylaxe, Q7D
Pathfinder™2								
Hauptphase	•	–	–	•	–	–	–	–
Extensions-phase I	•	•	–	•	•	–	•	•
Extensions-phase II	•	•	–	•	•	–	–	–
Pathfinder™3								
Studie	•			•			–	
– nicht erhoben/dargestellt; • erhoben/dargestellt								
¹) Referenzpopulation zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf den deutschen Versorgungskontext.								
Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage								

Charakterisierung der Studienpopulationen

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

Studie Gruppe	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig	Tabelle	
	Population	Studienphase	
Pathfinder™2	Gesamtpopulation (FAS)	Hauptphase	Tabelle 4-35
	Gesamtpopulation (FAS)	Extensionsphase I	Tabelle 4-36
	Randomisierte Patientenpopulation	Extensionsphase I	Tabelle 4-37
	Gesamtpopulation (FAS)	Extensionsphase II	Tabelle 4-38
	Zulassungskonform-behandelte OECD-Population	Hauptphase	Tabelle 4-39
	Zulassungskonform-behandelte OECD-Population	Extensionsphase I	Tabelle 4-40
	Zulassungskonform-behandelte OECD-Population	Extensionsphase II	Tabelle 4-41

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

Studie Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>		Tabelle
Pathfinder™3	Gesamtpopulation (FAS)	–	Tabelle 4-42
	Zulassungskonform-behandelte OECD-Population	–	Tabelle 4-43
FAS: Full-Analysis-Set, OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung			

Charakterisierung der Gesamtpopulation während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Pathfinder™2, Hauptphase		
	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich⁴	Bedarfsbehandlung² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Patienten	N = 175 ¹	N = 12 ¹	N = 186 ¹
Demographische Daten			
Alter bei Studieneintritt (Jahre)			
MW (SD)	30,6 (12,5)	39,8 (13,9)	31,1 (12,6)
Median (min; max)	29,0 (12; 66)	43,0 (22; 60)	29,0 (12; 66)
Region (Land), N (%)			
Australien	4 (2,3)	-	4 (2,2)
Brasilien	4 (2,3)	-	4 (2,2)
Kroatien	3 (1,7)	-	3 (1,6)
Dänemark	6 (3,4)	-	6 (3,2)
Frankreich	4 (2,3)	-	4 (2,2)
Deutschland	13 (7,4)	-	13 (7,0)
Ungarn	10 (5,7)	-	10 (5,4)
Israel	4 (2,3)	-	4 (2,2)
Italien	7 (4,0)	1 (8,3)	7 (3,8)
Japan	13 (7,4)	2 (16,7)	15 (8,1)
Südkorea	5 (2,9)	-	5 (2,7)
Malaysia	5 (2,9)	-	5 (2,7)
Niederlande	7 (4,0)	-	7 (3,8)
Norwegen	2 (1,1)	-	2 (1,1)
Russland	5 (2,9)	-	5 (2,7)
Spanien	2 (1,1)	-	2 (1,1)
Schweden	1 (0,6)	-	1 (0,5)
Schweiz	4 (2,3)	2 (16,7)	6 (3,2)
Taiwan	3 (1,7)	2 (16,7)	5 (2,7)

Studie	Pathfinder™2, Hauptphase		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich⁴	Bedarfsbehandlung² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Türkei	10 (5,7)	-	10 (5,4)
Vereinigtes Königreich	22 (12,6)	-	22 (11,8)
USA	41 (23,4)	5 (41,7)	46 (24,7)
Abstammung, N (%)			
hispanisch/latein- amerikanisch	13 (7,4)	-	13 (7,0)
nicht hispanisch/latein- amerikanisch	162 (92,6)	12 (100,0)	173 (93,0)
Ethnie, N (%)			
Kaukasisch	134 (76,6)	5 (41,7)	138 (74,2)
Afroamerikanisch	8 (4,6)	3 (25,0)	11 (5,9)
Asiatisch	31 (17,7)	4 (33,3)	35 (18,8)
Andere	2 (1,1)	-	2 (1,1)
Körpermaße			
Körpergröße (cm)			
MW (SD)	175,3 (7,8)	174,0 (8,4)	175,3 (7,8)
Median (min; max)	175,0 (153; 198)	174,8 (159; 187)	175,0 (153; 198)
Körpergewicht (kg)			
MW(SD)	75,0 (14,4)	73,5 (12,8)	75,0 (14,3)
Median (min; max)	74,0 (39; 122)	72,6 (55; 101)	74,0 (39; 122)
BMI (kg/m²)			
MW (SD)	24,3 (3,9)	24,3 (4,4)	24,3 (3,9)
Median (min; max)	23,9 (15; 35)	22,6 (19; 34)	23,9 (15; 35)
Behandlungsvorgeschichte			
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)			
Prophylaxe	149 (85,1)	-	149 (80,1)
Bedarfsbehandlung	26 (14,9)	12 (100,0)	37 (19,9)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate			
MW (SD)	109,6 (95,8)	-	109,6 (95,8)
Median (min; max)	79,0 (1; 480)	-	79,0 (1; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg			
MW (SD)	28,1 (10,0)	-	28,1 (10,0)
Median (min; max)	27,0 (6; 53)	-	27,0 (6; 53)

Studie	Pathfinder ^{TM2} , Hauptphase		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Alle 2 Tage	42 (28,2)	-	42 (28,2)
Alle 3 Tage	22 (14,8)	-	22 (14,8)
Alle 4 Tage	5 (3,4)	-	5 (3,4)
Alle 7 Tage	5 (3,4)	-	5 (3,4)
Anderes Intervall ³	75 (50,3)	-	75 (50,3)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Humanplasmatisch	13 (8,7)	-	13 (8,7)
Rekombinant	136 (91,3)	-	136 (91,3)
¹) Ein Patient wechselte beim sechsten Besuch (Besuch 6) von der Bedarfsbehandlung auf Prophylaxe. Daher ist er sowohl im Prophylaxe- als auch im der Bedarfsbehandlungsarm enthalten; er wird für die Gesamtpopulation aber nur einmal gezählt. ²) Die Angaben zu den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden in grauer Schriftfarbe dargestellt, da sie <u>nicht</u> zur Herleitung des Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol herangezogen werden. Die Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden an dieser Stelle nur zum Zwecke der Vollständigkeit aufgeführt. ³) Enthält 31 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche, die für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population berücksichtigt werden könnten. ⁴) Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage			

Charakterisierung der Gesamtpopulation während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2}

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder ^{TM2} , Extensionsphase I		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Patienten ¹	N = 175 ¹	N = 12 ¹	N = 186 ¹
Demographische Daten			
Alter bei Studieneintritt (Jahre)			
Mittelwert (SD)	30,6 (12,5)	39,8 (13,9)	31,1 (12,6)
Median (Min; Max)	29,0 (12; 66)	43,0 (22; 60)	29,0 (12; 66)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I		
	Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg
Region (Land), N (%)			
Australien	4 (2,3)	–	4 (2,2)
Brasilien	4 (2,3)	–	4 (2,2)
Kroatien	3 (1,7)	–	3 (1,6)
Dänemark	6 (3,4)	–	6 (3,2)
Frankreich	4 (2,3)	–	4 (2,2)
Deutschland	13 (7,0)	–	13 (7,0)
Ungarn	10 (5,7)	–	10 (5,4)
Israel	4 (2,3)	–	4 (2,2)
Italien	7 (4,0)	1 (8,3)	7 (3,8)
Japan	13 (7,4)	2 (16,7)	15 (8,1)
Südkorea	5 (2,9)	–	5 (2,7)
Malaysia	5 (2,9)	–	5 (2,7)
Niederlande	7 (4,0)	–	7 (3,8)
Norwegen	2 (1,1)	–	2 (1,1)
Russland	5 (2,9)	–	5 (2,7)
Spanien	2 (1,1)	–	2 (1,1)
Schweden	1 (0,6)	–	1 (0,5)
Schweiz	4 (2,3)	2 (16,7)	6 (3,2)
Taiwan	3 (1,7)	2 (16,7)	5 (2,7)
Türkei	10 (5,7)	–	10 (5,4)
Vereinigtes Königreich	22 (12,6)	–	22 (11,8)
USA	41 (23,4)	5 (41,7)	46 (24,7)
Abstammung, N (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	13 (7,4)	–	13 (7,0)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	164 (92,6)	12 (100,0)	173 (93,0)
Ethnie, N (%)			
Kaukasisch	134 (76,6)	5 (41,7)	138 (74,2)
Afroamerikanisch	8 (4,6)	3 (25,0)	11 (5,9)
Asiatisch	31 (17,7)	4 (33,3)	35 (18,8)
Andere	2 (1,1)	–	2 (1,1)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Körpermaße			
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	175,3 (7,8)	174,0 (8,4)	175,3 (7,8)
Median (Min; Max)	175,0 (153; 198)	174,8 (159; 187)	175,0 (153; 198)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	75,0 (14,4)	73,5 (12,8)	75,0 (14,3)
Median (Min; Max)	74,0 (39; 122)	72,6 (55; 101)	74,0 (39; 122)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	24,3 (3,9)	24,3 (4,4)	24,3 (3,9)
Median (Min; Max)	23,9 (15; 35)	22,6 (19; 34)	23,9 (15; 35)
Behandlungsvorgeschichte			
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)			
Prophylaxe	149 (85,1)	-	149 (80,1)
Bedarfsbehandlung	26 (14,9)	12 (100,0)	37 (19,9)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate			
Mittelwert (SD)	109,6 (95,8)	-	109,6 (95,8)
Median (Min; Max)	79,0 (1; 480)	-	79,0 (1; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg			
Mittelwert (SD)	28,1 (10,0)	-	28,1 (10,0)
Median (Min; Max)	27,0 (6; 53)	-	27,0 (6; 53)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Alle 2 Tage	42 (28,2)	-	42 (28,2)
Alle 3 Tage	22 (14,8)	-	22 (14,8)
Alle 4 Tage	5 (3,4)	-	5 (3,4)
Alle 7 Tage	5 (3,4)	-	5 (3,4)
Anderes Intervall ³	75 (50,3)	-	75 (50,3)

Studie	Pathfinder ^{TM2} , Extensionsphase I		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Humanplasmatisch	13 (8,7)	-	13 (8,7)
Rekombinant	136 (91,3)	-	136 (91,3)
¹) Patienten können unter mehreren Behandlungsarmen aufgeführt sein, wenn sie während der Studie die Behandlung gewechselt haben. In der Gesamtpopulation werden diese Patienten nicht mehrfach erfasst. ²) Die Angaben zu den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden in grauer Schriftfarbe dargestellt, da sie <u>nicht</u> zur Herleitung des Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol herangezogen werden. Die Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden an dieser Stelle nur zum Zwecke der Vollständigkeit aufgeführt. ³) Enthält 31 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche, die für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population berücksichtigt werden könnten. ⁴) Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt. MW: Mittelwert; OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage			

Charakterisierung der randomisierten Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2}

Tabelle 4-37: Charakterisierung der randomisierten Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder ^{TM2} , Extensionsphase I, randomisierte Patientenpopulation		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D ¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D ¹	Gesamt
Patienten	N = 17	N = 38	N = 55
Demographische Daten			
Alter bei Studieneintritt (Jahre)			
Mittelwert (SD)	26,4 (11,0)	30,9 (15,0)	29,5 (13,9)
Median (Min; Max)	24,0 (14; 49)	26,5 (14; 66)	25,0 (14; 66)
Region (Land), N (%)			
Australien	-	1 (2,6)	1 (1,8)
Kroatien	1 (5,9)	1 (2,6)	2 (3,6)
Dänemark	1 (5,9)	2 (5,3)	3 (5,5)
Frankreich	1 (5,9)	2 (5,3)	3 (5,5)
Deutschland	-	1 (2,6)	1 (1,8)
Israel	-	2 (5,3)	2 (3,6)
Italien	1 (5,9)	2 (5,3)	3 (5,5)
Japan	2 (11,8)	1 (2,6)	3 (5,5)
Malaysia	-	2 (5,3)	2 (3,6)
Niederlande	-	2 (5,3)	2 (3,6)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I, randomisierte Patientenpopulation		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D ¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D ¹	Gesamt
Norwegen	-	1 (2,6)	1 (1,8)
Spanien	-	1 (2,6)	1 (1,8)
Türkei	4 (23,5)	5 (13,2)	9 (16,4)
Vereinigtes Königreich	3 (17,6)	6 (15,8)	9 (16,4)
USA	4 (23,5)	9 (23,7)	13 (23,6)
Abstammung, N (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (5,9)	2 (5,3)	3 (5,5)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	16 (94,1)	36 (94,7)	52 (94,5)
Ethnie, N (%)			
Kaukasisch	14 (82,4)	34 (89,5)	48 (87,3)
Afroamerikanisch	-	1 (2,6)	1 (1,8)
Asiatisch	3 (17,6)	3 (7,9)	6 (10,9)
Körpermaße			
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	176,7 (8,3)	175,4 (7,7)	175,8 (7,9)
Median (Min; Max)	175,0 (161; 190)	174,7 (160; 192)	175,0 (160; 192)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	77,2 (16,8)	78,6 (15,2)	78,2 (15,6)
Median (Min; Max)	75,6 (60; 130)	76,0 (52; 111)	75,6 (52; 130)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	24,6 (4,1)	25,5 (4,2)	25,2 (4,2)
Median (Min; Max)	23,6 (20; 37)	25,4 (18; 37)	24,6 (18; 37)
Behandlungsvorgeschichte			
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)			
Prophylaxe	14 (72,7)	32 (84,2)	55 (83,6)
Bedarfsbehandlung	3 (15,8)	6 (18,8)	9 (16,4)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate			
Mittelwert (SD)	112,9 (91,0)	115,9 (88,0)	115,0 (87,9)
Median (Min; Max)	113,0 (3; 252)	93,5 (14; 324)	93,5 (3; 324)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg			
Mittelwert (SD)	30,8 (10,5)	25,5 (9,4)	27,1 (9,9)
Median (Min; Max)	29,5 (19; 50)	25,0 (6; 50)	26,1 (6; 50)

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

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I, randomisierte Patientenpopulation		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D ¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D ¹	Gesamt
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Alle 2 Tage	4 (28,6)	7 (21,9)	11 (23,9)
Alle 3 Tage	5 (35,7)	3 (9,4)	8 (17,4)
Alle 4 Tage	1 (7,1)	-	1 (2,2)
Alle 7 Tage	-	1 (3,1)	1 (2,2)
Anderes Intervall	4 (28,6)	21 (65,6)	25 (54,3)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Humanplasmatisch	-	1 (3,1)	1 (2,2)
Rekombinant	14 (100,0)	31 (96,9)	45 (97,8)
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage			
1) Q7D vs. Q4D: 2:1 Randomisierung			

Charakterisierung der Gesamtpopulation während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II			
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Bedarfsbehandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt ¹
Patienten	N = 177 ¹	N = 61 ¹	N = 12 ¹	N = 186 ¹
Demographische Daten				
Alter bei Studieneintritt (Jahre)				
Mittelwert (SD)	30,9 (12,6)	29,0 (13,8)	39,8 (13,9)	31,1 (12,6)
Median (Min; Max)	29,0 (12; 66)	24,0 (13; 66)	43,0 (22; 60)	29,0 (12; 66)
Region (Land), N (%)				
Australien	4 (2,3)	2 (3,3)	-	4 (2,2)
Brasilien	4 (2,3)	-	-	4 (2,2)
Kroatien	3 (1,7)	1 (1,6)	-	3 (1,6)
Dänemark	6 (3,4)	3 (4,9)	-	6 (3,2)
Frankreich	4 (2,3)	3 (4,9)	-	4 (2,2)
Deutschland	13 (7,3)	3 (4,9)	-	13 (7,0)
Ungarn	10 (5,6)	-	-	10 (5,4)
Israel	4 (2,3)	3 (4,9)	-	4 (2,2)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II			
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Bedarfs- behandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt ¹
Italien	7 (4,0)	5 (8,2)	1 (8,3)	7 (3,8)
Japan	13 (7,3)	3 (4,9)	2 (16,7)	15 (8,1)
Südkorea	5 (2,8)	-	-	5 (2,7)
Malaysia	5 (2,8)	2 (3,3)	-	5 (2,7)
Niederlande	7 (4,0)	2 (3,3)	-	7 (3,8)
Norwegen	2 (1,1)	1 (1,6)	-	2 (1,1)
Russland	5 (2,8)	1 (1,6)	-	5 (2,7)
Spanien	2 (1,1)	1 (1,6)	-	2 (1,1)
Schweden	1 (0,6)	-	-	1 (0,5)
Schweiz	4 (2,3)	-	2 (16,7)	6 (3,2)
Taiwan	3 (1,7)	-	2 (16,7)	5 (2,7)
Türkei	10 (5,6)	8 (13,1)	-	10 (5,4)
Vereinigtes Königreich	22 (12,4)	11 (18,0)	-	22 (11,8)
USA	43 (24,3)	12 (19,7)	5 (41,7)	46 (24,7)
Abstammung, N (%)				
hispanisch/lateinameri- kanisch	13 (7,3)	3 (4,9)	-	13 (7,0)
nicht hispanisch/latein- amerikanisch	164 (92,7)	58 (95,1)	12 (100,0)	173 (93,0)
Ethnie, N (%)				
Kaukasisch	136 (76,8)	54 (88,5)	5 (41,7)	138 (74,2)
Afroamerikanisch	8 (4,5)	1 (1,6)	3 (25,0)	11 (5,9)
Asiatisch	31 (17,5)	9 (9,8)	4 (33,3)	35 (18,8)
Andere	2 (1,1)	-	-	2 (1,1)
Körpermaße				
Körpergröße (cm)				
Mittelwert (SD)	175,4 (7,8)	175,6 (7,6)	174,0 (8,4)	175,3 (7,8)
Median (Min; Max)	175,0 (153; 198)	175,0 (160; 192)	174,8 (159; 187)	175,0 (153; 198)
Körpergewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	75,0 (14,3)	75,1 (15,4)	73,5 (12,8)	75,0 (14,3)
Median (Min; Max)	74,0 (39; 122)	72,4 (52; 122)	72,6 (55; 101)	74,0 (39; 122)
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	24,3 (3,8)	24,3 (4,1)	24,3 (4,4)	24,3 (3,9)
Median (Min; Max)	23,9 (15; 35)	23,9 (17; 35)	22,6 (19; 34)	23,9 (15; 35)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II			
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ⁴	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Bedarfs- behandlung ² 20–75 I.E./kg	Gesamt ¹
Behandlungsvorgeschichte				
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)				
Prophylaxe	149 (84,2)	52 (85,2)	-	149 (80,1)
Bedarfsbehandlung	28 (15,8)	9 (14,8)	12 (100,0)	37 (19,9)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate				
Mittelwert (SD)	109,6 (95,8)	115,9 (86,3)	-	109,6 (95,8)
Median (Min; Max)	79,0 (1; 480)	99,0 (3; 324)	-	79,0 (1; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg				
Mittelwert (SD)	28,1 (10,0)	27,0 (9,3)	-	28,1 (10,0)
Median (Min; Max)	27,0 (6; 53)	25,6 (6; 50)	-	27,0 (6; 53)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)				
Alle 2 Tage	42 (28,2)	14 (26,9)	-	42 (28,2)
Alle 3 Tage	22 (14,8)	7 (13,5)	-	22 (14,8)
Alle 4 Tage	5 (3,4)	1 (1,9)	-	5 (3,4)
Alle 7 Tage	5 (3,4)	2 (3,8)	-	5 (3,4)
Anderes Intervall ³	75 (50,3)	28 (53,8)	-	75 (50,3)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)				
Humanplasmatisch	13 (8,7)	2 (3,8)	-	13 (8,7)
Rekombinant	136 (91,3)	50 (96,2)	-	136 (91,3)
¹) Patienten können unter mehreren Behandlungsarmen aufgeführt sein, wenn sie während der Studie die Behandlung gewechselt haben. In der Gesamtpopulation werden diese Patienten nicht mehrfach erfasst. ²) Die Angaben zu den Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden in grauer Schriftfarbe dargestellt, da sie <u>nicht</u> zur Herleitung des Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol herangezogen werden. Die Patienten im Bedarfsbehandlungsarm werden an dieser Stelle nur zum Zwecke der Vollständigkeit aufgeführt. ³) Enthält 31 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche, die für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population berücksichtigt werden könnten. ⁴) Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt. MW: Mittelwert; OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; N: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage				

Charakterisierung der zulassungskonform-behandelten OECD-Population während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2, Hauptphase, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich²
Patienten	N = 78
Demographische Daten	
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	
MW (SD)	28,7 (12,4)
Median (min; max)	25,0 (13; 66)
Region (Land), N (%)	
Australien	3 (3,8)
Dänemark	1 (1,3)
Frankreich	2 (2,6)
Deutschland	8 (10,3)
Ungarn	5 (6,4)
Israel	3 (3,8)
Italien	4 (5,1)
Japan	4 (5,1)
Niederlande	2 (2,6)
Schweden	1 (1,3)
Schweiz	3 (3,8)
Türkei	10 (12,8)
Vereinigtes Königreich	11 (14,1)
USA	21 (26,9)
Abstammung, N (%)	
hispanisch/latein- amerikanisch	6 (7,7)
nicht hispanisch/latein- amerikanisch	72 (92,3)

Studie	Pathfinder™2, Hauptphase, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich²
Ethnie, N (%)	
Kaukasisch	67 (85,9)
Afroamerikanisch	3 (3,8)
Asiatisch	7 (9,0)
Andere	1 (1,3)
Körpermaße	
Körpergröße (cm)	
MW (SD)	176,3 (8,3)
Median (min; max)	175,7 (159; 198)
Körpergewicht (kg)	
MW (SD)	76,3 (15,2)
Median (min; max)	74,1 (39; 122)
BMI (kg/m²)	
MW (SD)	24,5 (4,1)
Median (min; max)	23,9 (15; 35)
Behandlungsvorgeschichte	
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)	
Prophylaxe	78 (100,0)
Bedarfsbehandlung	0 (0,0)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate	
MW (SD)	124,8 (96,9)
Median (min; max)	100,0 (3; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg	
MW (SD)	28,4 (5,6)
Median (min; max)	28,2 (20; 40)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Alle 2 Tage	29 (37,2)
Alle 3 Tage	18 (23,1)
Anderes Intervall ¹	31 (39,7)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Humanplasmatisch	2 (2,6)
Rekombinant	76 (97,4)
¹) Enthält 31 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche	
²) Insgesamt wurden in der FAS-Population 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt.	
MW: Mittelwert; OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage	

Charakterisierung der zulassungskonform-behandelten OECD-Population während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ²
Patienten	N = 78
Demographische Daten	
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	
MW (SD)	28,7 (12,4)
Median (min; max)	25,0 (13; 66)
Region (Land), N (%)	
Australien	3 (3,8)
Dänemark	1 (1,3)
Frankreich	2 (2,6)
Deutschland	8 (10,3)
Ungarn	5 (6,4)
Israel	3 (3,8)
Italien	4 (5,1)
Japan	4 (5,1)
Niederlande	2 (2,6)
Schweden	1 (1,3)
Schweiz	3 (3,8)
Türkei	10 (12,8)
Vereinigtes Königreich	11 (14,1)
USA	21 (26,9)
Abstammung, N (%)	
hispanisch/latein- amerikanisch	6 (7,7)
nicht hispanisch/latein- amerikanisch	72 (92,3)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich²
Ethnie, N (%)	
Kaukasisch	67 (85,9)
Afroamerikanisch	3 (3,8)
Asiatisch	7 (9,0)
Andere	1 (1,3)
Körpermaße	
Körpergröße (cm)	
MW (SD)	176,3 (8,3)
Median (min; max)	175,7 (159; 198)
Körpergewicht (kg)	
MW (SD)	76,3 (15,2)
Median (min; max)	74,1 (39; 122)
BMI (kg/m²)	
MW (SD)	24,5 (4,1)
Median (min; max)	23,9 (15; 35)
Behandlungsvorgeschichte	
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)	
Prophylaxe	78 (100,0)
Bedarfsbehandlung	–
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate	
MW (SD)	124,8 (96,9)
Median (min; max)	100,0 (3; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg	
MW (SD)	28,4 (5,6)
Median (min; max)	28,2 (20; 40)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Alle 2 Tage	29 (37,2)
Alle 3 Tage	18 (23,1)
Anderes Intervall ¹	31 (39,7)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Humanplasmatisch	2 (2,6)
Rekombinant	76 (97,4)
¹) Enthält 31 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche	
²) Insgesamt wurden in der FAS-Population 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt.	

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich²
MW: Mittelwert; OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage	

Charakterisierung der zulassungskonform-behandelten OECD-Population während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen während der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Gesamt²
Patienten	N = 78	N = 30	N = 78 ²
Demographische Daten			
Alter bei Studieneintritt (Jahre)			
Mittelwert (SD)	28,7 (12,4)	23,2 (9,9)	28,7 (12,4)
Median (Min; Max)	25,0 (13, 66)	21,5 (13; 58)	25,0 (13, 66)
Region (Land), N (%)			
Australien	3 (3,8)	2 (6,7)	3 (3,8)
Dänemark	1 (1,3)	1 (3,3)	1 (1,3)
Frankreich	2 (2,6)	2 (6,7)	2 (2,6)
Deutschland	8 (10,3)	1 (3,3)	8 (10,3)
Ungarn	5 (6,4)	–	5 (6,4)
Israel	3 (3,8)	2 (6,7)	3 (3,8)
Italien	4 (5,1)	3 (10,0)	4 (5,1)
Japan	4 (5,1)	–	4 (5,1)
Niederlande	2 (2,6)	–	2 (2,6)
Schweden	1 (1,3)	–	1 (1,3)
Schweiz	3 (3,8)	–	3 (3,8)
Türkei	10 (12,8)	8 (26,7)	10 (12,8)
Vereinigtes Königreich	11 (14,1)	5 (16,7)	11 (14,1)
USA	21 (26,9)	6 (20,0)	21 (26,9)
Abstammung, N (%)			
hispanisch/lateinamerikanisch	6 (7,7)	1 (3,3)	6 (7,7)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	72 (92,3)	29 (96,7)	72 (92,3)

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Gesamt²
Ethnie, N (%)			
Kaukasisch	67 (85,9)	29 (96,7)	67 (85,9)
Afroamerikanisch	3 (3,8)	–	3 (3,8)
Asiatisch	7 (9,0)	1 (3,3)	7 (9,0)
Andere	1 (1,3)	–	1 (1,3)
Körpermaße			
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	176,3 (8,3)	175,1 (8,2)	176,3 (8,3)
Median (Min; Max)	175,7 (159; 198)	174,2 (160; 190)	175,7 (159; 198)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	76,3 (15,2)	72,1 (16,2)	76,3 (15,2)
Median (Min; Max)	74,1 (39; 122)	69,5 (52; 122)	74,1 (39; 122)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	24,5 (4,1)	23,4 (4,2)	24,5 (4,1)
Median (Min; Max)	23,9 (15; 35)	23,4 (17; 35)	23,9 (15; 35)
Behandlungsvorgeschichte			
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)			
Prophylaxe	78 (100,0)	30 (100,0)	78 (100,0)
Bedarfsbehandlung	–	–	–
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate			
Mittelwert (SD)	124,8 (96,9)	129,2 (82,9)	124,8 (96,9)
Median (Min; Max)	100,0 (3; 480)	116,0 (3; 312)	100,0 (3; 480)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg			
Mittelwert (SD)	28,4 (5,6)	28,4 (6,4)	28,4 (5,6)
Median (Min; Max)	28,2 (20; 40)	27,8 (20; 40)	28,2 (20; 40)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Alle 2 Tage	29 (37,2)	11 (36,7)	29 (37,2)
Alle 3 Tage	18 (23,1)	6 (20,0)	18 (23,1)
Anderes Intervall	31 (39,7)	13 (43,3)	31 (39,7)

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

Studie	Pathfinder™2, Extensionsphase II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population		
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich ¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Gesamt ²
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)			
Humanplasmatisch	2 (2,6)	1 (3,3)	2 (2,6)
Rekombinant	76 (97,4)	29 (96,7)	76 (97,4)
¹) Insgesamt wurden in der FAS-Population 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt. ²) Patienten können unter mehreren Behandlungsarmen aufgeführt sein, wenn sie während der Studie die Behandlung gewechselt haben. In der Gesamtpopulation werden diese Patienten nicht mehrfach erfasst. MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung, BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage			

Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie Pathfinder™3

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie Pathfinder™3 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™3
Patienten	N = 34
Demographische Daten	
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	
MW (SD)	40,8 (13,6)
Median (min; max)	41,0 (15; 69)
Region (Land), N (%)	
Australien	1 (2,9)
Dänemark	1 (2,9)
Frankreich	3 (8,8)
Ungarn	3 (8,8)
Israel	1 (2,9)
Italien	1 (2,9)
Japan	4 (11,8)
Malaysia	1 (2,9)
Niederlande	1 (2,9)
Schweiz	1 (2,9)
Türkei	3 (8,8)
Vereinigtes Königreich	8 (23,5)
USA	6 (17,6)

Studie	Pathfinder™3
Abstammung, N (%)	
hispanisch/latein-amerikanisch	-
nicht hispanisch/latein-amerikanisch	34 (100,0)
Ethnie, N (%)	
Kaukasisch	28 (82,4)
Afroamerikanisch	1 (2,9)
Asiatisch	5 (14,7)
Andere	-
Behandlungsvorgeschichte	
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)	
Prophylaxe	26 (76,5)
Bedarfsbehandlung	8 (23,5)
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate	
MW (SD)	96,3 (70,6)
Median (min; max)	85,5 (12; 276)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg	
MW (SD)	25,2 (10,2)
Median (min; max)	25,0 (6; 50)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Alle 2 Tage	6 (23,1)
Alle 3 Tage	7 (26,9)
Anderes Intervall ¹	13 (50,0)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Humanplasmatisch	3 (11,5)
Rekombinant	23 (88,5)
¹) Enthält 4 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten	

Charakterisierung der zulassungskonform-behandelten OECD-Population der Studie Pathfinder^{TM3}

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie Pathfinder^{TM3}, zulassungskonform-behandelte OECD-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder^{TM3}, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Patienten	N = 15
Demographische Daten	
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	
MW (SD)	33,9 (12,6)
Median (min; max)	31,0 (15; 66)
Region (Land), N (%)	
Australien	1 (6,7)
Frankreich	1 (6,7)
Ungarn	2 (13,3)
Japan	1 (6,7)
Schweiz	1 (6,7)
Türkei	3 (20,0)
Vereinigtes Königreich	4 (26,7)
USA	2 (13,3)
Abstammung, N (%)	
hispanisch/latein- amerikanisch	-
nicht hispanisch/latein- amerikanisch	15 (100,0)
Ethnie, N (%)	
Kaukasisch	14 (93,3)
Afroamerikanisch	-
Asiatisch	1 (6,7)
Andere	-
Behandlungsvorgeschichte	
Therapieregime vor Studieneintritt, N (%)	
Prophylaxe	15 (100,0)
Bedarfsbehandlung	-

Studie	Pathfinder™3, zulassungskonform-behandelte OECD-Population
Dauer der Prophylaxe (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), Monate	
MW (SD)	108,1 (71,7)
Median (min; max)	103,0 (18; 276)
Dosierung (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), I.E./kg	
MW (SD)	28,3 (6,7)
Median (min; max)	28,1 (20; 40)
Dosierungsintervall (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Alle 2 Tage	5 (33,3)
Alle 3 Tage	6 (40,0)
Anderes Intervall ¹	4 (26,7)
Faktor VIII-Produkt (von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt), N (%)	
Humanplasmatisch	-
Rekombinant	15 (100,0)
¹) Enthält 4 Patienten mit einem Injektionsintervall von 3 × pro Woche MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten, OECD: Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung	

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.

Pathfinder™2 (NN7088-3859)

Bei der Studie Pathfinder™2 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, open-label, nicht-randomisierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %) untersucht. Die Studie ist aufgeteilt in eine Hauptphase und die Extensionsphasen I und II. Die Studie schließt vorbehandelte jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und erwachsene (≥ 18 Jahre) männliche Patienten mit ≥ 150 EDs ein.

Pathfinder™2 (NN7088-3859) – Hauptphase

Es wurden 186 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 25 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren und 161 Patienten im Alter ≥ 18 Jahre. Eine Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

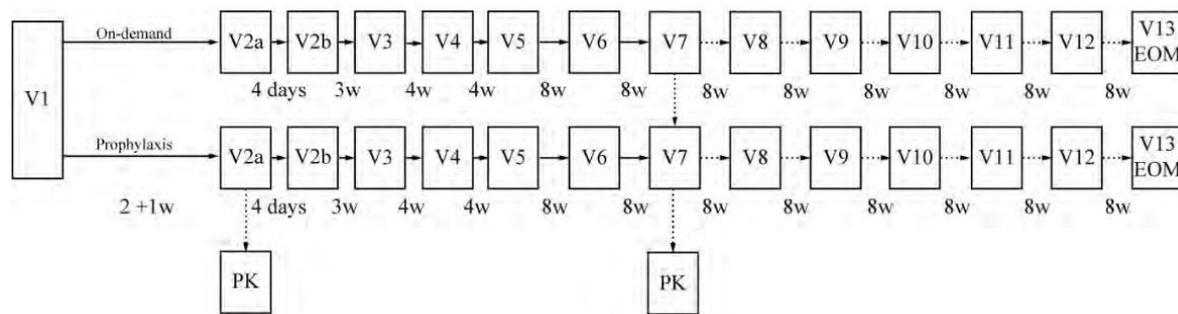


Abbildung 4-4: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2

EOM: Ende der Hauptphase (*end of main phase*); PK: Pharmakokinetik; v: Besuch (*visit*); w: Woche

In der Hauptphase der Studie wurden 175 Patienten in den Prophylaxe-Arm (Turoctocog alfa pegol, 50 I.E./kg pro KG, intravenös (i.v.), alle vier Tage (Q4D) oder 2 × wöchentlich) und 12 Patienten in den Bedarfsbehandlungsarm (Turoctocog alfa pegol 20–75 I.E./kg pro KG, i.v., als Einmaldosis zur Behandlung von Blutungsepisoden) aufgenommen. Ein Patient wechselte in dieser Studienphase das Therapieregime und ist deshalb in beiden Studienarmen eingeschlossen, wird für die Gesamtpopulation aber nur einmal berücksichtigt. Die Patienten wurden zu den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Patienten, die vor Studienbeginn bei Bedarf behandelt worden sind, konnten, je nach Absprachen zwischen Prüfarzt und Patient, sowohl zu dem Prophylaxearm als auch zu dem Bedarfsbehandlungsarm zugeteilt werden. Patienten, die bereits prophylaktisch behandelt worden sind, wurden auch in der Studie weiter prophylaktisch behandelt. Daher ist auch ein Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten des Bedarfsbehandlungsarms und des Prophylaxearms nicht zielführend. Die Hauptphase der Studie lief über eine Dauer von 7–19 Monaten. Die Patienten wurden mindestens so lange in der Studie behandelt, bis der letzte Patient des Prophylaxearms mindestens 50 EDs von Turoctocog alfa pegol erhalten hatte und die durchschnittliche Dauer der Exposition von Turoctocog alfa pegol über einem Jahr lag.

In den Prophylaxearm wurden 149 Patienten (85,1 %) eingeschlossen, die vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt worden sind; 26 Patienten (14,9 %) des Prophylaxearms wurden vor Studienbeginn bei Bedarf behandelt. Die mittlere Vorbehandlungsdauer der Patienten im Prophylaxearm betrug 109,6 Monate, die mittlere Dosierung von Patienten mit Prophylaxe vor Studieneintritt lag bei 28,1 I.E./kg.

Pathfinder™2 (NN7088-3859) – Extensionsphase I

Ziel der Extensionsphase I war, die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei einem Q7D-Dosierungsintervall (eine Injektion alle 7 Tage) anhand der ABR zu untersuchen. Eine Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Extensionsphasen (Extensionsphase I und II) der Studie Pathfinder™2 ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

Patienten, die in der Pathfinder™2-Hauptphase die Prophylaxebehandlung im Q4D-Regime erhielten und in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Extensionsphase I ≤ 2 Blutungsepisoden hatten, konnten sich in ein Q7D- oder Q4D-Prophylaxeregime randomisieren zu lassen (2:1 Randomisierung). Patienten mit ≥ 3 Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate der Hauptphase sowie Patienten mit niedrigen Blutungsraten, die nicht bereit waren sich randomisieren zu lassen, setzten die Behandlung im Q4D-Regime fort. Die Q7D-Dosierung betrug 75 I.E./kg pro KG i.v.. Patienten mit ≥ 2 Spontanblutungen in einen Zeitraum von 8 Wochen oder mit einer schweren Blutung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, wurden danach wieder mit der Q4D-Prophylaxe behandelt. Unabhängig davon konnte der Prüf- arzt den Wechsel von Q7D-Prophylaxe auf Q4D-Prophylaxe anordnen.

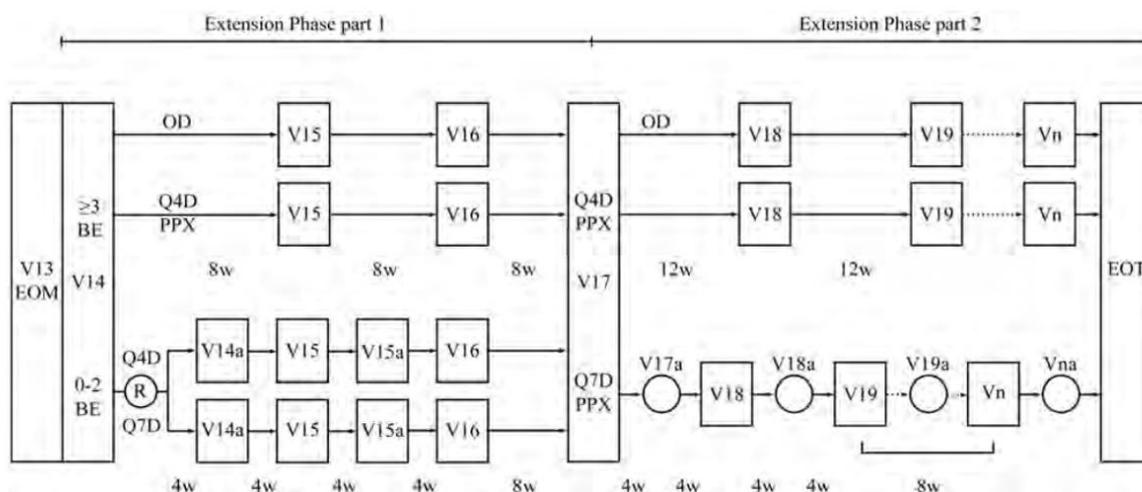


Abbildung 4-5: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Extensionsphase I und II der Studie Pathfinder™2

BE: Blutungsereignis; EOM: Ende der Hauptphase (*end of main phase*); EOT: Ende der Studie (*end of trial*); OD: Bedarfsbehandlung (*on-demand*); PPX: Prophylaxe; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage; R: Randomisierung; v: Besuch (*visit*); w: Woche

Pathfinder™2 (NN7088-3859) – Extensionsphase II

Nach Abschluss der 6-monatigen Extensionsphase I wurde die Extensionsphase II eröffnet. In der Extensionsphase II konnten die Patienten die Prophylaxe fortsetzen und zwischen dem Q4D- und Q7D-Prophylaxeregime gemäß den zu Extensionsphase I beschriebenen Regeln wechseln. Die geplante Behandlungsdauer in der gesamten Extensionsphase betrug bis zu zwei Jahren oder bis zur Markteinführung von Turoctocog alfa pegol in dem jeweiligen Land des Patienten.

Patientenfluss und Disposition in der Studie Pathfinder™2

Der Patientenfluss und die Disposition der Studie Pathfinder™2 ist detailliert in Tabelle 4-99 und Abbildung 4-7 dargestellt.

Pathfinder™3 (NN 7088-3860)

Bei der Studie Pathfinder™3 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, offene Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol während operativer Eingriffe untersucht wurde.

Die in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden aus der Studie Pathfinder™2 rekrutiert, sobald diese ≥ 5 Dosen Turoctocog alfa pegol erhalten hatten und eine schwere Operation benötigten. Schwere Operationen wurden wie folgt definiert: Ein invasiver operativer Eingriff, der eine mehrtägige Faktor VIII-Substitutionstherapie erforderlich macht und bei dem eine Körperhöhle oder Faszienebene geöffnet, eine mesenchymale Barriere überschritten, ein Organ entfernt oder die normale Anatomie operativ verändert wird. Zu den kleinen Operationen, die nicht in der Studie Pathfinder™3 untersucht worden sind, gehörten alle Operationen, die nur an der Haut, den Schleimhäuten oder dem oberflächlichen Bindegewebe durchgeführt worden sind. Nach Abschluss der Operation und der Teilnahme an der Studie Pathfinder™3 kehrten die Patienten in die Studie Pathfinder™2 zurück und wurden gemäß ihrem vorherigen Behandlungsarm weiterbehandelt.

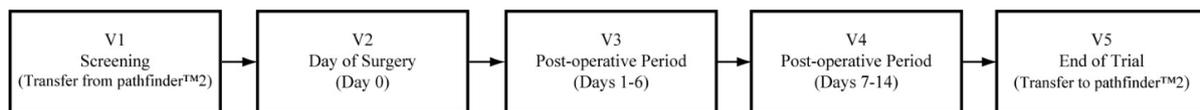


Abbildung 4-6: Übersicht der Besuche im Studienzentrum während der Studie Pathfinder™3
V: Besuch (*visit*)

Alle 34 Patienten in Pathfinder™3 waren entsprechend den Einschlusskriterien der Studie Pathfinder™2, zuvor behandelte, männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %), die mindestens 150 Expositionstage zu einem Faktor VIII-Produkt hatten ohne Hemmkörper zu entwickeln.

Die Dosis von Turoctocog alfa pegol während dieser Studie wurde in Übereinstimmung mit den von der WFH-Leitlinie empfohlenen Faktor VIII-Aktivitätslevel gewählt [65]. Die WFH-Leitlinie sieht für schwere Operation folgende Faktor VIII-Aktivitäten vor: prä-operativ (Tag 0): 80–100 %; post-operativ Tag 1–3: 60–80 %; post-operativ Tag 4–6: 40–60%; post-operativ Tag 7–14: 30–50 %. Die Höhe der Faktor VIII-Aktivität kann der Schwere der Operation bzw. nach ärztlicher Einschätzung im Einzelfall weiter angepasst werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weiteren 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			
Pathfinder TM 2	– ¹⁾	nein	nein	nein	ja	ja	– ¹⁾
Pathfinder TM 3	– ¹⁾	nein	nein	nein	ja	ja	– ¹⁾

¹⁾ Nicht zutreffend, da es sich nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PathfinderTM2

In der Studie PathfinderTM2 wurden die Patienten nicht-randomisiert zu den Behandlungsarmen zugewiesen. Lediglich in der Extensionsphase I wurde eine Teilpopulation der Patienten in die Q7D- und Q4D-Behandlungsarme randomisiert (im Verhältnis 2:1). Die Auswertung der randomisierten Patienten erfolgt durch eine deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse der beiden Behandlungsarme. Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht vorgenommen.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle primären Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Es liegen auch keine weiteren Aspekte vor, die das Ergebnis möglicherweise verzerren könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann nicht beurteilt werden, da es sich nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt.

PathfinderTM3

Die Studie PathfinderTM3 wurde ohne Kontrollarm durchgeführt. Die Festlegung des primären Endpunkts erfolgte prospektiv, sodass es keinen Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Ergebnisse gibt. Es liegen auch keine weiteren Aspekte vor, die das Ergebnis möglicherweise verzerren könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann nicht beurteilt werden, da es sich nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte und Auswertungen in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pathfinder™2		Pathfinder™3	
	Deskriptiv	Vergleichend ³	Deskriptiv	Vergleichend ³
Mortalität				
Todesfälle ¹	•	–	•	–
Morbidität				
ABR	•	•	–	–
Hämostatisches Ansprechen	•	–	–	–
Wirksamkeit während einer Operation	–	–	•	–
Gesundheitszustand mittel EQ-5D-VAS	•	•	–	–
Faktor VIII-Talspiegel	•	–	–	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Haem-A-QoL ²	•	•	–	–
Haemo-QoL ²	•	–	–	–
Sicherheit				
UE	•	–	•	–
SUE	•	–	•	–
Therapieabbrüche aufgrund UE	•	–	•	–
Faktor VIII-Hemmkörperentwicklung	•	–	•	–
– nicht erhoben/dargestellt; • erhoben/dargestellt				
¹⁾ Die Todesfälle werden in der Kategorie UE dargestellt.				
²⁾ Die beiden altersspezifischen Fragebögen Haemo-QoL und Haem-A-QoL werden gemeinsam unter gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.				
³⁾ Zur vergleichenden Darstellung wird der Vorher-Nachher-Vergleich zwischen der Vortherapie vor Studienbeginn und Turoctocog alfa pegol als Studienmedikation herangezogen.				
ABR: Annualisierte Blutungsrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen nach Endpunkten

4.3.2.3.3.1.1 Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder ^{TM2}	Die Anzahl der Todesfälle wird bei dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 dargestellt.
Pathfinder ^{TM3}	Die Anzahl der Todesfälle wird bei dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 dargestellt.

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

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

Die Anzahl der Todesfälle, die in den Studien Pathfinder^{TM2} und Pathfinder^{TM3} erhoben wurde, wird bei dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Das Verzerrungspotential der Anzahl der Todesfälle entspricht dem Verzerrungspotential der unerwünschten Ereignisse, welches in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 und Tabelle 4-82 dargestellt ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Anzahl der Todesfälle, die in den Studien Pathfinder^{TM2} und Pathfinder^{TM3} erhoben wurde, wird bei dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Das Verzerrungspotential der Anzahl der Todesfälle entspricht dem Verzerrungspotential der unerwünschten Ereignisse, welches in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 dargestellt ist.

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.

Die Anzahl der Todesfälle wird bei dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.2 Annualisierte Blutungsrate (ABR) – 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 4-47: Operationalisierung von annualisierte Blutungsrate (ABR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder ^{TM2}	<p>Annualisierte Blutungsrate (ABR)</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Alle behandlungsbedürftigen Blutungen wurden während der gesamten Studiendauer erhoben und dokumentiert.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die ABR ist definiert als Anzahl der Blutungsepisoden während der gesamten Behandlungsdauer hochgerechnet auf ein Jahr. Die Validität des Endpunktes ABR wurde in der Nutzenbewertung des G-BA zu Eftrenonacog alfa (Alprolix[®]) bestätigt [15].</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Alle behandlungsbedürftigen Blutungen wurden vom Patienten selbst oder von der betreuenden Person im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Falls der Patient nicht in der Lage war eine Blutungsepisode selbst zu dokumentieren oder er sich in stationärer Behandlung befand, wurde die Blutungsepisode vom Prüfarzt in dem eCRF dokumentiert. Blutungen an unterschiedlichen Lokalisationen zur gleichen Zeit, die durch dasselbe Ereignis (z. B. einem Fahrradunfall) verursacht worden sind, wurden nur als eine einzelne Blutungsepisode gezählt.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Für die Primäranalyse wurde gemäß Studienprotokoll zur Berechnung der ABR ein Poisson-Regressionsmodell genutzt. Die ABR wurden mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Für Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, wurde die Anzahl der Blutungsepisoden für die Analyse auf den Wert imputiert, der zu erwarten wäre, wenn sie die Studie tatsächlich beenden hätten. Für Patienten, die die Studie innerhalb des ersten Monats abbrachen, wurde eine ABR von 24 angenommen. Zusätzlich zu den imputierten ABR werden auch die ABR dargestellt, bei denen nur die beobachteten Blutungen in der tatsächlichen Beobachtungsdauer gewertet worden sind ohne die Blutungsepisoden von Studienabbruchern zu imputieren. Eine weitere Analyse basiert auf einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden als Zielvariable und der Expositionszeit als Adjustierung. Auch wird die ABR getrennt nach spontanen und traumatischen Blutungen dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt im ersten Schritt ausschließlich deskriptiv.</p> <p>Im zweiten Schritt wird ein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt. Dieser wird mit der ABR berechnet, die durch Imputation und dem Poisson-Regressionsmodell bestimmt wird, sowie der historischen ABR vor Studieneintritt. Die historische ABR wurde während der Screening-Phase als Anzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen der letzten 12 Monate vom Patienten selbst berichtet und im eCFR erfasst. Für den Vorher-Nachher-Vergleich werden dabei nur jene Patienten berücksichtigt, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind. Die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der Blutungsraten werden als Mittelwertdifferenzen (MWD) mit Standard-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>abweichungen (SD), als Reduktion mit 95 % KI und dem zweiseitigen p-Wert, berechnet mit dem Wald chi-square Test</p> <p>Die dargestellte Reduktion ist „1 minus das relative Risiko der ABR“. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie. Positive Werte weisen auf eine Abnahme der Blutungsrate hin und negative Werte auf eine Zunahme.</p> <p>Bei der Population, für die der Vorher-Nachher-Vergleich berechnet worden ist, handelt es sich um eine Teilpopulation des Full-Analysis-Set. Bei dieser Analyse jedoch nur jene Patienten berücksichtigt werden, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind; dies entspricht einem Anteil von 77,1 %. Bei diesen Patienten, die nicht während der letzten 12 Monate prophylaktisch behandelt worden sind, ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen. Dieses Vorgehen minimiert daher mögliche Überschätzungen des Effektes bei Patienten, die nicht oder erst während der 12 Monate vor Studieneintritt eine Faktor VIII-Prophylaxe erhalten hatten.</p> <p>Die Ergebnisse werden zum einen für die Gesamtpopulation (FAS), bzw. für die Patienten, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, sowie separat nach Alter (Jugendliche: 12–17 Jahre und Erwachsene: ≥ 18 Jahre), nach spontanen und traumatischen Blutungen, nach beobachteten und imputierten Blutungsereignissen und/oder nach Injektionsintervall (Q7D und Q4D) dargestellt.</p> <p>Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird die gleiche Analyse für die zulassungskonform-behandelte OECD-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.

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Annualisierte Blutungsrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder TM 2	– ¹	nein	– ²	ja	ja	niedrig
<p>¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll.</p> <p>²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i>. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei PathfinderTM2 um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist nicht angezeigt.

Alle behandlungsbedürftigen Blutungen in den Studien zu Turoctocog alfa pegol wurden vom Patienten selbst oder von der betreuenden Person im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Falls der Patient nicht in der Lage war, eine Blutungsepisode selbst zu dokumentieren oder er sich in stationärer Behandlung befand, wurde die Blutungsepisode vom Prüfarzt in dem eCRF dokumentiert. Dieses Vorgehen ist üblich in Studien zu Faktor VIII-Produkten und notwendig, da die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol auch während der Studie PathfinderTM2 in erster Linie zu Hause durchgeführt wird. Daher werden die Blutungen während der Studie auch primär vom Patienten selbst erhoben und dokumentiert. Da die jugendlichen und erwachsenen Hämophilie-Patienten grundsätzlich Erfahrung im Umgang mit ihrer Krankheitssymptomatik haben, sind sie in der Lage ihre Blutungsepisoden sicher zu beurteilen. Bei der Erhebung der Blutungsepisoden durch die Patienten, kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Für die historischen ABR werden ebenfalls die ausschließlich selbst berichteten Angaben zur Behandlungs- und Krankheitsgeschichte herangezogen. Die Operationalisierung der ABR vor und während der Studie ist somit hinreichend ähnlich, um die Ergebnisse eines Vorher-Nachher-Vergleichs interpretieren zu können.

Die potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform, d.h. nach den Empfehlungen der Fachinformation, behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

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.

Vorbemerkung zur Darstellung der Ergebnisse der ABR

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der ABR dargestellt, die wesentlich für die Herleitung des patientenrelevanten Zusatznutzens sind. Dazu zählen:

- I. die deskriptiven Darstellungen der Blutungsepisoden, aufgeteilt nach Analysen mit imputierten und beobachteten Blutungsraten während der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2},
- II. die deskriptiven Darstellungen der Blutungsepisoden, getrennt nach spontanen und traumatischen Blutungsepisoden während der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2},
- III. die vergleichenden Analysen des Vorher-Nachher-Vergleichs (Gesamtpopulation und zulassungskonforme OECD-Subpopulation) sowie
- IV. die deskriptiven Darstellungen der Blutungsepisoden der randomisierten Patientengruppe zur Untersuchung des Q7D-Injektionsintervalls im Vergleich zu Q4D.

Die deskriptiven Ergebnisse der beiden Extensionsphasen der Studie Pathfinder^{TM2} sind aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen im Dossier enthalten, aber zur besseren Übersichtlichkeit im Anhang 4-G dargestellt.

zu I)

In der Studie Pathfinder^{TM2} wurde die ABR sowohl auf Grundlage imputierter Blutungsepisoden (Primäranalyse) als auch auf Basis ausschließlich beobachteter Blutungsepisoden (Sensitivitätsanalyse) berechnet. Die Imputation wird durchgeführt, um eine potenzielle Überschätzung der Verbesserung der ABR zu berücksichtigen, welche entsteht, wenn Patienten mit vielen Blutungen die Studie abbrechen und im weiteren Studienverlauf nicht mehr berücksichtigt würden. Für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurde die Anzahl der Blutungsepisoden für die Analyse mit dem Wert ersetzt, der zu erwarten wäre, wenn sie die Studie tatsächlich beenden hätten. Mittels der Imputation werden diese Patienten daher mit ihrer hohen Blutungsrate in der Analyse belassen, obwohl sie die Studie bereits verlassen haben und die Entwicklung ihrer Blutungsrate unbekannt ist. Im Vergleich zu der ABR der ausschließlich beobachteten Blutungsereignisse gilt diese Analyse als konservativ.

zu II)

Blutungen können bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sowohl nach Traumata als auch nicht traumatisch bzw. spontan auftreten. Die Darstellung der ABR getrennt nach der Art des Blutungsereignisses soll Aufschluss darüber geben, ob eine Art der Blutung (d. h. Trauma vs. spontan) zu einem höheren Prozentsatz auftritt als die andere.

zu III)

Die vergleichenden Auswertungen zur ABR bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol basieren auf einem Vorher-Nachher-Vergleich. Dieser Vergleich wird mit der imputierten ABR berechnet, die sowohl traumatische als auch spontane Blutungen umfasst. Für diesen Vergleich wird die ABR 12 Monate vor Studieneintritt (d. h. während der Behandlung mit dem vorherigen Faktor VIII-Präparat) mit der ABR während der Studie (d. h. während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol) verglichen.

Der Vorher-Nachher-Vergleich wird für die Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das Ergebnis dieses Vergleiches wird zur Herleitung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird der oben beschriebene Vorher-Nachher-Vergleich auch für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population berechnet (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

zu IV)

Zusätzlich zu der nach Fachinformation empfohlenen Dosierung von 50 I.E./kg mit einem Q4D-Injektionsintervall kann nach Fachinformation von Turoctocog alfa pegol das Dosierungsintervall patientenindividuell über den Q4D-Rhythmus hinaus verlängert werden. Diese Möglichkeit wurde in der Extensionsphase der Studie Pathfinder™2 untersucht. Dazu konnten Patienten, die in der Pathfinder™2-Hauptphase die Prophylaxebehandlung im Q4D-Regime erhalten hatten und in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Extensionsphase ≤ 2 Blutungsepisoden aufwiesen, sich in ein Q7D- oder Q4D-Prophylaxregime randomisieren lassen (2:1-Randomisierung). Ziel dieser Untersuchung war es, mittels Bestimmung der ABR herauszufinden, ob die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in einem verlängerten Injektionsintervall für ausgewählte Patienten, d. h. solche mit einem geringen Blutungsrisiko, wirksam ist.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Q7D- und Q4D-Prophylaxregime der randomisierten Population werden in diesem Abschnitt deskriptiv gegenübergestellt. Sie werden ergänzend dargestellt und nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

4.3.2.3.3.1.2.1 Deskriptive Darstellung der ABR in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 (I +II)***I. ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen***

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts „annualisierte Blutungsrate (ABR)“ für die Patienten dargestellt, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 \times wöchentlich behandelt wurden. Die Ergebnisse werden differenziert nach Alter (Jugendliche: 12–17 Jahre und Erwachsene: ≥ 18 Jahre) dargestellt und enthalten jeweils die Ergebnisse der beobachteten und imputierten Blutungs-raten.

Tabelle 4-49: Annualisierte Blutungsrate (ABR) in der Hauptphase (Pathfinder™2) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Hauptphase			
Prophylaxe mit 50 I.E./kg (Q4D oder 2 × wöchentlich)			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Anzahl Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 105 (60,0)	n = 19 (76,0)	n = 86 (57,3)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen			
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 576	n ⁱ = 85	n ⁱ = 491
MW (SD)	3,73 (5,90)	3,96 (5,30)	3,70 (6,01)
Poisson Schätzer [95 % KI]	3,70 [2,94; 4,66]	3,78 [2,26; 6,32]	3,69 [2,86; 4,76]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	3,70 [2,93; 4,66]	3,91 [2,43; 6,31]	3,66 [2,82; 4,75]
Median (min; max)	1,33 (0,00; 28,42)	2,22 (0,00; 23,97)	1,19 (0,00; 28,42)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen			
Anzahl Blutungen	n ^b = 436	n ^b = 67	n ^b = 369
MW (SD)	3,00 (4,66)	3,47 (3,85)	2,92 (4,78)
Poisson Schätzer [95 % KI]	3,04 [2,45; 3,77]	3,16 [2,06; 4,83]	3,02 [2,37; 3,85]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	2,98 [2,39; 3,72]	3,18 [2,06; 4,92]	2,94 [2,29; 3,77]
Median (min; max)	1,18 (0,00; 28,42)	2,22 (0,00; 13,04)	1,17 (0,00; 28,42)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert der ABR; SD: Standardabweichung der ABR; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage			

Insgesamt traten bei 60,0 % der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, Blutungen auf. Bei den 12–17-jährigen Patienten traten bei 76,0 % Blutungen auf sowie bei 57,3 % der erwachsenen Patienten. Der Median der individuellen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag in der Gesamtpopulation bei 1,33, der Mittelwert (MW) bei 3,73. Der Median der individuellen ABR mit ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen lag in der Gesamtpopulation bei 1,18, der MW bei 3,00. Die ABR der unterschiedlichen Altersgruppen liegen in der gleichen Größenordnung wie die ABR der Gesamtpopulation. Aufgrund dieser vorliegenden Ergebnisse kann von einer Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während der prophylaktischen Behandlung ausgegangen werden.

ABR nach Art des Blutungsereignisses (spontan und traumatisch)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Blutungsraten getrennt nach spontanen Blutungen und traumatischen Blutungen dargestellt sowie jeweils separat für die Ergebnisse der beobachteten und imputierten Blutungsraten.

Tabelle 4-50: ABR in der Hauptphase (Pathfinder^{TM2}) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen

ABR, Pathfinder^{TM2}, Hauptphase		
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich		
Gruppe	Spontane Blutungen	Traumatische Blutungen
Anzahl Patienten	N = 175	N = 175
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 76 (43,4)	n = 73 (41,7)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen		
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 386	n ⁱ = 319
MW (SD)	2,54 (5,24)	2,08 (4,74)
Median (min; max)	0,00 (0,00; 25,19)	0,00 (0,00; 24,29)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen		
Anzahl Blutungen	n ^b = 251	n ^b = 183
MW (SD)	1,74 (3,50)	1,24 (2,33)
Median (min; max)	0,00 (0,00; 21,49)	0,00 (0,00; 15,14)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert der ABR; SD: Standardabweichung der ABR; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage		

Insgesamt traten bei 43,4 % der Patienten während der Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich, spontane Blutungen auf. Traumatische Blutungen traten bei 41,7 % der Patienten auf. Der Median der spontanen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 2,54. Der Median der spontanen ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 1,74. Der Median der traumatischen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 2,08. Der Median der traumatischen ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 1,24.

Abschließende Beurteilung der deskriptiven Ergebnisse der ABR

Aufgrund dieser vorliegenden Ergebnisse kann von einer Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während der prophylaktischen Behandlung ausgegangen werden. Dabei liegen die Mittelwerte und Mediane der ABR mit imputierten Blutungsereignissen und mit beobachteten Blutungsereignissen in der gleichen Größenordnung.

Die Imputation der ABR ähnelt dem Vorgehen der *last observation carried forward* (LOCF)-Methode, d. h. Patienten mit vielen Blutungen, die die Studie abbrechen, werden mit vielen Blutungen gezählt, obwohl sie die Studie bereits verlassen haben und die Entwicklung ihrer Blutungsrate unbekannt ist. Durch diese Imputation wird eine Überschätzung der Verbesserung der ABR vermieden, weshalb diese Analyseverfahren im Vergleich zu der ABR der beobachteten Blutungsereignisse als konservativer gilt. Die imputierte ABR war der co-primärer Endpunkt in der Studie Pathfinder^{TM2} für die Zulassung. Daher wird in der *post hoc*-Analyse für das Dossier, der Vorher-Nachher-Vergleich ebenfalls mit der ABR der imputierten Blutungsereignisse verwendet.

4.3.2.3.3.1.2.2 Vorher-Nachher-Vergleich der ABR (III)

Mit diesem Vergleich werden die Baseline-Blutungsraten während der Prophylaxe-Behandlung vor Studienbeginn mit den Blutungsraten während der Studie verglichen. Für die Blutungsraten vor der Studie werden die während des Screenings erhobenen historischen Blutungsraten der Patienten der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss aus dem eCRF herangezogen. Für die ABR während der Studie werden die ABR der imputierten Blutungsereignisse aus dem Poisson-Model herangezogen. Der Vorher-Nachher-Vergleich schließt nur Patienten ein, die bereits mindestens 12 Monate vor Studieneintritt prophylaktisch behandelt worden sind.

Die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2}, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR für die Patienten, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2} prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter dargestellt und zeigen die MWD sowie die prozentuale Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur Baseline-ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-51: ABR in der Hauptphase (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Hauptphase						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%) ¹	N = 135 (77,1)		N = 22 (11,8)		N = 113 (60,6)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	3,23 (5,24)	10,23 (22,11)	3,67 (5,28)	5,17 (6,61)	3,14 (5,25)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	1,18 (0,00; 25,19)	2,50 (0,00; 100,0)	2,07 (0,00; 23,97)	2,0 (0,00; 30,00)	1,17 (0,00; 25,19)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	3,17 [2,42; 4,15]	–	3,34 [1,82; 6,10]	–	3,14 [2,32; 4,25]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	3,17 [2,44; 4,10]	–	3,59 [2,17; 5,93]	–	3,08 [2,29; 4,14]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-2,76 (10,99)		-6,56 (21,34)		-2,03 (7,47)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,47 [0,22; 0,64]		0,67 [0,17; 0,87]		0,39 [0,12; 0,58]	
p-Wert	p = 0,001		p = 0,019		p = 0,008	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]		-0,5 (-1,1; 0,1)		-0,3 (-0,6; -0,1)	

¹) Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation

²) Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage

Die Blutungsrate der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,47 (95 % KI [0,22; 0,64]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -2,76. Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen (dargestellt in Anhang 4-G) liegt dabei in der gleichen Größenordnung.

Der Unterschied ist statistisch signifikant und wird auch als klinisch-relevant eingestuft. Die klinische Relevanz ist dadurch zu begründen, dass bereits einzelne Blutungen nachhaltige Folgeschäden nach sich ziehen können. Beispielsweise können Gelenke mit nur ein oder zwei spontanen Gelenkblutungen mehrere Jahre später erkennbare Schäden aufweisen [67]. Damit wird das Verhindern einer einzelnen Blutungsepisode bei statistischer Signifikanz bereits als klinisch-relevant angesehen.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der annualisierten Blutungsrate für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden nach den Altersgruppen separat dargestellt und zeigen die MWD sowie die prozentuale Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-52: ABR in der Hauptphase (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Hauptphase, zulassungskonform-behandelte OECD Population						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%)¹	N = 76 (43,4)		N = 13 (7,4)		N = 63 (36,0)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	4,17 (5,94)	2,81 (4,69)	4,08 (7,96)	2,29 (2,29)	4,19 (5,51)	2,91 (5,05)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 30,00)	1,18 (0,00; 23,41)	2,00 (0,00; 30,00)	1,85 (0,00; 8,04)	2,00 (0,00; 30,00)	1,11 (0,00; 23,41)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,96 [2,05; 4,29]	–	2,32 [1,36; 3,97]	–	3,09 [2,03; 4,71]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,75 [1,95; 3,87]	–	2,31 [1,36; 3,91]	–	2,85 [1,90; 4,28]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-1,36 (6,30)		-1,79 (8,79)		-1,28 (5,75)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,29 [-0,14; 0,56]		0,43 [-0,96; 0,83]		0,26 [-0,22; 0,55]	
p-Wert	p = 0,157		p = 0,375		p = 0,234	
Hedges' g [95 % KI]	–		–		–	

¹) Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation
²) Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.
 MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage

Die zulassungskonform-behandelte OECD-Population umfasst 43,4 % der Patienten der Gesamtpopulation.

Die Blutungsrate war in dieser Subpopulation während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,29 (95 % KI [-0,14; 0,56]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -1,36. Dieser Unterschied der Blutungs-raten ist nicht statistisch signifikant, dennoch zeigt der Behandlungsunterschied in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population in die gleiche Richtung wie der der Gesamtpopulation.

Die zusätzliche Analyse der Veränderung der ABR in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wurde zur Überprüfung der Übertragbarkeit der internationalen Zulassungs-daten auf den deutschen Versorgungskontext *post hoc* geplant und durchgeführt. Da die Effekt-schätzer für die Veränderung der ABR in beiden Populationen (Gesamt und zulassungs-konform-behandelte OECD-Population) in die gleiche Richtung zeigen, läßt sich die fehlende statistische Signifikanz in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population mit der reduzierten Stichprobengröße (43,4 % der Patienten) erklären. Aus der Konkordanz der Effekt-schätzer zwischen der Gesamt- und der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts ABR auf den deutschen Ver-sorgungskontext ausgegangen.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR für die Patienten der Gesamtpopulation, getrennt nach Altersgruppen, die in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt wurden. Gezeigt werden die MWD und die Reduktion der Blutungsrate während der Studie im Vergleich zur ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-53: ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%)¹	N = 135 (77,1)		N = 22 (11,8)		N = 113 (60,6)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	2,93 (5,06)	10,23 (22,11)	3,34 (5,10)	5,17 (6,61)	2,85 (5,08)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	1,11 (0,00; 25,19)	2,50 (0,00; 100,0)	2,03 (0,00; 23,97)	2,00 (0,00; 30,00)	0,99 (0,00; 25,19)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,73 [2,07; 3,59]	–	2,81 (1,58; 4,99)	–	2,71 (1,99; 3,70)
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,85 [2,20; 3,68]	–	3,20 (1,91; 5,33)	–	2,77 (2,07; 3,72)

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I			
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich			
	Vorher-Nachher-Vergleich	Vorher-Nachher-Vergleich	Vorher-Nachher-Vergleich
Blutungsraten MWD (SD)	-3,07 (11,05)	-6,89 (21,67)	-2,32 (7,39)
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,54 [0,34; 0,69]	0,73 [0,30; 0,89]	0,48 [0,26; 0,63]
p-Wert	p < 0,001	p = 0,007	p < 0,001
Hedges' g [95 % KI]	-0,4 [-0,6; -0,1]	-0,5 [-1,1; 0,1]	-0,4 [-0,7; -0,1]

¹⁾ Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation
²⁾ Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.
 MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage

Die Blutungsrate der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt wurde, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,54 (95 % KI [0,34; 0,69]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,07. Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen (dargestellt in Anhang 4-G) liegt dabei in vergleichbarer Größenordnung.

Der Unterschied der Blutungsraten bei Studieneintritt und während der Studie fällt in der Extensionsphase I deutlicher aus als in der Hauptphase. Die durchschnittliche ABR lag in der Extensionsphase I bei 2,93 Blutungen pro Jahr und in der Hauptphase bei 3,23 Blutungen pro Jahr.

Insgesamt ist das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs, wie in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, statistisch signifikant und die MWD in einer Größenordnung, in der das Ergebnis als klinisch-relevant eingestuft wird.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, getrennt nach Altersgruppen, die in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt wurden. Gezeigt wird die MWD und die Reduktion der Blutungsrate in der Extensionsphase I im Vergleich zur ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-54: ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD Population						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%)¹	N = 76 (43,4)		N = 13 (7,4)		N = 63 (36,0)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	4,17 (5,94)	2,49 (4,22)	4,08 (7,96)	2,23 (1,96)	4,19 (5,51)	2,54 (4,55)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 30,00)	1,13 (0,00; 23,41)	2,00 (0,00; 30,00)	1,97 (0,00; 6,61)	2,00 (0,00; 30,00)	1,01 (0,00; 23,41)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,47 [1,73; 3,55]	–	2,47 [1,56; 3,91]	–	2,48 [1,62; 3,79]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,45 [1,75; 3,41]	–	2,32 [1,42; 3,81]	–	2,49 [1,68; 3,69]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-1,68 (5,90)		-1,84 (8,69)		-1,65 (5,25)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,41 [0,11; 0,61]		0,39 [-1,05; 0,82]		0,41 [0,10; 0,61]	
p-Wert	p = 0,012		p = 0,420		p = 0,015	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,7; 0,0]		–		-0,3 [-0,7; 0,0]	

¹) Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation

²) Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage

Die Blutungsrate war in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn zum Ende der Extensionsphase I um den Faktor 0,41 (95 % KI [0,11; 0,61]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -1,68 Blutungen pro Jahr und ist statistisch signifikant. Der Unterschied der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Vorher-Nachher-Vergleich fällt in der Extensionsphase I, ähnlich wie bei der Gesamtpopulation, etwas deutlicher aus als in der Hauptphase. Die durchschnittliche ABR lag in der Extensionsphase I bei 2,49 Blutungen pro Jahr und in der Hauptphase bei 2,81 Blutungen pro Jahr. Die in der Extensionsphase I reduzierte Blutungsrate ist statistisch signifikant. Auch liegt die MWD in einer klinisch-relevanten Größenordnung, da das Verhindern einer Blutungsepisode für den Patienten bereits von klinischer Bedeutung ist.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR für die Patienten der Gesamtpopulation, getrennt nach Altersgruppen, die in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) oder 75 I.E./kg (Q7D) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt wurden. Gezeigt werden die MWD und die Reduktion der Blutungsrate während der Studie im Vergleich zur ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-55: ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase II						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%)^{1,2}	N = 135 (77,1)		N = 22 (11,8)		N = 113 (60,6)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	2,67 (5,01)	10,23 (22,11)	3,11 (5,14)	5,17 (6,61)	2,59 (5,01)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	0,86 (0,00; 25,19)	2,50 (0,00; 100,00)	1,50 (0,00; 23,97)	2,00 (0,00; 30,00)	0,80 (0,00; 25,19)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,21 [1,66; 2,94]	–	2,22 [1,23; 3,99]	–	2,21 [1,60; 3,05]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,55 [1,96; 3,32]	–	2,90 [1,69; 4,99]	–	2,48 [1,84; 3,34]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsrate MWD (SD)	-3,32 (11,01)		-7,12 (21,58)		-2,58 (7,38)	
Reduktion (%) [95 % KI] ³	0,63 [0,46; 0,75]		0,78 [0,43; 0,92]		0,57 [0,39; 0,70]	
p-Wert	p < 0,001		p = 0,002		p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,4 [-0,7; -0,2]		-0,5 [-1,1; 0,1]		-0,4 [-0,7; -0,2]	

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase II						
Prophylaxe mit 75 I.E./kg, Q7D						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten ²	N = 50 (28,6)		N = 11 (5,9)		N = 39 (21,0)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	4,58 (7,50)	3,85 (5,33)	7,91 (12,79)	6,68 (6,91)	3,64 (5,03)	3,04 (4,59)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 36,00)	1,67 (0,00; 24,07)	2,00 (0,00; 36,00)	6,52 (0,00; 22,52)	2,00 (0,00; 24,00)	1,43 (0,00; 24,07)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	3,78 [2,55; 5,61]	–	6,68 [3,63; 12,29]	–	3,03 [1,86; 4,93]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	3,83 [2,56; 5,74]	–	6,68 [2,72; 16,43]	–	3,04 [1,97; 4,70]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-0,73 (8,88)		-1,23 (13,80)		-0,60 (7,18)	
Reduktion (%) [95 % KI] ³	0,17 [-0,49; 0,54]		0,16 [-1,33; 0,69]		0,17 [-0,66; 0,58]	
p-Wert	p = 0,525		p = 0,745		p = 0,600	
Hedges' g [95 % KI]	–		–		–	

¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. Diese Patienten werden gemäß der Full-Analysis-Set-Analyse bei der Auswertung in beiden Armen berücksichtigt.

²⁾ Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation

³⁾ Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.

MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage

Die Blutungsrate der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol (50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,63 (95 % KI [0,46; 0,75]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,32. Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen (dargestellt in Anhang 4-G) liegt dabei in der gleichen Größenordnung. Der Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich fällt in der Extensionsphase II noch etwas deutlicher aus als in der Hauptphase und der Extensionsphase I. Insgesamt ist das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs statistisch signifikant und die MWD liegt in der Größenordnung, dass das Ergebnis als klinisch-relevant eingestuft werden kann.

Die Blutungsrate der Patienten im Q7D-Arm war um den Faktor 0,17 (95 % KI [-0,49; 0,54]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -0,73. Dieser Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich des Q7D-Arms ist nicht statistisch signifikant.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, getrennt nach Altersgruppen, die in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt wurden. Gezeigt wird die MWD und die Reduktion der Blutungsrate in der Extensionsphase II im Vergleich zur ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-56: ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

ABR: Pathfinder™2 Extensionsphase II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Patienten (%)^{1,2}	N = 76 (43,4)		N = 13 (7,4)		N = 63 (36,0)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	4,17 (5,94)	2,29 (4,19)	4,08 (7,96)	1,92 (2,04)	4,19 (5,51)	2,37 (4,51)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 30,00)	0,87 (0,00; 23,41)	2,00 (0,00; 30,00)	1,35 (0,00; 6,45)	2,00 (0,00; 30,00)	0,85 (0,00; 23,41)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	1,94 [1,35; 2,78]	–	2,17 [1,28; 3,67]	–	1,89 [1,23; 2,91]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,22 [1,58; 3,11]	–	1,98 [1,10; 3,57]	–	2,28 [1,54; 3,38]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-1,88 (5,77)		-2,15 (8,61)		-1,82 (5,09)	
Reduktion (%) [95 % KI] ³	0,53 [0,31; 0,69]		0,47 [-0,95; 0,86]		0,55 [0,33; 0,70]	
p-Wert	p < 0,001		p = 0,340		p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,4 [-0,7; 0,0]		–		-0,4 [-0,7; 0,0]	

ABR: Pathfinder™2 Extensionsphase II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population						
Prophylaxe mit 75 I.E./kg, Q7D						
Patienten (%)^{1,2}	N = 29 (16,6)		N = 8 (4,6)		N = 21 (12,0)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	3,24 (5,82)	5,22 (6,47)	4,88 (10,25)	8,30 (7,31)	2,62 (3,04)	4,04 (5,88)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 30,00)	2,84 (0,00; 24,07)	1,50 (0,00; 30,00)	8,50 (0,00; 22,52)	2,00 (0,00; 12,00)	1,79 (0,00; 24,07)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	5,24 [3,34; 8,22]	–	8,20 [4,56; 14,77]	–	4,09 [2,16; 7,72]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	5,22 [2,99; 9,10]	–	8,30 [3,27; 21,03]	–	4,05 [2,09; 7,82]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	1,98 (8,28)		3,43 (11,12)		1,43 (7,18)	
Reduktion (%) [95 % KI] ³	-0,62 [-2,41; 0,23]		-0,68 [-5,33; 0,55]		-0,56 [-2,78; 0,36]	
p-Wert	p = 0,208		p = 0,442		p = 0,324	
Hedges' g [95 % KI]	–		–		–	
¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. ²⁾ Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation ³⁾ Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie. MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage						

Die Blutungsrate der zulassungskonform-behandelten OECD-Population war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol (50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,53 (95 % KI [0,31; 0,69]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -1,88. Der Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich fällt wie bei der Gesamtpopulation in der Extensionsphase II noch etwas deutlicher aus als in der Hauptphase und der Extensionsphase I. Insgesamt ist das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs statistisch signifikant. Die Höhe der MWD wird als klinisch-relevant eingestuft.

Die Blutungsrate der Patienten im Q7D-Arm war bei Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vorphase erhöht, und zwar im klinisch-relevanten Bereich. Das Ergebnis ist aber statistisch nicht signifikant, aufgrund der geringen Stichprobengröße.

4.3.2.3.3.1.2.3 ABR der Injektionsintervalle Q4D und Q7D in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 (IV)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Blutungsraten der Q7D/Q4D-randomisierten Patientengruppe der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 jeweils separat für die Ergebnisse der beobachteten Blutungsraten und imputierten Blutungsraten dargestellt.

Tabelle 4-57: ABR der randomisierten Patientengruppe in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, Q4D vs. Q7D

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I, randomisierte Population		
Prophylaxe, Q4D oder 2 × wöchentlich Q7D		
Gruppe	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 8 (47,1)	n = 16 (42,1)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen		
Anzahl der Blutungen	n ⁱ = 14	n ⁱ = 63
MW (SD)	1,77 (2,42)	3,59 (6,62)
Poisson Schätzer [95 % KI]	1,77 [0,59; 5,32]	3,57 [2,13; 6,00]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	1,77 [0,69; 4,56]	3,59 [2,01; 6,42]
Median (min; max)	0,00 (0,00; 8,49)	0,00 (0,00; 26,09)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen		
Anzahl der Blutungen	n ^b = 13	n ^b = 25
MW (SD)	1,68 (2,34)	3,37 (6,19)
Poisson Schätzer [95 % KI]	1,66 [0,69; 4,04]	1,65 [0,87; 3,13]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	1,67 [0,67; 3,69]	2,12 [1,16; 3,87]
Median (min; max)	0,00 (0,00; 8,49)	0,00 (0,00; 26,09)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage		

Insgesamt traten bei 47,1 % der Patienten im Q4D-Arm Blutungen auf. Der Median der ABR mit imputierten Blutungsereignissen im Q4D-Arm lag bei 0,00, der MW bei 1,77. Der Median der ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 1,68.

Im Q7D-Arm traten bei 42,1 % der Patienten Blutungen auf. Der Median der ABR mit imputierten Blutungsereignissen im Q7D-Arm lag bei 0,00, der MW bei 3,59. Der Median der ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 3,37. Aufgrund dieser vorliegenden Ergebnisse kann von einer Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol auch während des Q7D-Prophylaxeregime für ausgewählte Patienten, beispielsweise für solche mit einem niedrigen Blutungsrisiko, ausgegangen werden [42].

4.3.2.3.3.1.3 Hämostatisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des hämostatischen Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder TM 2	<p>Hämostatisches Ansprechen</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Das hämostatische Ansprechen wurde für alle behandlungsbedürftigen Blutungen während der gesamten Studiendauer erhoben und dokumentiert.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Das hämostatische Ansprechen des Patienten auf die Behandlung eines Blutungsereignisses mit Turoctocog alfa pegol wurde über eine 4-Punkte-Skala erfasst. Es wurde wie die anderen Blutungsparameter (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) ebenfalls im elektronischen Patiententagebuch bzw. im eCRF erfasst. Dabei sind folgende Ergebnisse möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgezeichnetes Ansprechen: Sofortiges Nachlassen der Schmerzen und/oder eindeutige Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion. • Gutes Ansprechen: Spürbares Nachlassen der Schmerzen und/oder Verbesserung der objektiven Anzeichen der Blutung innerhalb von acht Stunden nach einer einmaligen Injektion. • Mäßiges Ansprechen: Vermuteter oder geringfügiger positiver Effekt innerhalb von acht Stunden nach der ersten Injektion. Weitere Injektionen sind jedoch nötig. • Schlechtes Ansprechen: Keine Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome. <p>Das hämostatische Ansprechen wird in der Regel vom Patienten selbst oder der betreuenden Person beurteilt und dokumentiert. Bei schweren Blutungsereignissen oder bei Blutungsereignissen, bei denen der Prüfarzt, unabhängig vom Schweregrad, hinzugezogen wird, wird das Ansprechen vom Prüfarzt beurteilt und im eCRF dokumentiert.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Bewertungen „ausgezeichnet“ und „gut“ wurden als „Erfolg“ und „mäßig“ und „schlecht“ als „Misserfolg“ der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol interpretiert. Dargestellt wird die Erfolgsrate. Diese ist der prozentuale Anteil der „Erfolge“ an allen Bewertungen. Eine Bewertung ohne Angabe wird als schlechtes Ansprechen gewertet. Die klinische Wirksamkeit bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol wird als adäquat erachtet, wenn die untere Grenze des 95 % KI der Erfolgsrate über 65 % liegt</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämostatisches Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder TM 2	– ¹	nein	– ²	ja	ja	hoch
¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll. ²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i> . Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei PathfinderTM2 um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt.

Das hämostatische Ansprechen wird auf der 4-Punkte-Skala durch den Patienten selbst oder durch die betreuende Person bewertet. Aufgrund dieser Operationalisierung (siehe Tabelle 4-58) kann ein hoher Grad an Verzerrung dieses Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit der Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

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.

Hämostatisches Ansprechen in der Studie PathfinderTM2, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts hämostatisches Ansprechen für die Patienten, die in der Studie PathfinderTM2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich, bzw. mit 75 I.E./kg, Q7D behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Altersgruppen dargestellt und zeigen jeweils die deskriptiven Ergebnisse der Bewertungen auf der 4-Punkte-Skala sowie die Erfolgsrate als prozentualer Anteil der „Erfolge“ (ausgezeichnetes und gutes Ansprechen) an allen Bewertungen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

Die Darstellung erfolgt für die Gesamtpopulation getrennt nach Hauptphase und Extensionsphase I und II. Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt und können daher in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen worden sein.

Tabelle 4-60: Hämostatisches Ansprechen (PathfinderTM2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Hämostatisches Ansprechen			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Hauptphase, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich			
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 105	n = 19	n = 86
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 436	n* = 67	n* = 369
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)			
ausgezeichnet	192	32	160
gut	174	24	150
mäßig	62	8	54
schlecht	4	0	4
keine Angabe	4	3	1
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	83,7 [79,0; 87,5]	83,6 [73,2; 90,5]	83,8 [78,5; 88,0]

Hämostatisches Ansprechen						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Extensionsphase I, Prophylaxe						
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten²	N = 175	N = 38	N = 25	N = 6	N = 150	N = 32
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 116	n = 16	n = 19	n = 5	n = 97	n = 11
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 716	n* = 25	n* = 103	n* = 9	n* = 613	n* = 16
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)						
ausgezeichnet	330	9	43	5	287	4
gut	270	11	34	2	236	9
mäßig	98	3	19	1	79	2
schlecht	4	0	0	0	4	0
keine Angabe	14	2	7	1	7	1
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	82,7 [78,1; 86,4]	80,8 [60,3; 92,1]	77,1 [61,3; 87,7]	77,3 [40,9; 94,3]	84,1 [79,6; 87,7]	87,0 [62,1; 96,4]
Extensionsphase II, Prophylaxe						
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten²	N = 177	N = 61	N = 25	N = 12	N = 152	N = 49
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 123	n = 49	n = 20	n = 9	n = 103	n = 40
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 1.196	n* = 157	n* = 147	n* = 21	n* = 1.049	n* = 136
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)						
ausgezeichnet	550	71	57	11	493	60
gut	481	57	55	6	426	51
mäßig	142	24	27	3	115	21
schlecht	6	1	0	0	6	1
keine Angabe	17	4	8	1	9	3
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	83,9 [79,9; 87,2]	81,6 [73,7; 87,6]	76,8 [61,9; 87,1]	82,2 [62,9; 92,7]	85,2 [81,3; 88,4]	81,8 [72,9; 88,3]
¹) Enthält nur Blutungen, die mit Turoctocog alfa pegol behandelt wurden ²) Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. ³) Als „Erfolg“ wird ausgezeichnetes und gutes Ansprechen gewertet. Die Erfolgsrate ist der prozentuale Anteil der „Erfolge“ an allen Bewertungen. „Keine Angabe“ wird dabei als schlechtes Ansprechen gewertet. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis; n*: Anzahl Ereignisse insgesamt						

Insgesamt traten in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 bei 60,0 % der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, insgesamt 436 Blutungen auf.

In der Gesamtpopulation beträgt die Erfolgsrate des hämostatischen Ansprechens mit Turoctocog alfa pegol 83,7 % (95 % KI [79,0; 87,5]). Da die Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten als ausreichend klinisch wirksam erachtet wird, wenn die untere Grenze des 95 % KI der Erfolgsrate über 65 % liegt, kann auch eine adäquate Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol angenommen werden. Dies gilt sowohl für die jugendliche als auch für die erwachsene Population.

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} traten bei 66,3 % der Patienten, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D behandelt worden sind, 716 Blutungen auf; bei 42,1 % der Patienten, die prophylaktisch mit 75 I.E./kg, Q7D behandelt worden sind, traten 25 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol lag für den Q4D-Arm und für den Q7D-Arm in der gleichen Größenordnung.

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder^{TM2} (Haupt- und Extensionsphase I und II) traten bei 69,5 % der Patienten des Q4D-Arms 1169 Blutungen; bei Patienten des Q7D-Arms traten bei 80,3 % 157 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol lagen auch für die gesamte Studiendauer zusammengefasst mit 83,9 % (95 % KI [79,9; 87,2]) im Q4D-Arm und mit 81,6 % (95 % KI [73,7; 87,6]) im Q7D-Arm in der gleichen Größenordnung und zeigten damit eine adäquate klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol.

Die Ergebnisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population zeigt Erfolgsraten in der ähnlichen Größenordnung wie die Erfolgsrate der Gesamtpopulation. Da zu dem hämostatischen Ansprechen keine vergleichenden Daten vorliegen, werden die Ergebnisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Anhang 4-G dargestellt. Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des hämostatischen Ansprechens der Gesamtpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da die Ergebnisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population vergleichbar sind.

Hämostatisches Ansprechen in der Studie Pathfinder^{TM2}, randomisierte Patientenpopulation (Q4D vs. Q7D)

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts hämostatisches Ansprechen für die randomisierten Patienten, die während der Extensionsphase I in die Therapiearme Q4D und Q7D randomisiert worden sind. Die Ergebnisse zeigen jeweils die deskriptiven Ergebnisse der Bewertungen auf der 4-Punkte-Skala sowie die Erfolgsrate als prozentualer Anteil der „Erfolge“ (ausgezeichnetes und gutes Ansprechen) an allen Bewertungen.

Tabelle 4-61: Hämostatisches Ansprechen während der Behandlung im Q7D und Q4D-Regime (Pathfinder™2) – randomisierte Patientenpopulation (Q7D vs. Q4D)

Hämostatisches Ansprechen		
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 8	n = 16
# Blutungen ¹	n* = 13	n* = 25
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)		
ausgezeichnet	8	9
gut	5	11
mäßig	0	3
schlecht	0	0
keine Angabe	0	2
%-Erfolgsrate [95 % KI] ²	100	80,8 [60,3; 92,1]
¹) Enthält nur Blutungen, die mit Turoctocog alfa pegol behandelt wurden ²) Als „Erfolg“ wird ausgezeichnetes und gutes Ansprechen gewertet. Die Erfolgsrate ist der prozentuale Anteil der „Erfolge“ an allen Bewertungen. „Keine Angabe“ wird dabei als schlechtes Ansprechen gewertet. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis; n*: Anzahl Ereignisse insgesamt		

Insgesamt traten bei 47,1 % der Patienten im Q4D-Arm 13 Blutungen auf; im Q7D-Arm traten bei 42,1 % der Patienten 25 Blutungen. Die Erfolgsrate der Patienten im Q4D-Arm lag bei 100,0 %, im Q7D-Arm lag sie bei 80,8 % (95 % KI [60,3; 92,1]). Für den Q7D-Arm liegt die untere Grenze des 95 % KI der Erfolgsrate nicht über 65 %. Dieses breite 95 % KI der randomisierten Population im Q7D-Arm ist höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Bei größeren Patientenzahlen im Q7D-Arm (wie beispielsweise in der Extensionsphase II) zeigte sich eine ausreichende klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol, da das untere 95 % KI der Erfolgsrate über 65 % lag.

Da die Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten als ausreichend klinisch wirksam erachtet wird, kann auch eine adäquate Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol angenommen werden.

Trotz geringer Unterschiede bei der Erfolgsrate wird davon ausgegangen, dass Turoctocog alfa pegol in beiden Injektionsintervallen ausreichend wirksam ist, um Blutungen effektiv zu behandeln.

4.3.2.3.3.1.4 Wirksamkeit während einer Operation – 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 4-62: Operationalisierung der Wirksamkeit während Operationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder™3	<p data-bbox="395 533 1391 622">Der Endpunkt „Wirksamkeit während Operationen“ wird über das hämostatische Ansprechen während und nach der Operation, die erforderlichen Bluttransfusionen und den Blutverlust dargestellt.</p> <p data-bbox="395 658 1107 692">Hämostatisches Ansprechen während und nach der Operation</p> <p data-bbox="395 696 624 730"><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p data-bbox="395 734 1391 920">Das hämostatische Ansprechen wird während und nach der Operation erhoben, soweit Blutungen auftreten und eine Behandlung mit Turoctocog alfa pegol erforderlich machen. Das hämostatische Ansprechen während der Operation wird direkt nach Beendigung der OP zum Zeitpunkt „letzter Stich“ (V2) erhoben. Sollten weitere Blutungen auftreten, wird das Ansprechen auch post-operativ zum Zeitpunkt V3 von Tag 1–6 und Zeitpunkt V4 von Tag 7–14 nach der Operation erhoben.</p> <p data-bbox="395 952 504 985"><u>Definition</u></p> <p data-bbox="395 990 1391 1111">Die klinische Bewertung des hämostatischen Ansprechens während und nach der Operation wird vom Chirurgen, Anästhesisten oder Prüfarzt auf einer 4-Punkte-Skala bewertet. Die Bewertung basiert auf den medizinischen Erfahrungen des Behandlers und ist wie folgt definiert:</p> <ul data-bbox="443 1120 1391 1458" style="list-style-type: none"> • Ausgezeichnetes Ansprechen: Das Ansprechen ist wie bei dieser Art von Operation vorhergesagt oder besser. • Gutes Ansprechen: Das Ansprechen ist wie bei dieser Art von Operation erwartet. • Mäßiges Ansprechen: Das Ansprechen ist nicht optimal für diese Art der Operation, aber die Blutstillung konnte dennoch ohne Veränderung des Behandlungsschemas erreicht werden. • Schlechtes Ansprechen: Aufgrund unzureichendem hämostatischen Ansprechen treten Blutungen auch bei ausreichender Dosierung auf. Eine Änderung des Behandlungsregimes ist erforderlich. <p data-bbox="395 1489 483 1523"><u>Analyse</u></p> <p data-bbox="395 1527 1391 1682">Die Ergebnisse des hämostatischen Ansprechens während und nach Operationen werden deskriptiv dargestellt. Zusätzlich zu den Bewertungen auf der 4-Punkte-Skala wird der Anteil an „Erfolgen“ und „Misserfolgen“ dargestellt. Als „Erfolg“ wird ein „ausgezeichnetes“ oder „gutes“ Ansprechen gewertet; als „Misserfolg“ wird ein „mäßiges“ oder „schlechtes“ Ansprechen gewertet.</p> <p data-bbox="395 1713 600 1747">Bluttransfusionen</p> <p data-bbox="395 1751 624 1785"><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p data-bbox="395 1789 1391 1944">Angaben zu den Bluttransfusionen wurden während der Operation erhoben. Darüber hinaus können Blutprodukte jederzeit verabreicht werden, wenn es klinisch gerechtfertigt war. Sollten weitere Blutungen auftreten und dadurch weitere Gaben von Bluttransfusionen erforderlich sein, werden die Angaben zu den Bluttransfusionen auch post-operativ zum Zeitpunkt V3 von Tag 1–6 und Zeitpunkt V4 von Tag 7–14 nach der Operation erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Definition</u></p> <p>Für Bluttransfusionen werden folgende Angaben erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art des Blutproduktes (z. B. Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrat) • Hämoglobin-Spiegel vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat und Thrombozytenzahl vor der Transfusion mit Thrombozytenkonzentrat • Menge der Bluttransfusion • Zeitpunkt der Bluttransfusionen <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Anzahl der Operationen mit Bluttransfusionen sowie die Menge des transfundierten Blutproduktes werden deskriptiv dargestellt.</p> <p>Blutverlust</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Angaben zum Blutverlust wurden während der Operation erhoben.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der Blutverlust beinhaltet sowohl den zu erwartenden Blutverlust, der vor der Operation vom Prüfarzt eingeschätzt worden ist, als auch den bestimmten Blutverlust während der Operation.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Der zu erwartende Blutverlust und der bestimmte Blutverlust während der Operation werden deskriptiv dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Wirksamkeit während einer Operation in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder ^{TM2}	– ¹	nein	– ²	ja	ja	hoch
¹⁾ Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll. ²⁾ Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i> . Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Pathfinder^{TM3} handelt es sich um eine einarmige, multinationale, multizentrische, offene Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol während operativer Eingriffe untersucht wurde. Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist daher nicht angezeigt.

In dieser Studie wurden 34 Patienten der Studie Pathfinder^{TM2} behandelt, die ≥ 5 Dosen Turoctocog alfa pegol erhalten hatten und eine schwere Operation benötigten. Nach Abschluss der Operation und der Teilnahme an der Studie Pathfinder^{TM3} kehrten die Patienten in die Studie Pathfinder^{TM2} zurück und wurden gemäß ihrem vorherigen Behandlungsarm weiterbehandelt.

Als schwere Operationen gelten solche, bei denen eine mehrtägige Faktor VIII-Substitutionstherapie erforderlich ist und bei denen eine Körperhöhle oder Faszienebene geöffnet, eine mesenchymale Barriere überschritten, ein Organ entfernt oder die normale Anatomie operativ verändert werden. Durch dieses breite Einschlusskriterium bzgl. der Operationsart ergibt sich ein breites und möglicherweise heterogenes Spektrum an verschiedenen Operationen, die in der Studie Pathfinder^{TM3} durchgeführt worden sind. Die verschiedenen Operationen sind möglicherweise auch mit unterschiedlichen Blutungsrisiken assoziiert und haben daher potenziell individuell unterschiedliche Anforderungen an die Therapie mit Turoctocog alfa pegol. Dies könnte die Interpretation der deskriptiven Beschreibung des Endpunktes „Wirksamkeit während einer Operation“ erschweren und daher auch das Verzerrungspotential erhöhen.

Ein weiterer Verzerrungsaspekt besteht darin, dass die Erhebung des hämostatischen Ansprechens entweder durch den Chirurgen, den Anästhesisten oder den Prüfarzt erhoben worden ist. Dabei basiert die Bewertung des hämostatischen Ansprechens auf den medizinischen Erfahrungen des jeweiligen Behandlers und kann daher individuell, je nach Erfahrung des Arztes, unterschiedlich ausfallen. Die Ergebnisse der Bluttransfusionen und des Blutverlustes unterliegen potentiell auch Verzerrungsaspekten, da diese Parameter der subjektiven Einschätzungen der unterschiedlichen Prüfarzte unterliegen.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

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.

Wirksamkeit während Operationen in der Studie Pathfinder^{TM3}, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts „Wirksamkeit während einer Operation“ für die Patienten, die sich in der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol befanden und sich in der Studie Pathfinder^{TM3} einer Operation unterzogen haben, dargestellt. Die individuellen Dosierungen mit Turoctocog alfa pegol während der Operationen folgten der WFH-Richtlinie [65]. Diese WFH-Richtlinie sieht prä-operativ eine Dosierung von 80–100 I.E./dL vor, für 1–3 Tage nach der Operation 60–80 I.E./dL, für 4–6 Tage nach der Operation 40–60 I.E./dL und für 7–14 Tage nach der Operation 30–50 I.E./dL.

Im Folgenden werden die Operationen der Gesamtpopulation beschrieben und die Ergebnisse des hämostatischen Ansprechens während der Operation, die Bluttransfusionen und der Blutverlust dargestellt. Für das Ansprechen und die Bluttransfusionen erfolgt die Darstellung jeweils getrennt nach Erhebungszeitraum. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während Operationen in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-64: Wirksamkeit während Operationen (Pathfinder^{TM3}) – Gesamtpopulation

Wirksamkeit während Operationen	
Patienten	N = 34
Anzahl der Patienten, die sich einer Operation unterziehen	33
Anzahl der Operationen	45
Anzahl der Operationen, bei denen Bluttransfusionen gegeben worden sind	5
Ursache der Operation; n (%)	
Elektiver Eingriff	42 (93,3)
Notfalloperation	3 (6,7)

Wirksamkeit während Operationen			
Operationsort; n (%)			
Abdomen			1 (2,2)
Abdominal			1 (2,2)
Daumen, bilateral			1 (2,2)
Beide Fußgelenke			1 (2,2)
Brust			1 (2,2)
Linkes und rechtes Knie			1 (2,2)
Linkes Fußgelenk			7 (15,6)
Linker Ellenbogen			3 (6,7)
Linke Hüfte			1 (2,2)
Linkes Knie			5 (11,1)
Linke Schulter			1 (2,2)
Penis			1 (2,2)
Rechtes Fußgelenk			4 (8,9)
Rechter Ellenbogen			1 (2,2)
Rechter Oberschenkelhalsknochen			1 (2,2)
Rechte Hüfte			2 (4,4)
Rechtes Knie			11 (24,4)
Rechtes Bein			1 (2,2)
rechtes Sprungbein			1 (2,2)
Hämostatisches Ansprechen während Operationen bewertet auf der 4-Punkte-Skala			
Zeitraum	Während der OP	Am Tag 1–6 nach der OP	Am Tag 7–14 nach der OP
Anzahl der Operationen mit Wert	45	2	2
ausgezeichnet	22	0	1
gut	21	1	1
mäßig	2	0	0
schlecht	0	0	0
keine Angabe	0	1	0
Erfolg (%) ¹	43 (95,6 %)	1 (50,0 %)	2 (100,0 %)
Misserfolg (%) ²	2 (4,4 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)

Wirksamkeit während Operationen			
Bluttransfusionen			
Zeitraum	Am Tag der OP	Am Tag 1–6 nach der OP	–
Anzahl der Operationen mit Bluttransfusionen	2	5	–
Anzahl der Bluttransfusionen	2	9	–
Menge pro OP (mL), MW (SD)	900,0 (141,4)	928,3 (754,9)	–
Menge pro Transfusion (mL), MW (SD)	900,0 (141,4)	530,4 (336,4)	–
Blutverlust	erwarteter Blutverlust		ermittelter Blutverlust während der OP
Anzahl der Operationen mit Wert	38		41
Blutverlust (mL), MW (SD)	293,0 (388,6)		339,4 (778,5)
¹⁾ Fehlende Werte werden als Misserfolg gewertet ²⁾ Ausgezeichnet und gutes Ansprechen wird als „Erfolg“ gewertet. Mäßiges und schlechtes Ansprechen sowie fehlende Angaben werden als „Misserfolg“ gewertet. SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; OP: Operation			

Insgesamt wurden 45 Operationen bei 33 Patienten durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die Operation abgesagt oder verschoben nachdem er bereits in die Studie aufgenommen worden war. Von den 45 Operationen waren 42 (93,3 %) elektive Eingriffe und 3 Operationen (6,7 %) wurden als Notfall durchgeführt. Mit 41 Operationen (91,1 %) wurden überwiegend orthopädische Operationen in der Studie PathfinderTM3 durchgeführt.

Die hämostatische Wirkung von Turoctocog alfa pegol wurde bei 22 Operationen (48,9 %) mit „ausgezeichnet“ und bei 21 Operationen (46,7 %) mit „gut“ bewertet. Dies entspricht einer Erfolgsquote von 95,6 %. Bei lediglich 2 Operationen (4,4 %) wurde das Ansprechen als „mäßig“ eingestuft. Das Ansprechen wurde bei einer Hüftgelenkersatz-Operation und einer Arthroskopie als „mäßig“ bewertet. Keine Operation wurde mit „schlecht“ bewertet.

Am Tag der Operation wurden 2 Bluttransfusionen in 2 Operationen durchgeführt. Das transfundierte Volumen lag zwischen 800 und 1000 mL. Eine der Transfusionen kam bei der Hüftgelenkersatz-Operation zum Einsatz, bei der die hämostatische Wirkung als „mäßig“ eingestuft worden war. Post-operativ zwischen Tag 1–6 wurden für 5 Operationen 9 Blutprodukttransfusionen durchgeführt. Insgesamt wurde bei 10 von 11 Operation (90,9 %) Erythrozytenkonzentrat transfundiert.

Der zu erwartende Blutverlust, der vom Prüfarzt vor der Operation geschätzt worden war, unterscheidet sich nicht wesentlich von dem durchschnittlich bestimmten Blutverlust während der Operation.

In der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wurden 19 Operationen bei 15 Patienten durchgeführt. Diese Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Das hämostatische Ansprechen von Turoctocog alfa pegol wurde während allen Operationen als Erfolg gewertet. In diesem Zeitraum wurde für 1 Operation 1 Blutprodukttransfusion (100,0 %) mit Erythrozytenkonzentrat durchgeführt und der zu erwartende Blutverlust unterschied sich nicht wesentlich von dem durchschnittlich bestimmten Blutverlust. Die sehr gute Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol auf Grund der erfolgreichen Hämostase ist somit auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder TM 2	<p>EQ-5D-VAS</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die EQ-5D-VAS wurde in der Screening-Phase (V1), zum Ende der Hauptphase (V13), zum Ende der Extensionsphase I (V17) und zum Ende der Studie (EOT) erhoben.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse zu V1, V13 und V17 dargestellt. Da die Rücklaufquoten für den Zeitpunkt EOT zu gering waren (9 von 173 Patienten), wird auf die Darstellung und weitere Berechnungen zu diesem Zeitpunkt verzichtet.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala, die den allgemeinen Gesundheitszustand erfasst. Der Gesundheitszustand wird auf der Skala einem Wert zwischen 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) zugeordnet.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand auf der Skala der EQ-5D-VAS werden zu den Zeitpunkten V1, V13 und V17 deskriptiv dargestellt. Außerdem wurde in einer <i>post hoc</i> Analyse die Veränderung des Gesundheitszustandes von V1 zu V13 und von V1 zu V17 untersucht. Die Ergebnisse der Veränderung des Gesundheitszustandes werden als prozentueller Unterschied und als MWD angegeben. Eine Erhöhung des Scores bedeutet eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes</p>

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder TM 2	– ¹	nein	– ²	ja	ja	hoch
<p>¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll.</p> <p>²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i>. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei Pathfinder^{TM2} um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden in der Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist nicht angezeigt.

Die visuelle Analogskala EQ-5D-VAS ist ein standardisiertes, valides Instrument zur Beurteilung des nicht krankheitsspezifischen, allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten und Bestandteil des Fragebogens EQ-5D. Die Skala wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Der G-BA hat den EQ-5D-VAS bereits als validen Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes in der Indikation Hämophilie A eingestuft [15].

Generell besteht für patientenberichtete Instrumente die Möglichkeit eines erhöhten Verzerrungspotentials aufgrund geringer Rücklaufquoten. In der Studie Pathfinder^{TM2} lag die Rücklaufquote zum Zeitpunkt V13 mit 154 von 173 Patienten bei 89,0 % und zum Zeitpunkt V17 mit 117 von 173 Patienten bei 67,6 %. Die Rücklaufquote zu V17 ist nicht ausreichend, um von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgehen zu können.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

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.

EQ-5D-VAS in der Studie Pathfinder^{TM2}, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D-VAS für die Patienten, die in der Studie Pathfinder^{TM2} prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Altersgruppen dargestellt. Zusätzlich wurden *post hoc* Veränderungen der Scores berechnet. Die Darstellung dieser Vergleiche (V1 vs. V13 und V1 vs. V17) erfolgt nach Erhebungszeitpunkt getrennt.

Tabelle 4-67: EQ-5D-VAS (Pathfinder™2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

EQ-5D VAS, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich								
Altersspezifität	≥ 13 Jahre		13–16 Jahre		≥ 17 Jahre			
Patienten	N = 173		N = 16		N = 157			
Hauptphase, Vergleich V1 vs. V13								
Zeitpunkt	V1		V13		V1		V13	
Patienten mit Wert	n = 154	n = 154	n = 11	n = 11	n = 143	n = 143		
MW (SD)	76,6 (18,1)	78,6 (15,8)	85,4 (13,9)	83,5 (13,0)	75,9 (18,3)	78,3 (16,0)		
Median (min; max)	80,0 (19,0; 100,0)	80 (26,0; 100,0)	85,0 (60,0; 100,0)	83,0 (60,0; 100,0)	80,0 (19,0; 100,0)	80 (26,0; 100,0)		
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13			
Prozentualer Unterschied	6,0		-1,4		6,5			
MWD [95 % KI]	2,1 [0,3; 3,9]		-1,9 [-8,6; 4,8]		2,4 [0,6; 4,3]			
p-Wert	p = 0,021		p = 0,541		p = 0,011			
Hedges' g [95 % KI]	0,1 [-0,1; 0,3]		–		0,1 [-0,1; 0,4]			
Extensionsphase I, Vergleich V1 vs. V17								
Zeitpunkt	V1		V17		V1		V17	
Patienten mit Wert	n = 117	n = 117	n = 9	n = 9	n = 108	n = 108		
MW (SD)	77,2 (17,1)	79,1 (16,2)	82,7 (14,0)	80,2 (18,0)	76,7 (17,3)	79,0 (16,1)		
Median (min; max)	80,0 (20,0; 100,0)	80 (35,0; 100,0)	85,0 (60,0; 100,0)	80,0 (40,0; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)	80,0 (35,0; 100,0)		
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17			
Prozentualer Unterschied	6,4		-2,8		7,2			
MWD [95 % KI]	1,9 [-0,5; 4,3]		-2,4 [12,0; 6,9]		2,3 [-0,3; 4,8]			
p-Wert	p = 0,120		p = 0,564		p = 0,078			
Hedges' g [95 % KI]	–		–		–			
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“), V17: letzter Besuch der Extensionsphase I								

Für die Gesamtpopulation ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-VAS lag zum Ende der Hauptphase (V13) im Mittel bei 78,6 Punkten und war damit im Vergleich zu Studienbeginn um 2,1 Punkte (95 % KI [0,3; 3,9]) bzw. 6,0 % erhöht. Der Unterschied bei den Erwachsenen betrug 6,5 %. Für die jugendliche Altersgruppe ergibt sich eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um -1,4 %, die jedoch keine statistische Signifikanz aufweist.

Die Auswertung des Vergleichs zwischen Baseline (V1) und dem Ende der Extensionsphase (V17) ergab, im Gegensatz zum Vergleich von Baseline (V1) und Ende der Hauptphase (V13), keine signifikanten Veränderungen. Dennoch zeigen die Ergebnisse beider Datenschnitte in die gleiche Effektrichtung. In der Gesamtpopulation aller Altersgruppen ist der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten im Vergleich V1 vs. V17 um 6,4 % erhöht und in der erwachsenen Population um 7,2 %.

Insgesamt ist die Größe der statistischen Effekte zu niedrig bzw. die Patientenzahl zu gering, um klinisch-relevanten Verbesserungen des allgemeinen Gesundheitszustandes der Hämophilie A-Patienten mittels EQ-5D-VAS zu belegen. Der Gesundheitszustand der Gesamtpopulation bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist aber mindestens als gleichwertig zur Vortherapie.

EQ-5D-VAS in der Studie Pathfinder^{TM2}, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D-VAS für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die in der Studie Pathfinder^{TM2} prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Altersgruppen differenziert. Zusätzlich wurden *post hoc* Veränderungen der Scores berechnet. Die Darstellung der Vergleiche Baseline versus Ende der Hauptphase (V1 vs. V13) und Baseline vs. Ende der Extensionsphase I (V1 vs. V17) erfolgt getrennt.

Tabelle 4-68: EQ-5D-VAS (Pathfinder^{TM2}) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

EQ-5D VAS, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich												
Altersspezifität	≥ 13 Jahre		13–16 Jahre		≥ 17 Jahre							
Patienten	N = 78		N = 10		N = 68							
Hauptphase, Vergleich V1 vs. V13												
Zeitpunkt	V1		V13		V1		V13					
Patienten mit Wert	n = 69		n = 69		n = 7		n = 7		n = 62		n = 62	
MW (SD)	76,9 (19,7)		77,7 (17,3)		85,6 (12,8)		82,1 (14,1)		75,9 (20,2)		77,2 (17,6)	
Median	80,0		80		85,0		80,0		80,0		80,0	
(min; max)	(19,0; 100,0)		(30,0; 100,0)		(70, 0; 100,0)		(60,0; 100,0)		(19,0; 100,0)		(30,0; 100,0)	

EQ-5D VAS, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich												
Altersspezifität	≥ 13 Jahre		13–16 Jahre		≥ 17 Jahre							
Patienten	N = 78		N = 10		N = 68							
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13							
Prozentualer Unterschied	5,1		-3,5		6,0							
MWD [95 % KI]	0,9 [-1,9; 3,7]		-3,4 [-14; 7,4]		1,4 [-1,6; 4,3]							
p-Wert	p = 0,537		p = 0,469		p = 0,363							
Hedges' g [95 % KI]	–		–		–							
Extensionsphase I, Vergleich V1 vs. V17												
Zeitpunkt	V1		V17		V1		V17					
Patienten mit Wert	n = 53		n = 53		n = 7		n = 7		n = 47		n = 47	
MW (SD)	79,9 (17,5)		80,9 (16,3)		85,6 (12,8)		81,0 (20,6)		80,1 (15,4)		80,8 (15,5)	
Median (min; max)	80,0 (23,0; 100,0)		85 (35,0; 100,0)		85,0 (70, 0; 100,0)		92,0 (40,0; 100,0)		80,0 (40,0; 100,0)		85,0 (35,0; 100,0)	
Vergleich	V1 vs. V17				V1 vs. V17							
Prozentualer Unterschied	5,0				-6,3				6,7			
MWD [95 % KI]	1,0 [-2,7; 4,7]				-4,6 [-16, 6,4]				1,8 [-2,2; 5,8]			
p-Wert	p = 0,595				p = 0,347				p = 0,364			
Hedges' g [95 % KI]	–				–				–			
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“), V17: letzter Besuch der Extensionsphase I												

Die Analyse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population ergab keine signifikanten Effekte. Die Größe der mittleren prozentualen Veränderungen in der Gesamtpopulation und bei den Erwachsenen sind vergleichbar mit der Gesamtstichprobe. Bedingt durch die geringe Patientenzahl in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population (N = 78), Gesamtstichprobe (N = 173), konnten signifikante Verbesserungen zugunsten von Turoctocog alfa pegol in der OECD-Population nicht gezeigt werden.

EQ-5D-VAS in der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population (Q4D vs. Q7D)

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D-VAS für die randomisierte Patientengruppe, die während der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) oder mit 75 I.E./kg (Q7D) behandelt worden sind, deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-69: EQ-5D-VAS (Pathfinder™2) – randomisierte Patientenpopulation (Q4D vs. Q7D)

EQ-5D VAS, randomisierte Patienten ≥ 12 Jahre				
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D		75 I.E./kg, Q7D	
Patienten	N = 17		N = 38	
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 15	n = 15	n = 33	n = 33
MW (SD)	82,1 (8,7)	84,5 (11,5)	81,3 (13,3)	79,2 (15,6)
Median (min; max)	83,0 (70,0; 98,0)	90,0 (65,0; 100,0)	80,0 (50,0; 100,0)	80,0 (40,0; 100,0)
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“), V17: letzter Besuch der Extensionsphase I, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage				

Die Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustandes, ermittelt über den EQ-5D-VAS, der Q4D- und Q7D-Behandlungsarme zeigen einen insgesamt guten allgemeinen Gesundheitszustand der randomisierten Patientenpopulation. Die Ergebnisse des EQ-5D-VAS liegen in beiden Behandlungsarmen in der gleichen Größenordnung.

Auf die zusätzliche Darstellung der zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation der randomisierten Patienten wird verzichtet, da die Patientenzahlen dieser Population für eine geeignete Darstellung zu klein sind (Patienten im Q4D-Arm: N = 9, Patienten im Q7D-Arm: N = 17).

4.3.2.3.3.1.6 Faktor VIII-Talspiegel – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Faktor VIII-Talspiegel – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder™2	<p>Faktor VIII-Talspiegel</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Faktor VIII-Talspiegel wurden zu jedem Besuch im Studienzentrum erhoben (Hauptphase: V1–V13, Extensionsphase I: V14–V17, Extensionsphase II: V18–Ende der Studie)</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der Faktor VIII-Talspiegel ist die unmittelbar vor der nächsten Gabe von Turoctocog alfa pegol gemessene Faktor VIII-Aktivität. Beim Talspiegel handelt es sich daher um die niedrigste beobachtete Faktor VIII-Aktivität.</p> <p>Die Faktor VIII-Aktivitäten und damit auch die Talspiegel werden mit einem chromogenen Assay mit PSS als Standard bestimmt und wie die Faktor VIII-Aktivität in Prozent angegeben.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Faktor VIII-Talspiegel werden sowohl für den Zeitraum V14 (Beginn der Extensionsphase I) bis V17 (Ende der Extensionsphase I) angegeben, als auch für die Hauptphase im dem Zeitraum V1–V8. V8 ist der letzte Besuch der Patienten im Studienzentrum, an dem alle Patienten teilnehmen mussten bevor sie möglicherweise direkt zu V13 (letzter Besuch der Hauptphase) transferiert wurden. Der direkte Wechsel von V8 zu V13 war möglich, da die Patienten zum Zeitpunkt V8 bereits mindestens 50 Expositionstages erreicht hatten. Die Hauptphase der Studie lief so lange, bis alle Patienten im Prophylaxearm mindestens 50 Expositionstage erreicht hatten. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie eingeschlossen wurden, können sie unterschiedlich lange in der Studie behandelt worden sein und dadurch eine unterschiedliche Anzahl an Besuchen im Studienzentrum erreichen.</p> <p>Zur Analyse der Talspiegel wurden alle gemessenen Talspiegel von allen Patienten bei allen Besuchen in den Studienzentren (im Zeitraum V1–V8) berücksichtigt. Die Berechnung der Talspiegel basiert auf einem gemischten Modell (<i>mixed model</i>) der Log-transformierten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten mit „Alter“ als fester Effekt und „Patient“ als zufälliger Effekt. Anschließend wurde der berechnete Talspiegel auf die natürliche Skala zurück-transformiert. Ausgeschlossen wurden Messungen, die direkt nach einer Operation durchgeführt worden waren. Außerdem wurden Messungen ausgeschlossen, die weniger als 5 Tage oder mehr als 9 Tage seit der letzten Injektion bzw. weniger als 14 Tage nach Behandlung einer Blutungsepisode durchgeführt worden waren. Wenn der Faktor VIII-Talspiegel höher war als die Faktor VIII-Aktivität nach der Injektion wurde diese Messung ebenfalls ausgeschlossen. Faktor VIII-Plasmaaktivitäten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze von 0,9 % wurden auf 0,45 % gesetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetische Parameter in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder ^{TM2}	– ¹	nein	– ²	ja	ja	niedrig
¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll. ²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i> . Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei Pathfinder^{TM2} um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt.

Die Faktor VIII-Talspiegel wurden zu jedem Besuch der Patienten im Studienzentrum bestimmt. Die Analyse der Faktor VIII-Talspiegel wird sowohl bis zum Zeitpunkt V8 als auch für die gesamte Extensionsphase I dargestellt. Diese Talspiegel aus den unterschiedlichen Messzeiträumen gelten dabei als wenig verzerrt, weil jeder Patient die gleiche Anzahl an Besuchen im Studienzentrum hat und somit die gleiche Anzahl an Talspiegelmessungen in das Model miteinbringt.

Ein möglicher Verzerrungsaspekt ist, dass die Faktor VIII-Plasmaaktivitäten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze von 0,9 % auf 0,45 % gesetzt wurden. Um weitere Verzerrungen vorzubeugen, wurden Messungen, die direkt nach einer Operation durchgeführt worden sind, ausgeschlossen. Messungen, die weniger als 5 Tage oder mehr als 9 Tage seit der letzten Injektion bzw. weniger als 14 Tage nach Behandlung einer Blutungsepisode durchgeführt worden sind, wurden ausgeschlossen. Wenn der Faktor VIII-Talspiegel höher war als die Faktor VIII-Aktivität nach der Injektion wurde diese Messung ebenfalls ausgeschlossen.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

Für den Endpunkt Faktor VIII-Talspiegel kann insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

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.

Vorbemerkung zur Darstellung der Faktor VIII-Talspiegel

Hämophilie A zeichnet sich durch einen Mangel an Faktor VIII-Aktivität aus, der durch einen genetischen Defekt im Faktor VIII-Gen entsteht. Hat die Faktor VIII-Aktivität einen bestimmten Schwellenwert unterschritten, führt dies zu spontanen oder durch kleinste Traumata verursachte Blutungen [12]. Die Blutungsgefährdung von Patienten mit Hämophilie A korreliert mit der Faktor VIII-Aktivitätsminderung im Blut. Die Einstufung des Schweregrades der Hämophilie A erfolgt anhand der Höhe der Faktor VIII-Restaktivität [12]. Die Schweregrade sind wie folgt definiert:

- **Schwere Hämophilie A** mit ausgeprägter Neigung zu (Spontan-) Blutungen: Faktor VIII-Restaktivität von < 1 %,
- **mittelschwere Hämophilie A** mit weniger ausgeprägter Blutungsneigung: Faktor VIII-Restaktivität von 1–5 % und
- **milde Hämophilie A**, bei der sich die Blutungsneigung nur bei schweren Verletzungen manifestiert: Faktor VIII-Restaktivität von > 5–40 %.

Ziel der Hämophilie-Behandlung ist es daher die Faktor VIII-Aktivität dauerhaft auf höhere Level anzuheben, um das Risiko für Blutungen zu verringern [16-20].

Das Gewährleisten der dauerhaft erhöhten Faktor VIII-Level wird durch den Einsatz von halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten erleichtert. Auch Turoctocog alfa pegol verfügt als halbwertszeitverlängertes Faktor VIII-Produkt über eine geringere Clearance und wird daher, im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit, langsamer im menschlichen Körper abgebaut und gewährleistet somit eine ausreichend hohe Aktivität über einen längeren Zeitraum nach der Injektion. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Turoctocog alfa pegol wurden im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit bereits in einer Phase-I-Studie untersucht und publiziert [68]. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-72: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Turoctocog alfa pegol im Vergleich mit dem vorherigem Faktor VIII-Präparat – Studie: Tiede *et al.* 2013 [68]

PK Parameter, Vergleich von Turoctocog alfa pegol mit dem vorherigem Faktor VIII-Präparat		
Faktor VIII-Präparat	Turoctocog alfa pegol	Vorheriges Faktor VIII-Präparat
Dosierung	25–75 I.E./kg	25–75 I.E./kg
Patienten	N = 25	N = 25
Parameter: IR_{30min} ([I.E./mL]/[I.E./kg])		
Patienten mit Wert	n = 25	n = 25
MW	0,025	0,032
Behandlungsunterschied [95 % KI] ¹	0,79 [0,70; 0,89]	
p-Wert	p < 0,001	
Parameter: Plasma-Halbwertszeit (h)		
Patienten mit Wert	n = 24	n = 25
MW	18,35	11,73
Behandlungsunterschied [95 % KI] ¹	1,56 [1,42; 1,72]	
p-Wert	p < 0,001	
Parameter: CL (mL/h/kg)		
Patienten mit Wert	n = 24	n = 25
MW	1,61	2,41
Behandlungsunterschied [95 % KI] ¹	0,67 [0,55; 0,81]	
p-Wert	p < 0,001	
Parameter: V_z (mL/kg)		
Patienten mit Wert	n = 24	n = 25
MW	42,61	40,73
Behandlungsunterschied [95 % KI] ¹	1,05 [0,91; 1,21]	
p-Wert	p = 0,522	

PK Parameter, Vergleich von Turoctocog alfa pegol mit dem vorherigem Faktor VIII-Präparat						
Parameter: AUC (I.E.×h/mL)²						
Patienten mit Wert	n = 24			n = 25		
MW	30,04			20,12		
Behandlungsunterschied [95 % KI] ¹	1,49 [1,23; 1,81]					
p-Wert	p < 0,001					
Parameter: Zeit von der Injektion bis zur Faktor VIII-Plasmaaktivität von 1 %.						
Faktor VIII-Präparat	Turoctocog alfa pegol			Vorheriges Faktor VIII-Präparat		
Dosierung (I.E./kg)	25	50	75	25	50	75
Zeit (Tage); MW	3,9	6,5	5,5	2,9	3,7	3,7
¹) Verhältnis von Turoctocog alfa pegol zum vorherigen Faktor VIII-Präparat (Turoctocog alfa pegol/vorheriges Faktor VIII-Präparat) ²) Für die AUC wird die Annahme der Dosislinearität (von 50 IE/kg) getroffen. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Wert; PK: Pharmakokinetik; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; AUC: Fläche unter der Faktor VIII-Aktivitätskurve (<i>area under the curve</i>), CL: Plasma-Clearance; IR _{30 min} : inkrementale Wiederfindung (<i>incremental recovery</i>) 30 Minuten nach der Injektion; V _z : Verteilungsvolumen. Quelle: Tiede et al. 2013 [68]						

Die Ergebnisse der Studie Tiede *et al.* 2013 zeigen die pharmakokinetischen Parameter von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten, die Patienten erhalten haben bevor sie mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind [68]. Bei diesen vorherigen Faktor VIII-Präparaten handelt es sich um Faktorpräparate mit Standard-Halbwertszeit. Turoctocog alfa pegol hat im Vergleich zum vorherigen Faktor VIII-Präparat eine um den Faktor 1,56 (95 % KI [1,42; 1,72]) erhöhte Halbwertszeit bei einer um den Faktor 0,67 (95 % KI [0,55; 0,81]) reduzierten Clearance. Diese Ergebnisse belegen die im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit verlängerte Halbwertszeit und somit verlängerte Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol.

Faktor VIII-Talspiegel bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol

Faktor VIII-Talspiegel in der Studie Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Der Einsatz von halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten kann das Erreichen der angestrebten Faktor VIII-Talspiegel begünstigen [68]. In Folgenden sind die Ergebnisse der untersuchten Faktor VIII-Talspiegel der Patienten der Studie Pathfinder™2, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich, bzw. mit 75 I.E./kg, Q7D, behandelt worden sind, separat nach Altersgruppen dargestellt. Zusätzlich zur Darstellung zum Zeitraum V1–V8 wird die Extensionsphase I dargestellt. Außerdem erfolgt die Darstellung der Talspiegel für die Q7D/Q4D-randomisierten Patienten.

Tabelle 4-73: Faktor VIII-Talspiegel (Pathfinder™2) – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2, Faktor VIII-Talspiegel, Gesamtpopulation			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Hauptphase bis V8: Faktor VIII-Talspiegel, Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich			
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Patienten mit Wert	n = 166	n = 23	n = 143
Talspiegel eingeschlossen ¹	n ^e = 834	n ^e = 112	n ^e = 722
Talspiegel ausgeschlossen	n ^a = 123	n ^a = 23	n ^a = 100
Talspiegel unter Bestimmungsgrenze ²	n ^{uB} = 123	n ^{uB} = 16	n ^{uB} = 107
Talspiegel (%), MW [95 % KI] ³	3,0 [2,6; 3,4]	2,7 [1,8; 4,0]	3,0 [2,6; 3,5]
Extensionsphase I: Faktor VIII-Talspiegel, Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D			
Patienten	N = 105	N = 13	N = 92
Patienten mit Wert	n = 101	n = 12	n = 89
Talspiegel eingeschlossen	n ^e = 294	n ^e = 44	n ^e = 250
Talspiegel ausgeschlossen ¹	n ^a = 64	n ^a = 11	n ^a = 53
Talspiegel unter Bestimmungsgrenze ²	n ^{uB} = 63	n ^{uB} = 11	n ^{uB} = 52
Talspiegel (%), MW [95 % KI] ³	2,6 [2,1; 3,2]	1,7 [1,0; 3,0]	2,7 [2,2; 3,4]

Pathfinder™2, Faktor VIII-Talspiegel, Gesamtpopulation						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Extensionsphase I: Faktor VIII-Talspiegel, Prophylaxe, nach Q4D-Q7D-randomisierte Patienten						
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten²	N = 17	N = 38	N = 5	N = 6	N = 12	N = 32
Patienten mit Wert	n = 17	n = 35	n = 5	n = 6	n = 12	n = 29
Talspiegel eingeschlossen	n ^e = 78	n ^e = 148	n ^e = 25	n ^e = 15	n ^e = 53	n ^e = 133
Talspiegel ausgeschlossen ¹	n ^a = 6	n ^a = 13	n ^a = 0	n ^a = 5	n ^a = 6	n ^a = 8
Talspiegel unter Bestimmungsgrenze ²	n ^{uB} = 11	n ^{uB} = 78	n ^{uB} = 3	n ^{uB} = 11	n ^{uB} = 8	n ^{uB} = 67
Talspiegel (%), MW [95 % KI] ³	3,1 [2,2; 4,5]	1,2 [0,8; 1,7]	2,1 [1,1; 4,1]	0,6 [0,2; 1,6]	3,7 [2,4; 5,7]	1,3 [0,9; 2,0]
¹) Ausgeschlossen wurden Messungen, die direkt nach einer Operation durchgeführt worden sind. Außerdem wurden Messungen ausgeschlossen, die weniger als 5 Tage oder mehr als 9 Tage seit der letzten Injektion bzw. weniger als 14 Tag nach Behandlung einer Blutungsepisode durchgeführt worden sind. Wenn der Faktor VIII-Talspiegel höher ist als die Faktor VIII-Aktivität nach der Injektion wird diese Messung ebenfalls ausgeschlossen. ²) Die gemessenen Faktor VIII-Plasmaaktivitäten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze von 0,9 % werden auf 0,45 % gesetzt. ³) Die Berechnung der Talspiegel basiert auf einem gemischten Modell (<i>mixed model</i>) der Log-transformierten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten mit „Alter“ als fester Effekt und „Patient“ als zufälliger Effekt. Anschließend wird der berechnete Talspiegel auf die natürliche Skala zurück-transformiert. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Wert; n ^e : Anzahl der in die Berechnung mit eingeschlossenen Talspiegel; n ^a : Anzahl der ausgeschlossenen Talspiegel; n ^{uB} : Anzahl der Talspiegel unter der Bestimmungsgrenze; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage,						

Insgesamt wurden für das *mixed model* der Faktor VIII-Talspiegel der Gesamtpopulation für alle Altersklassen für den Zeitraum V1–V8 834 Messung in das Model eingeschlossen. Der Faktor VIII-Talspiegel dieser Messungen beträgt im Mittel 3,0 % (95 % KI [2,6; 3,4]). Für die Extensionsphase I wurden 294 Messungen miteinbezogen und die Talspiegel betragen 2,6 % (95 % KI [2,1; 3,2]). Für die jugendliche Population sind die Talspiegel etwas verringert. Bei der randomisierten Population betragen die Talspiegel für die Patienten, die im Q4D-Arm behandelt worden sind 3,1 % (95 % KI [2,2; 4,5]) und für die Patienten im Q7D-Arm 1,2 % (95 % KI [0,8; 1,7]). Durch die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol liegen die Talspiegel der Hämophilie A-Patienten in der Nähe des angestrebten Therapieziels von ≥ 3 % um Blutungen effektiv zu verhüten. Dieses Ergebnis ist auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Faktor VIII-Talspiegel der zulassungskonform-behandelten OECD-Population (dargestellt im Anhang 4-G) für den Zeitraum V1–V8 bei 2,5 % (95 % KI [2,0; 3,0]) und für die Extensionsphase I bei 2,0 % (95 % KI [1,5; 2,7]) lagen.

In einer zusätzlichen Analyse zu den Faktor VIII-Talspiegeln bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol konnte gezeigt werden, dass die Faktor VIII-Aktivität nach einer einmaligen Injektion von 50 I.E./kg bis zu 3,6 Tagen über 5 % liegt [63]. Dies entspricht bei einem Q4D-Dosierungsintervall 90,0 % der Zeit. In diesem Zeitraum liegt die Faktor VIII-Aktivität der Patienten im Bereich der milden Hämophilie A und somit unterliegen die Patienten während dieser Zeit nur einem äußerst geringen Risiko für Spontanblutungen.

4.3.2.3.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder ^{TM2}	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Hämophilie A-Patienten in der Studie Pathfinder^{TM2} wird bei Erwachsenen (≥ 17 Jahre) über den Fragebogen Haem-A-QoL und bei Jugendlichen über den Fragebogen Haemo-QoL operationalisiert.</p> <p>Haem-A-QoL</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Haem-A-QoL wurde in der Screening-Phase (V1), zum Ende der Hauptphase (V13), zum Ende der Extensionsphase I (V17) und zum Ende der Studie (EOT) erhoben.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse zu V1, V13 und V17 dargestellt.</p> <p>Da die Rücklaufquoten für den Zeitpunkt EOT zu gering waren (8 von 157 Patienten), wird auf die Darstellung und weitere Berechnungen zu diesem Zeitpunkt verzichtet.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der Haem-A-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der LQ von erwachsenen Hämophilie-Patienten. Er setzt sich aus zehn Dimensionen zusammen, die insgesamt 46 Fragen enthalten.</p> <p>Die einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL sind die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit • Wohlbefinden/Gefühle • Selbsteinschätzung • Behandlung • Sport und Freizeit • Arbeit und Schule • Bewältigung • Zukunft • Familienplanung • Partnerschaft und Sexualität <p><u>Analyse</u></p> <p>Jede der Fragen kann entweder mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“ beantwortet werden, woraus sich eine fünfstufige numerische Antwort ergibt. Über diese Antworten werden die Subscores ermittelt und zum Gesamtscore addiert. Das Ergebnis des Gesamtscores wird dann durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität und 0 % die beste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.</p> <p>Die Ergebnisse zur LQ werden zu den Zeitpunkten V1, V13 und V17 deskriptiv dargestellt. Außerdem wurde in einer <i>post hoc</i> durchgeführten Analyse die Veränderung der LQ von V1 zu V13 und von V1 zu V17 untersucht. Die Ergebnisse der Veränderung der LQ werden als Mittelwertdifferenz angegeben. Eine Verringerung des Scores bedeutet eine Verbesserung der LQ.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Haemo-QoL</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Haemo-QoL wurde in der Screening-Phase (V1), zum Ende der Hauptphase (V13), zum Ende der Extensionsphase I (V17) und zum Ende der Studie (EOT) erhoben.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse zu V1, V13 und V17 dargestellt.</p> <p>Da die Rücklaufquoten für den Zeitpunkt EOT zu gering waren (1 von 16 Patienten), wird auf die Darstellung und sowie weitere Berechnungen zu diesem Zeitpunkt verzichtet.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der Haemo-QoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Ermittlung der LQ von Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie A. Der Haemo-QoL enthält sowohl einen Teil, den die Patienten selbst ausfüllen, als auch einen Proxy für die Eltern bzw. Betreuer. Der Fragebogen liegt in drei Altersklassen vor: für Kinder von 4–7 Jahren, für Kinder von 8–12 Jahren und für Jugendliche von 13–16 Jahren. Für die Studie Pathfinder™2 wurden nur die Fragebögen für Kinder von 8–12 Jahren und für Jugendliche von 13–16 Jahren verwendet. Da jedoch nur 2 Patienten in der Altersklasse 8–12 Jahre in der Studie Pathfinder™2 eingeschlossen waren, wird auf die weitere Darstellung der Ergebnisse zu diesem Fragebogen verzichtet. Die weiteren Definitionen beziehen sich auf den Fragebogen der Altersklasse 13–16 Jahre.</p> <p>Der Haemo-QoL der Altersversion 13–16 Jahre setzt sich aus zwölf Dimensionen zusammen, die insgesamt 77 Fragen enthalten.</p> <p>Die einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL sind die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit • Wohlbefinden/Gefühle • Selbsteinschätzung • Familie • Freunde • Andere Menschen • Sport und Schule • Behandlung • Unterstützung • Bewältigung • Zukunft • Beziehung <p><u>Analyse</u></p> <p>Jede der Fragen kann entweder mit „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“ beantwortet werden, woraus sich eine fünfstufige numerische Antwort ergibt. Über diese Antworten werden die Subscores ermittelt und zum Gesamtscore addiert. Das Ergebnis des Gesamtscores wird dann durch die maximale Höhe des Gesamtscores dividiert, wodurch sich ein prozentualer Wert ergibt. Dabei stellt ein Ergebnis von 100 % die schlechteste mögliche Lebensqualität und 0 % die beste mögliche Lebensqualität für den Patienten dar.</p> <p>Die Ergebnisse zur LQ werden zu den Zeitpunkten V1, V13 und V17 deskriptiv dargestellt. Auf eine zusätzliche <i>post hoc</i> durchgeführte Analyse zum Vergleich der unterschiedlichen Zeitpunkte wird für den Haemo-QoL der Altersversion 13–16 Jahre an dieser Stelle ver-</p>

Studie	Operationalisierung
	zichtete, da die Patientenzahl (N = 16) zu gering ist um die Ergebnisse einer solchen Analyse sicher zu interpretieren.

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder ^{TM2}	– ¹	nein	– ²	ja	ja	hoch
¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll. ²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des <i>Full-Analysis-Sets</i> . Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei Pathfinder^{TM2} um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt.

Die Haemo-QoL und Haem-A-QoL-Fragebögen sind standardisierte und valide Instrumente zur krankheitsspezifischen Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und wurden auch bereits vom G-BA als valide eingestuft und können daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden [21, 22].

Für die Haemo-QoL- und Haem-A-QoL-Fragebögen besteht die Möglichkeit eines erhöhten Verzerrungspotentials aufgrund geringer Rücklaufquoten. Dies gilt auch für die Studie Pathfinder™2. Die Rücklaufquote für den Fragebogen Haem-A-QoL betrug je nach Domäne 103–151 von 157 (65,6–96,2 %) zum Zeitpunkt V13 und 69–112 von 157 (43,9–71,3 %) zum Zeitpunkt V17. Für den vom Patienten selbstberichteten Teil des Haemo-QoL betrug die Rücklaufquote je nach Domäne 9–10 von 16 (56,3–62,5 %) für V13 und 7 von 16 (43,8 %) für V17. Für den Eltern-Proxy des Haemo-QoL betrug die Rücklaufquote je nach Domäne 7–9 von 16 (43,8–56,3 %) für V13 und 3–5 von 16 (18,8–31,3 %) für V17. Die Rücklaufquoten der Fragebögen sind zu beiden Erhebungszeitpunkten nicht regelhaft ausreichend, um von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgehen zu können.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Haemo-QoL- und Haem-A-QoL-Fragebögen für die Patienten, die in der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich, behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden nach Fragebogen sowie nach dem vom Patienten selbstberichteten Teil bzw. dem Eltern-Proxy getrennt dargestellt.

Zusätzlich zur deskriptiven Ergebnisdarstellung werden auch die *post hoc* durchgeführten Berechnungen der MWD der Scores dargestellt. Diese Darstellung erfolgt für den Haem-A-QoL und für die einzelnen Domänen sowie für die Vergleiche von V1 vs. V13 und V1 vs. V17 jeweils voneinander getrennt.

Auf die Darstellung der Ergebnisse zum Fragebogen Haemo-QoL der Altersklasse 8–12 Jahre wird verzichtet, da in der Studie Pathfinder™2 nur 2 Patienten dieser Altersklasse eingeschlossen worden waren. Aufgrund der geringen Patientenzahl wären Ergebnisse aus dieser Altersgruppe nicht interpretierbar. Außerdem werden die Ergebnisse des Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre nur deskriptiv dargestellt, da ihre Patientenzahl bzw. die Rücklaufquoten vielfach zu gering waren um interpretierbare Aussagen aus statistischen Vergleichen ableiten zu können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Vergleich V1 vs. V13, Gesamtpopulation

Im Folgenden sind die Vergleiche zwischen V1 und V13 dargestellt. Es werden für den Haem-A-QoL nur die Patienten berücksichtigt, für die sowohl zum Zeitpunkt V1 als auch zum Zeitpunkt V13 ein Ergebnis des Fragebogens vorlag.

Tabelle 4-76: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V13, Gesamtpopulation, nach Fragebögen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16	
Domäne: Körperliche Gesundheit						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 151	n = 151	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9
MW (SD)	38,7 (26,6)	30,2 (23,9)	20,0 (14,0)	14,3 (18,4)	28,9 (18,0)	18,3 (24,7)
Median (min; max)	40,0 (0,0; 100,0)	25,0 (0,0; 100,0)	19,6 (0,0; 42,9)	12,5 (0,0; 60,7)	35,7 (0,0; 50,0)	10,7 (0,0; 71,4)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-8,5 [-11,4; -5,6]		–		–	
p-Wert	p < 0,001		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]		–		–	
Domäne: Gefühle						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 151	n = 151	n = 10	n = 10	n = 7	n = 7
MW (SD)	23,2 (23,3)	19,7 (22,9)	7,2 (14,7)	2,2 (3,6)	26,3 (21,1)	21,0 (16,1)
Median (min; max)	12,5 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 46,9)	0,0 (0,0; 9,4)	25,0 (6,3; 65,6)	15,6 (0,0; 43,8)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-3,5 [-6,4; -0,7]		–		–	
p-Wert	p = 0,016		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,2 [-0,4; 0,1]		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 157		N = 16		N = 16	
Domäne: Selbsteinschätzung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 150	n = 150	n = 9	n = 9	n = 9	n = 9
MW (SD)	35,4 (20,9)	32,5 (21,3)	9,7 (9,7)	13,6 (16,8)	28,3 (20,4)	21,0 (15,0)
Median (min; max)	35,0 (0,0; 100,0)	30,0 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 25,0)	12,5 (0,0; 52,5)	25,0 (5,0; 62,5)	15,0 (2,5; 47,5)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-2,9 [-5,8; 0,0]		–		–	
p-Wert	p = 0,048		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]		–		–	
Domäne: Familie						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 103	n = 103	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9
MW (SD)	19,8 (27,2)	20,8 (27,7)	6,9 (4,8)	12,2 (14,7)	23,6 (14,1)	18,4 (13,7)
Median (min; max)	6,3 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)	6,3 (0,0; 12,5)	4,7 (0,0; 37,5)	25,0 (3,1; 46,9)	21,9 (0,0; 34,4)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	1,0 [-2,9; 5,0]		–		–	
p-Wert	p = 0,608		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Freunde²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9
MW (SD)	–	–	35,6 (29,9)	30,6 (20,5)	38,2 (26,8)	49,3 (25,3)
Median (min; max)	–	–	34,4 (0,0; 87,5)	31,3 (0,0; 68,8)	31,3 (12,5; 100,0)	50,0 (12,5; 100,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 157		N = 16		N = 16	
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Unterstützung²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	–	–	42,1 (24,7)	39,4 (16,4)	37,5 (20,9)	55,5 (24,9)
Median (min; max)	–	–	31,3 (18,8; 83,3)	40,6 (12,5; 62,5)	34,4 (0,0; 52,5)	50,0 (25,0; 100,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Andere Menschen²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	–	–	7,5 (11,4)	12,1 (17,5)	27,6 (16,1)	14,1 (15,4)
Median (min; max)	–	–	0,0 (0,0; 29,2)	6,3 (0,0; 50,0)	22,9 (8,3; 50,0)	10,4 (0,0; 45,8)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Sport und Freizeit / Sport und Schule						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 130	n = 130	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9
MW (SD)	49,2 (26,9)	49,9 (28,3)	10,8 (13,6)	15,6 (18,5)	24,4 (16,2)	23,1 (16,0)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)	52,5 (0,0; 100,0)	5,6 (0,0; 44,4)	9,7 (0,0; 52,8)	19,4 (5,6; 58,3)	25,0 (0,0; 41,7)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,7 [-2,3; 3,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,635		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16	
Domäne: Bewältigung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 148	n = 148	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9
MW (SD)	16,9 (18,1)	17,1 (20,7)	20,0 (17,0)	19,9 (18,3)	22,6 (14,3)	20,6 (15,0)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	8,3 (0,0; 100,0)	16,1 (0,0; 46,6)	14,3 (0,0; 57,1)	21,4 (3,6; 53,6)	17,9 (7,1; 57,1)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,1 [-3,3; 3,5]		–		–	
p-Wert	p = 0,948		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Behandlung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 150	n = 150	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	31,2 (17,3)	29,6 (17,3)	19,1 (22,4)	14,7 (13,2)	27,3 (15,7)	19,5 (7,2)
Median (min; max)	28,1 (0,0; 78,1)	31,3 (0,0; 87,5)	7,8 (0,0; 65,6)	10,9 (0,0; 40,6)	28,1 (9,4; 53,1)	20,1 (3,1; 25,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-1,5 [-3,5; 0,5]		–		–	
p-Wert	p = 0,129		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 157		N = 16		N = 16	
Domäne: Zukunft						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 148	n = 148	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	36,7 (22,6)	36,5 (22,5)	23,8 (13,4)	25,6 (13,3)	41,4 (24,8)	32,0 (14,0)
Median (min; max)	35,0 (0,0; 100,0)	35,0 (0,0; 100,0)	25,0 (0,0; 50,0)	25,0 (6,3; 50,0)	46,9 (0,0; 75,0)	31,3 (12,5; 56,3)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-0,2 [-2,7; 2,4]		–		–	
p-Wert	p = 0,900		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Beziehung / Partnerschaft						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 145	n = 145	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	14,2 (22,5)	14,3 (23,3)	5,0 (8,7)	2,5 (7,9)	12,5 (17,7)	12,5 (23,1)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 37,5)	0,0 (0,0; 50,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,1 [-2,8; 3,0]		–		–	
p-Wert	p = 0,937		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Arbeit / Schule³						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 131	n = 131	–	–	–	–
MW (SD)	20,2 (21,6)	15,5 (18,0)	–	–	–	–
Median (min; max)	12,5 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 75,0)	–	–	–	–
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-4,8 [-7,8; -1,7]		–		–	
p-Wert	p = 0,003		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,2 [-0,5; 0,0]		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report ¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy ¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16	
Domäne: Gesamt						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 151	n = 151	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
MW (SD)	30,8 (16,6)	28,5 (16,6)	15,8 (9,7)	15,7 (9,4)	27,5 (14,5)	23,5 (8,6)
Median (min; max)	27,7 (3,7; 79,4)	26,1 (0,5; 80,4)	15,6 (2,9; 34,1)	14,4 (2,6; 37,7)	23,9 (10,7; 50,6)	22,9 (11,2; 39,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-2,3 [-3,7; -0,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,002		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]		–		–	
¹⁾ Die Ergebnisse des Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre werden nur deskriptiv dargestellt, da ihre Patientenanzahl bzw. die Rücklaufquoten zu gering sind um interpretierbare Aussagen aus statistischen Vergleichen ableiten zu können. ²⁾ Domäne ist nicht im Haem-A-QoL enthalten ³⁾ Domäne ist nicht im Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre enthalten SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“)						

Insgesamt zeigen sich für die beiden Fragebögen Haem-A-QoL und Haemo-QoL (Patient-Report und Parent-Proxy), dass Patienten mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol eine durchaus gute LQ berichten [43]. Auch haben die Patienten bereits während der Screening-Phase (V1) bei der Behandlung mit dem vorherigen Faktor VIII-Präparat von einer guten LQ berichtet. Im Laufe der Studie Pathfinder™2 führte die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol dennoch zu signifikanten Verbesserungen in einigen Domänen des Haem-A-QoL. Zum Zeitpunkt V13 hat sich im Vergleich zur Vortherapie (V1) die Domäne körperliche Gesundheit um -8,5 (95 % KI [-11,4; -5,6]) verbessert, die Domäne Gefühle um -3,5 (95 % KI [-6,4; -0,7]), die Domäne Selbsteinschätzung um -2,9 (95 % KI [-5,8; 0,0]) und die Domäne Arbeit/Schule um -4,8 (95 % KI [-7,8; -1,7]). Im Gesamtergebnis ergibt sich dadurch im Haem-A-QoL zum Zeitpunkt V13 eine signifikante Verbesserung von -2,3 (95 % KI [-3,7; -0,8]) im Vergleich zur Vortherapie.

In der Literatur wurden Responderschwellen neben dem Gesamtscore für die beiden Domänen „körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ bestimmt, da diese Domänen mit der größten Beeinträchtigung der LQ der Hämophilie-Patienten assoziiert sind [69]. Diese Responderschwellen können jedoch nicht für die Ergebnisse in diesem Dossier herangezogen werden, da sie nur für Veränderungen im Haem-A-QoL auf dem individuellen Level und nicht dem Gruppenlevel bestimmt worden sind.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung im Haem-A-QoL wurde der Hedges' g berechnet. Die obere Grenze des 95 % KI des Hedges' g liegt aber nicht komplett unter der -0,2-Grenze, ab der sicher ausgeschlossen werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch nicht relevant ist. Dieser geringe Effekt ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass bereits zu Studienbeginn die überwiegende Anzahl der Patienten eine gute LQ berichteten und daher eine Verbesserung der LQ nur noch in einer eingeschränkten Größenordnung möglich war [43].

In der wichtigen Domäne „körperliche Gesundheit“, die mit größter Beeinträchtigung der LQ der Hämophilie-Patienten assoziiert ist, und im Gesamtergebnis bestehen signifikante Verbesserungen bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Die berichtete LQ der Gesamtpopulation (FAS) bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist daher besser, oder zumindest gleichwertig, im Vergleich zur berichteten LQ während der Vortherapie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Vergleich V1 vs. V17, Gesamtpopulation

Im Folgenden sind die Vergleiche von V1 zu V17 dargestellt. Es werden nur die Patienten berücksichtigt, für die sowohl zum Zeitpunkt V1 als auch zum Zeitpunkt V17 ein Ergebnis des Fragebogens vorlag.

Tabelle 4-77: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, Gesamtpopulation, nach Fragebögen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17								
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹			
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16			
Domäne: Körperliche Gesundheit								
Zeitpunkt	V1		V17		V1		V17	
Patienten mit Wert	n = 111	n = 111	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5		
MW (SD)	36,9 (25,1)	32,4 (23,3)	13,3 (10,3)	14,3 (24,5)	25,7 (15,2)	7,9 (10,8)		
Median (min; max)	35,0 (0,0; 100,0)	30,0 (0,0; 80,0)	14,3 (0,0; 25,0)	3,6 (0,0; 67,9)	25,0 (10,7; 42,9)	0,0 (0,0; 21,4)		
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17			
MWD [95% KI]	-4,5 [-8,1; -0,9]		–		–			
p-Wert	p = 0,014		–		–			
Hedges' g [95% KI]	-0,2 [-0,4; 0,1]		–		–			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16	
Domäne: Gefühle						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 110	n = 110	n = 7	n = 7	n = 3	n = 3
MW (SD)	22,2 (23,0)	20,7 (22,9)	1,8 (3,5)	0,0 (0,0)	37,5 (26,7)	10,4 (15,4)
Median (min; max)	12,5 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 9,4)	0,0 (0,0; 0,0)	34,4 (12,5; 65,6)	3,1 (0,0; 28,1)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-1,5 [-4,6; 1,5]		–		–	
p-Wert	p = 0,323		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Selbsteinschätzung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 112	n = 112	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5
MW (SD)	34,1 (20,7)	32,8 (19,8)	8,6 (8,8)	15,7 (17,5)	29,0 (23,8)	33,5 (19,0)
Median (min; max)	35,0 (0,0; 95,0)	32,5 (0,0; 95,0)	12,5 (0,0; 22,5)	12,5 (0,0; 52,5)	25,0 (5,0; 62,5)	40,0 (7,5; 50,0)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-1,3 [-4,4; 1,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,404		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Familie						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 69	n = 69	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5
MW (SD)	19,0 (26,1)	22,9 (30,0)	5,8 (5,2)	8,5 (12,3)	24,4 (9,5)	5,0 (7,2)
Median (min; max)	6,3 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)	6,3 (0,0; 12,5)	0,0 (0,0; 31,3)	25,0 (12,5; 37,5)	0,0 (0,0; 15,6)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	4,0 [-0,8; 8,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,105		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 157		13–16 Jahre N = 16		13–16 Jahre N = 16	
Domäne: Freunde²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5
MW (SD)	–	–	33,9 (30,2)	47,3 (27,0)	46,3 (33,5)	62,5 (18,8)
Median (min; max)	–	–	31,3 (0,0; 87,5)	50,0 (0,0; 75,0)	43,8 (12,5; 100,0)	56,3 (43,8; 93,8)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Unterstützung²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	–	–	39,6 (26,0)	46,4 (24,4)	43,8 (16,1)	57,8 (6,0)
Median (min; max)	–	–	25,0 (18,8; 83,3)	50,0 (12,5; 75,0)	43,8 (25,0; 62,5)	59,4 (50,0; 62,5)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Andere Menschen²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	–	–	10,1 (12,9)	8,9 (20,2)	32,3 (19,4)	10,4 (7,2)
Median (min; max)	–	–	0,0 (0,0; 29,2)	0,0 (0,0; 54,2)	35,4 (8,3; 50,0)	8,3 (4,2; 20,8)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Sport und Freizeit / Sport und Schule						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 93	n = 93	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5
MW (SD)	50,2 (27,1)	49,2 (26,0)	7,1 (7,8)	9,9 (20,8)	19,4 (10,2)	16,7 (17,2)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 95,0)	50,0 (0,0; 100,0)	5,6 (0,0; 19,4)	0,0 (0,0; 55,6)	16,7 (8,3; 36,1)	11,1 (0,0; 38,9)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 157		N = 16		N = 16	
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-1,0 [-5,2; 3,2]		–		–	
p-Wert	p = 0,640		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Bewältigung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 109	n = 109	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5
MW (SD)	16,7 (18,7)	15,9 (20,3)	20,4 (19,0)	23,5 (27,3)	30,0 (14,4)	22,9 (11,5)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	8,3 (0,0; 100,0)	17,9 (0,0; 46,4)	14,3 (0,0; 78,6)	28,6 (14,3; 53,6)	21,4 (10,7; 39,3)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-0,8 [-4,5; 2,9]		–		–	
p-Wert	p = 0,653		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Behandlung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 111	n = 111	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	31,0 (17,8)	29,4 (16,6)	17,4 (16,8)	19,2 (18,6)	34,4 (18,2)	26,6 (11,8)
Median (min; max)	28,1 (0,0; 71,9)	31,3 (0,0; 78,1)	9,4 (3,1; 43,8)	9,4 (3,1; 56,3)	37,5 (9,4; 53,1)	31,3 (9,4; 34,4)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-1,5 [-3,9; 0,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,203		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Zukunft						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 111	n = 111	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	35,0 (22,1)	35,0 (23,1)	19,6 (11,7)	26,8 (16,8)	39,1 (27,2)	34,4 (16,5)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 100,0)	35,0 (0,0; 100,0)	18,8 (0,0; 37,5)	25,0 (6,3; 56,3)	46,9 (0,0; 62,5)	31,3 (18,8; 56,3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 157		N = 16		N = 16	
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-0,1 [-3,2; 3,0]		–		–	
p-Wert	p = 0,966		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Beziehung / Partnerschaft						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 107	n = 107	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	12,7 (20,5)	13,0 (22,6)	5,4 (9,8)	10,7 (18,3)	15,6 (18,8)	9,4 (18,8)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 50,0)	12,5 (0,0; 37,5)	0,0 (0,0; 37,5)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	0,3 [-3,7; 4,4]		–		–	
p-Wert	p = 0,879		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Arbeit / Schule³						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 98	n = 98	–	–	–	–
MW (SD)	20,1 (21,7)	16,6 (18,7)	–	–	–	–
Median (min; max)	12,5 (0,0; 75,0)	9,4 (0,0; 75,0)	–	–	–	–
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-3,4 [-7,1; 0,2]		–		–	
p-Wert	p = 0,064		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Gesamt						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 112	n = 112	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4
MW (SD)	29,9 (16,2)	28,5 (16,5)	13,3 (8,6)	16,7 (13,4)	30,0 (17,0)	23,9 (8,1)
Median (min; max)	26,7 (3,7; 77,2)	25,3 (1,1; 82,4)	8,8 (2,9; 24,3)	15,6 (3,2; 41,2)	29,4 (10,7; 50,6)	25,3 (12,7; 32,1)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtpopulation, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17			
Instrument	Haem-A-QoL	Haemo-QoL, Patient-Report¹	Haemo-QoL, Parent-Proxy¹
Altersspezifität	≥ 17 Jahre	13–16 Jahre	13–16 Jahre
Patienten	N = 157	N = 16	N = 16
Vergleich	V1 vs. V17	V1 vs. V17	V1 vs. V17
MWD [95% KI]	-1,4 [-3,3; 0,4]	–	–
p-Wert	p = 0,133	–	–
Hedges' g [95% KI]	–	–	–

¹⁾ Die Ergebnisse des Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre werden nur deskriptiv dargestellt, da ihre Patientenanzahl bzw. die Rücklaufquoten zu gering sind um interpretierbare Aussagen aus statistischen Vergleichen ableiten zu können.

²⁾ Domäne ist nicht im Haem-A-QoL enthalten

³⁾ Domäne ist nicht im Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre enthalten

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Extensionsphase I

Wie zum Zeitpunkt V13 zeigt sich auch zum Ende der Extensionsphase I (V17) eine insgesamt gute LQ der Patienten, die mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind. Im Vergleich zur Screening-Phase (V1) ergab sich eine signifikante Verbesserung in der Domäne körperliche Gesundheit um -4,5 (95 % KI [-8,1; -0,9]).

Die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol scheint wie zum Zeitpunkt V13, zumindest in einzelnen Domänen, zu signifikanten Verbesserungen der LQ der Hämophilie A-Patienten zu führen. Trotz dieses geringen Effektes, der möglicherweise dadurch zu erklären ist, dass bereits zu Studienbeginn die überwiegende Anzahl der Patienten eine gute LQ berichteten und daher die Verbesserung der LQ nur noch in einer eingeschränkten Größenordnung möglich war, ist die berichtete LQ der Gesamtpopulation (FAS) bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol auch zum Zeitpunkt V17 besser, oder zumindest gleichwertig, im Vergleich zur der Vortherapie [43].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Vergleich V1 vs. V13, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Fragebögen Haemo-QoL und Haem-A-QoL einschließlich des Vergleichs V1 vs. V13 für den Fragebogen Haem-A-QoL für die zulassungskonform-behandelten OECD-Population dargestellt. Es werden für den V1 vs. V13-Vergleich des Haem-A-QoL nur die Patienten berücksichtigt, für die sowohl zum Zeitpunkt V1 als auch zum Zeitpunkt V13 ein Ergebnis des Fragebogens vorlag.

Tabelle 4-78: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V13, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Fragebögen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 68		N = 10		N = 10	
Domäne: Körperliche Gesundheit						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 67	n = 67	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	35,6 (26,7)	32,2 (25,0)	14,3 (13,0)	14,9 (23,6)	19,3 (19,3)	16,4 (18,1)
Median (min; max)	35,0 (0,0; 100,0)	30,0 (0,0; 100,0)	14,3 (0,0; 32,1)	5,4 (0,0; 60,7)	10,7 (0,0; 50,0)	14,3 (0,0; 42,9)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-3,4 [-7,4; 0,6]		–		–	
p-Wert	p = 0,092		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Gefühle						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 67	n = 67	n = 6	n = 6	n = 4	n = 4
MW (SD)	23,2 (25,3)	20,8 (26,3)	8,3 (18,9)	1,6 (3,8)	21,9 (14,7)	28,9 (16,4)
Median (min; max)	12,5 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 46,9)	0,0 (0,0; 9,4)	23,4 (6,3; 34,4)	32,8 (6,3; 43,8)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-2,4 [-6,5; 1,7]		–		–	
p-Wert	p = 0,241		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Selbsteinschätzung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 66	n = 66	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
MW (SD)	33,4 (20,5)	30,9 (20,9)	7,0 (10,2)	16,5 (21,1)	22,0 (21,2)	24,5 (16,7)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 85,0)	30,0 (0,0; 95,0)	0,0 (0,0; 22,5)	12,5 (0,0; 52,5)	10,0 (5,0; 47,5)	25,0 (5,0; 47,5)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-2,5 [-6,6; 1,6]		–		–	
p-Wert	p = 0,229		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Familie						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 46	n = 46	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	15,4 (28,1)	15,9 (24,9)	5,2 (5,1)	9,4 (14,5)	22,5 (14,9)	21,3 (10,9)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	4,7 (0,0; 12,5)	3,1 (0,0; 37,5)	18,8 (9,4; 46,9)	21,9 (6,3; 34,4)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,5 [-4,9; 5,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,865		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Freunde²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	–	–	30,2 (27,2)	34,4 (22,6)	30,0 (13,5)	45,0 (14,9)
Median (min; max)	–	–	31,3 (0,0; 68,8)	34,4 (0,0; 68,8)	25,0 (12,5; 43,8)	50,0 (18,8; 56,3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 68		N = 10		N = 10	
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Unterstützung²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 6	n = 6	n = 4	n = 4
MW (SD)	–	–	36,5 (22,9)	33,3 (18,4)	34,4 (10,8)	45,3 (24,7)
Median (min; max)	–	–	25,0 (18,8; 68,8)	31,3 (12,5; 62,5)	31,3 (25,0; 50,0)	37,5 (25,0; 81,3)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Andere Menschen²						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	–	–	n = 6	n = 6	n = 4	n = 4
MW (SD)	–	–	4,9 (11,9)	16,0 (22,1)	29,2 (17,7)	20,8 (17,0)
Median (min; max)	–	–	0,0 (0,0; 29,2)	4,2 (0,0; 50,0)	31,3 (8,3; 45,8)	14,6 (8,3; 45,8)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Sport und Freizeit / Sport und Schule						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 59	n = 59	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	48,5 (27,3)	49,3 (28,2)	6,5 (6,5)	17,1 (13,8)	25,0 (22,1)	22,2 (16,9)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)	55,0 (0,0; 100,0)	5,6 (0,0; 16,7)	15,3 (0,0; 38,9)	16,7 (5,6; 58,3)	22,2 (2,8; 41,7)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,8 [-4,2; 5,9]		–		–	
p-Wert	p = 0,739		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Bewältigung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 65	n = 65	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	14,4 (14,8)	13,7 (17,0)	16,1 (16,6)	15,8 (13,5)	18,6 (9,9)	15,0 (3,9)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 58,3)	8,3 (0,0; 75,0)	12,5 (0,0; 35,7)	12,5 (0,0; 37,5)	21,4 (3,6; 28,6)	17,9 (10,7; 17,9)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-0,6 [-4,9; 3,6]		–		–	
p-Wert	p = 0,763		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Behandlung						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 66	n = 66	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	30,6 (16,8)	30,7 (17,7)	17,7 (24,2)	15,1 (14,4)	28,1 (12,3)	18,7 (9,1)
Median (min; max)	28,1 (0,0; 78,1)	31,3 (0,0; 87,5)	7,8 (3,1; 65,6)	10,9 (0,0; 40,6)	34,4 (9,4; 37,5)	21,4 (3,1; 25,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	0,0 [-2,6; 2,7]		–		–	
p-Wert	p = 0,984		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 68		N = 10		N = 10	
Domäne: Zukunft						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 65	n = 65	n = 6	n = 6	n = 4	n = 4
MW (SD)	34,5 (23,8)	33,8 (23,3)	21,9 (16,7)	29,2 (16,1)	34,4 (34,4)	34,4 (19,4)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 100,0)	30,0 (0,0; 100,0)	21,9 (0,0; 50,0)	28,1 (6,3; 50,0)	31,3 (0,0; 75,0)	34,4 (12,5; 56,3)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-0,7 [-4,2; 2,9]		–		–	
p-Wert	p = 0,713		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Beziehung / Partnerschaft						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 63	n = 63	n = 6	n = 6	n = 4	n = 4
MW (SD)	12,2 (22,6)	14,0 (24,1)	2,1 (5,1)	4,2 (10,2)	15,6 (18,8)	25,0 (28,9)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 12,5)	0,0 (0,0; 25,0)	12,5 (0,0; 37,5)	25,0 (0,0; 50,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	1,9 [-2,8; 6,6]		–		–	
p-Wert	p = 0,434		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Arbeit / Schule³						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 59	n = 59	–	–	–	–
MW (SD)	21,3 (23,3)	15,4 (18,1)	–	–	–	–
Median (min; max)	12,5 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 62,5)	–	–	–	–
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-5,9 [-10,5; -1,4]		–		–	
p-Wert	p = 0,011		–		–	
Hedges' g [95% KI]	-0,3 [-0,6; 0,1]		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V13						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität	≥ 17 Jahre		13–16 Jahre		13–16 Jahre	
Patienten	N = 68		N = 10		N = 10	
Domäne: Gesamt						
Zeitpunkt	V1	V13	V1	V13	V1	V13
Patienten mit Wert	n = 67	n = 67	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5
MW (SD)	29,2 (17,4)	28,1 (17,1)	13,3 (11,5)	16,0 (12,2)	24,7 (14,7)	23,4 (11,3)
Median (min; max)	25,0 (3,7; 77,2)	23,9 (0,5; 80,4)	8,4 (2,9; 34,1)	14,2 (2,6; 37,7)	23,4 (10,7; 43,5)	19,8 (11,2; 39,0)
Vergleich	V1 vs. V13		V1 vs. V13		V1 vs. V13	
MWD [95% KI]	-1,1 [-3,1; 0,9]		–		–	
p-Wert	p = 0,269		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

¹⁾ Die Ergebnisse des Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre werden nur deskriptiv dargestellt, da ihre Patientenanzahl bzw. die Rücklaufquoten zu gering sind um interpretierbare Aussagen aus statistischen Vergleichen ableiten zu können.

²⁾ Domäne ist nicht im Haem-A-QoL enthalten

³⁾ Domäne ist nicht im Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre enthalten

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“)

Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen LQ auf Grundlage der Fragebögen ergeben eine insgesamt gute LQ der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation während der Therapie mit Turoctocog alfa pegol. Im Vergleich zur Screening-Phase (V1) ergab sich für den Zeitpunkt V13 eine signifikante Verbesserung von -5,9 (95 % KI [-10,5; -1,4]) in der Domäne Arbeit/Schule. Der Gesamtwert der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation zeigt im Gegensatz zum Gesamtwert der Gesamtpopulation keine signifikante Veränderung.

Die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol scheint in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population einen geringeren Effekt als in der Gesamtpopulation zu haben, da weniger Domänen signifikante Verbesserungen der LQ aufweisen. Dennoch zeigt sich in den meisten Domänen und im Gesamtergebnis der zulassungskonform-behandelten OECD-Population die gleiche Effektrichtung wie für die Gesamtpopulation und daher ist dieses Ergebnis auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Vergleich V1 vs. V13, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Im Folgenden sind die Vergleiche zwischen V1 und V17 für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population dargestellt. Es werden nur die Patienten berücksichtigt, für die sowohl zum Zeitpunkt V1 als auch zum Zeitpunkt V17 ein Ergebnis des Fragebogens vorlag.

Tabelle 4-79: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Fragebögen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Körperliche Gesundheit						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 49	n = 49	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	32,6 (27,1)	30,0 (25,1)	10,7 (10,7)	16,4 (29,4)	15,5 (8,2)	13,1 (11,5)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 100,0)	25,0 (0,0; 80,0)	14,3 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 67,9)	10,7 (10,7; 25,0)	17,9 (0,0; 21,4)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-2,7 [-7,5; 2,2]		–		–	
p-Wert	p = 0,276		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Gefühle						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 48	n = 48	n = 5	n = 5	n = 2	n = 2
MW (SD)	23,7 (26,8)	24,0 (27,0)	0,6 (1,4)	0,0 (0,0)	23,4 (15,5)	15,6 (17,7)
Median (min; max)	15,6 (0,0; 100,0)	15,6 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 3,1)	0,0 (0,0; 0,0)	23,4 (12,5; 34,4)	15,6 (3,1; 28,1)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	0,3 [-4,1; 4,7]		–		–	
p-Wert	p = 0,906		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Selbsteinschätzung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 49	n = 49	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	32,6 (21,3)	31,3 (22,6)	7,0 (10,2)	15,5 (21,3)	19,2 (20,4)	25,8 (21,8)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 85,0)	30,0 (0,0; 95,0)	0,0 (0,0; 22,5)	10,0 (0,0; 52,5)	10,0 (5,0; 42,5)	20,0 (7,5; 50,0)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-1,2 [-5,3; 2,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,544		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Familie						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 30	n = 30	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	13,4 (27,1)	17,3 (27,1)	4,4 (5,2)	8,1 (13,5)	18,8 (6,3)	8,3 (7,9)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	3,1 (0,0; 12,5)	0,0 (0,0; 31,3)	18,8 (12,5; 25,0)	9,4 (0,0; 15,6)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	3,9 [-0,1; 7,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,053		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Freunde²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	–	–	22,5 (21,9)	43,8 (31,9)	27,1 (15,7)	58,3 (3,6)
Median (min; max)	–	–	31,3 (0,0; 50,0)	37,5 (0,0; 75,0)	25,0 (12,5; 43,8)	56,3 (56,3; 62,5)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Unterstützung²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 5	n = 5	n = 2	n = 2
MW (SD)	–	–	31,3 (21,2)	35,0 (18,0)	37,5 (17,7)	59,4 (4,4)
Median (min; max)	–	–	25,0 (18,8; 68,8)	31,3 (12,5; 56,3)	37,5 (25,0; 50,0)	59,4 (56,3; 62,5)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Andere Menschen²						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	–	–	n = 5	n = 5	n = 2	n = 2
MW (SD)	–	–	5,8 (13,0)	10,8 (24,2)	27,1 (26,5)	14,6 (8,8)
Median (min; max)	–	–	0,0 (0,0; 29,2)	0,0 (0,0; 54,2)	27,1 (8,3; 45,8)	14,6 (8,3; 20,8)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Sport und Freizeit / Sport und Schule						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 41	n = 41	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	47,5 (28,4)	44,9 (28,5)	5,6 (6,8)	13,9 (24,1)	20,4 (14,3)	14,8 (14,3)
Median (min; max)	45,0 (0,0; 95,0)	40,0 (0,0; 100,0)	5,6 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 55,6)	16,7 (8,3; 36,1)	11,1 (2,8; 30,6)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-2,6 [-8,0; 2,9]		–		–	
p-Wert	p = 0,350		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Bewältigung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 47	n = 47	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	14,0 (14,0)	11,9 (17,6)	12,1 (15,1)	11,4 (13,2)	22,6 (7,4)	26,2 (14,4)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 50,0)	8,3 (0,0; 100,0)	7,1 (0,0; 35,7)	10,7 (0,0; 32,1)	25,0 (14,3; 28,6)	28,6 (10,7; 39,3)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-2,1 [-8,4; 4,1]		–		–	
p-Wert	p = 0,496		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Behandlung						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 47	n = 47	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	29,2 (16,8)	26,9 (16,3)	8,1 (6,5)	10,0 (7,1)	28,1 (16,2)	26,0 (14,4)
Median (min; max)	28,1 (0,0; 65,6)	28,1 (0,0; 78,1)	6,3 (3,1; 18,8)	9,4 (3,1; 21,9)	37,5 (9,4; 37,5)	34,4 (9,4; 34,4)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-2,3 [-6,0; 1,3]		–		–	
p-Wert	p = 0,206		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Zukunft						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 48	n = 48	n = 5	n = 5	n = 2	n = 2
MW (SD)	31,9 (25,0)	31,8 (26,1)	16,3 (10,5)	33,8 (14,4)	25,0 (35,4)	37,5 (26,5)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 100,0)	27,5 (0,0; 100,0)	18,8 (0,0; 25,0)	31,3 (18,8; 56,3)	25,0 (0,0; 50,0)	37,5 (18,8; 56,3)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-0,6 [-5,7; 4,5]		–		–	
p-Wert	p = 0,823		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17						
Instrument	Haem-A-QoL		Haemo-QoL, Patient-Report¹		Haemo-QoL, Parent-Proxy¹	
Altersspezifität Patienten	≥ 17 Jahre N = 68		13–16 Jahre N = 10		13–16 Jahre N = 10	
Domäne: Beziehung / Partnerschaft						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 46	n = 46	n = 5	n = 5	n = 2	n = 2
MW (SD)	11,4 (21,3)	8,5 (17,3)	0,0 (0,0)	12,5 (21,7)	12,5 (17,7)	18,8 (26,5)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 75,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 50,0)	12,5 (0,0; 25,0)	18,8 (0,0; 37,5)
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-2,9 [-9,6; 3,8]		–		–	
p-Wert	p = 0,387		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Arbeit / Schule³						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 45	n = 45	–	–	–	–
MW (SD)	19,5 (22,2)	16,2 (19,5)	–	–	–	–
Median (min; max)	12,5 (0,0; 75,0)	6,3 (0,0; 68,8)	–	–	–	–
Vergleich	V1 vs. V17		V1 vs. V17		V1 vs. V17	
MWD [95% KI]	-3,3 [-9,2; 2,6]		–		–	
p-Wert	p = 0,265		–		–	
Hedges' g [95% KI]	–		–		–	
Domäne: Gesamt						
Zeitpunkt	V1	V17	V1	V17	V1	V17
Patienten mit Wert	n = 49	n = 49	n = 5	n = 5	n = 3	n = 3
MW (SD)	28,1 (18,4)	26,7 (18,7)	9,1 (5,9)	15,1 (15,5)	23,2 (12,3)	23,6 (10,0)
Median (min; max)	22,3 (3,7; 77,2)	22,3 (1,1; 82,4)	8,1 (2,9; 18,8)	7,1 (3,2; 41,2)	23,4 (10,7; 35,4)	26,0 (12,7; 32,1)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich, V1 vs. V17			
Instrument	Haem-A-QoL	Haemo-QoL, Patient-Report¹	Haemo-QoL, Parent-Proxy¹
Altersspezifität	≥ 17 Jahre	13–16 Jahre	13–16 Jahre
Patienten	N = 68	N = 10	N = 10
Vergleich	V1 vs. V17	V1 vs. V17	V1 vs. V17
MWD [95% KI]	-1,4 [-3,9; 1,0]	–	–
p-Wert	p = 0,242	–	–
Hedges' g [95% KI]	–	–	–
¹⁾ Die Ergebnisse des Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre werden nur deskriptiv dargestellt, da ihre Patientenanzahl bzw. die Rücklaufquoten zu gering sind um interpretierbare Aussagen aus statistischen Vergleichen ableiten zu können. ²⁾ Domäne ist nicht im Haem-A-QoL enthalten ³⁾ Domäne ist nicht im Haemo-QoL der Altersklasse 13–16 Jahre enthalten SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, V1: erster Besuch, V13: letzter Besuch der Extensionsphase I			

Die Ergebnisse der HRQoL auf Grundlage der Fragebögen ergeben auch zum Zeitpunkt V17 eine insgesamt gute LQ der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation während der Therapie mit Turoctocog alfa pegol. Im Vergleich zur Screening-Phase (V1) ergaben sich für den Zeitpunkt V17 keine signifikanten Verbesserungen. Dennoch kann geschlussfolgert werden, dass die berichtete LQ der Gesamtpopulation (FAS) bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol nicht schlechter ist als die berichtete LQ während der Vortherapie. Dieses Ergebnis ist auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Hauptphase der Studie PathfinderTM2, randomisierte erwachsene Patientenpopulation

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Fragebogens Haem-A-QoL für die randomisierte erwachsene Patientenpopulation dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, des Fragebogens Haemo-QoL (4 Patienten im Q4D-Arm und 5 Patienten im Q7D-Arm), sowie weiterer statistischer Auswertung verzichtet. Die Ergebnisse der LQ der randomisierten Patienten zu dem Zeitpunkt vor der Randomisierung in der Extensionsphase I (V13) und zum Ende der Extensionsphase I (V17) werden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-80: Haem-A-QoL (Pathfinder™2) – Vergleich V1 vs. V17, randomisierte erwachsene Patientenpopulation

Haem-A-QoL, randomisierte Patienten, ≥ 17 Jahre, V1 vs. V17				
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D		75 I.E./kg, Q7D	
Patienten	N = 13		N = 33	
Domäne: Körperliche Gesundheit				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 31	n = 33
MW (SD)	20,5 (22,2)	21,8 (20,4)	26,1 (22,8)	28,5 (20,7)
Median (min; max)	10,0 (0,0; 65,0)	15,0 (0,0; 60,0)	20,0 (0,0; 100,0)	30,0 (0,0; 80,0)
Domäne: Gefühle				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 31	n = 31
MW (SD)	21,6 (20,0)	13,1 (13,5)	19,2 (27,1)	22,2 (27,7)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 62,5)	12,5 (0,0; 31,3)	6,3 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)
Domäne: Selbsteinschätzung				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 32	n = 32
MW (SD)	39,5 (19,3)	36,4 (17,2)	28,4 (21,8)	30,3 (21,1)
Median (min; max)	40,0 (5,0; 75,0)	30,0 (10,0; 75,0)	25,0 (0,0; 80,0)	25,0 (0,0; 75,0)
Domäne: Familie				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 10	n = 10	n = 17	n = 17
MW (SD)	18,8 (30,4)	16,7 (30,6)	17,0 (28,3)	20,1 (32,5)
Median (min; max)	10,4 (0,0; 100,0)	6,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Domäne: Sport und Freizeit				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 27	n = 27
MW (SD)	51,9 (31,2)	38,6 (28,6)	50,6 (30,5)	49,0 (25,9)
Median (min; max)	60,0 (0,0; 85,0)	35,0 (0,0; 95,0)	55,0 (0,0; 100,0)	50,0 (0,0; 91,7)

Haem-A-QoL, randomisierte Patienten, ≥ 17 Jahre, V1 vs. V17				
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D		75 I.E./kg, Q7D	
Patienten	N = 13		N = 33	
Domäne: Bewältigung				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 30	n = 30
MW (SD)	27,3 (32,5)	24,2 (29,5)	20,0 (23,4)	16,4 (20,6)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)	12,5 (0,0; 100,0)
Domäne: Behandlung				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 31	n = 31
MW (SD)	31,5 (21,9)	30,1 (17,6)	29,7 (16,2)	29,9 (14,2)
Median (min; max)	34,4 (0,0; 68,8)	31,3 (0,0; 56,3)	31,3 (0,0; 62,5)	31,3 (3,1; 65,6)
Domäne: Zukunft				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 32	n = 32
MW (SD)	33,2 (16,9)	27,3 (20,4)	30,5 (22,0)	30,8 (24,1)
Median (min; max)	35,0 (5,0; 55,0)	30,0 (0,0; 55,0)	25,0 (0,0; 80,0)	27,5 (0,0; 85,0)
Domäne: Beziehung / Partnerschaft				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 30	n = 30
MW (SD)	18,2 (20,0)	19,7 (23,9)	11,1 (23,5)	7,2 (15,1)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 50,0)	8,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 50,0)
Domäne: Arbeit / Schule				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 9	n = 9	n = 27	n = 27
MW (SD)	22,5 (15,5)	18,8 (19,5)	15,0 (19,2)	17,1 (16,2)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 43,8)	12,5 (0,0; 50,0)	6,3 (0,0; 62,5)	12,5 (0,0; 50,0)

Haem-A-QoL, randomisierte Patienten, ≥ 17 Jahre, V1 vs. V17				
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D		75 I.E./kg, Q7D	
Patienten	N = 13		N = 33	
Domäne: Gesamt				
Zeitpunkt	V13	V17	V13	V17
Patienten mit Wert	n = 11	n = 11	n = 32	n = 32
MW (SD)	29,7 (16,2)	26,2 (15,3)	26,8 (17,1)	27,4 (16,8)
Median (min; max)	29,0 (5,4; 59,2)	25,7 (2,3; 51,8)	23,0 (0,5; 80,4)	23,9 (3,7; 77,7)
SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; V13: letzter Besuch der Hauptphase („end of main“), V17: letzter Besuch der Extensionsphase I, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage				

Die Ergebnisse der HRQoL der Q4D- und Q7D-Behandlungsarme zeigen eine insgesamt gute LQ der randomisierten Patientenpopulation. Obwohl mögliche Unterschiede in einzelnen Domänen bestehen können, liegen die Ergebnisse der Gesamtauswertung des Haem-A-QoL in beiden Behandlungsarmen in der gleichen Größenordnung.

Auf die zusätzliche Darstellung der zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation der randomisierten Patienten wird verzichtet, da die Patientenzahlen dieser Population für eine geeignete Darstellung zu klein sind (Patienten im Q4D-Arm: N = 9, Patienten im Q7D-Arm: N = 17).

4.3.2.3.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Pathfinder™2	<p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Unerwünschte Ereignisse wurden während der gesamten Studiendauer erhoben.</p> <p><u>Definition</u> Jedes UE, das bei einem Patienten während der klinischen Studie nach Gabe von Turoctocog alfa pegol auftrat, auch wenn es nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Turoctocog alfa pegol-Exposition stand, wurde dokumentiert. Ein UE konnte daher jedes ungünstige Ereignis, jeder ungewöhnliche Laborbefund, jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Turoctocog alfa pegol stand. Die UE wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 16.1, kodiert.</p> <p>Neben den UEs werden die Todesfälle und die Raten der Hemmkörperentwicklung ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten) dargestellt.</p> <p>Nicht als UE wurden folgende Ereignisse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorab geplante Eingriffe, es sei denn die Ursache für den Eingriff hat sich während der Studie verschlechtert • Erkrankungen oder Zustände, die erstmalig im Verlauf der Studieneingangsuntersuchung festgestellt wurden, aber schon vorher existierten. Diese wurden der Krankheitsgeschichte des Patienten hinzugefügt • Blutungsepisoden <p>Jedes UE, das einer der folgenden Kategorien zugerechnet werden konnte, wurde als schwerwiegendes UE (SUE) erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • ein lebensbedrohliches Ereignis • ein Ereignis, das eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich machte • ein Ereignis, das zu einer anhaltenden oder relevanten Beeinträchtigung führte • ein Ereignis, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führte • jedes andere Ereignis, das keine der oben aufgeführten Kriterien erfüllt, aber nach medizinischer Beurteilung einen Eingriff oder eine medizinische Maßnahme erforderte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Bei allen UE, die nicht die Kriterien eines SUE erfüllten, wurde vom Prüfarzt eingeschätzt, ob es sich um ein geringfügiges, mittelschweres oder schweres UE handelt. Folgende Definitionen liegen dieser Einteilung zugrunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringfügiges UE: Keine oder nur vorübergehende Symptome und keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Mittelschweres UE: Deutliche Symptome mit mittelschwerer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten • Schweres UE: Bedeutsame Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten. Das UE kann nicht toleriert werden <p>Alle Ereignisse, die der oben genannten Definition eines UE bzw. SUE entsprechen, wurden gesammelt und dem Prüfarzt gemeldet. Der Prüfarzt wurde dazu angehalten, eine Diagnose zu stellen. Die gestellte Diagnose wurde in einem UE-Bogen erfasst. Bei fehlender Diagnose wurden lediglich die einzelnen Anzeichen oder Symptome des UE erfasst.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Ergebnisse der UE werden deskriptiv sowohl als Gesamtraten als auch getrennt nach SOC und PT dargestellt. Die UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn bei einer Patientengruppe von mehr als 100 Patienten das UE bei ≥ 10 Patienten auftrat. Bei Patientengruppen unter 100 Patienten werden die UE nach SOC und PT dargestellt, wenn dieses UE bei mindestens 10 % dieser Patienten auftrat.</p>
Pathfinder ^{TM3}	Die Operationalisierung erfolgte wie für die Studie Pathfinder ^{TM2} beschrieben.

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pathfinder ^{TM2}	– ¹	nein	– ²	ja	ja	niedrig
Pathfinder ^{TM3}	– ¹	nein	– ²	ja	ja	niedrig

¹) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht sinnvoll.

²) Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bei der alle Patienten die Studienmedikation erhalten sollten, ist die Bewertung des ITT-Prinzips nicht sinnvoll. Die Datenauswertung erfolgte auf Basis des *Full-Analysis-Sets*. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, wurden für die Analyse berücksichtigt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei Pathfinder^{TM2} um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende unverblindete Studie. Alle Patienten erhielten Turoctocog alfa pegol (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugewiesene Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt.

Bei der Studie Pathfinder^{TM3} handelt es sich um eine einarmige, offene Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol während operativer Eingriffe untersucht wurde. Da diese Datenauswertung auch auf Basis des Full-Analysis-Sets erfolgt, werden alle Patienten, die die zugewiesene Studienmedikation erhalten haben, für die Analyse berücksichtigt. Eine ITT-Auswertung ist auch für diese Studie nicht angezeigt. In dieser Studie wurden Patienten der Studie Pathfinder^{TM2} behandelt, die eine schwere Operation benötigten. Nach Abschluss der Operation und der Teilnahme an der Studie Pathfinder^{TM3} kehrten die Patienten in die Studie Pathfinder^{TM2} zurück und wurden gemäß ihrem vorherigen Behandlungsarm weiterbehandelt.

Eine potenzielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlicher Versorgungsstandards in einzelnen Ländern der international durchgeführten Studie wurde mit einer Auswertung einer zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation reduziert.

Die Dokumentation, Kodierung und das Berichten der klinischen Studiendaten zur Sicherheit von Turoctocog alfa pegol erfolgte nach etablierten wissenschaftlichen Standards. Trotz des nicht vergleichenden Studiendesigns der Studien Pathfinder^{TM2} und Pathfinder^{TM3} ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts unerwünschte Ereignisse als niedrig einzustufen.

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

Unerwünschte Ereignisse in der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2}, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2} prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter dargestellt.

Tabelle 4-83: UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Hauptphase, UE-Gesamtraten			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Zeit in der Studie (Jahre)	143,39	21,20	122,19
Anzahl der Expositionstage	13.452	1.919	11.533
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)			
UE gesamt	135 (77,1)	22 (88,0)	113 (75,3)
leichte UE	123 (70,3)	19 (76,0)	104 (69,3)
moderate UE	47 (26,9)	7 (28,0)	40 (26,7)
schwere UE	9 (5,1)	1 (4,0)	8 (5,3)
SUE	10 (5,7)	3 (12,0)	7 (4,7)
Therapieabbrüche wegen UE	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-84: UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Hauptphase, UE nach SOC und PT			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Zeit in der Studie (Jahre)	143,39	21,20	122,19
Anzahl der Expositionstage	13.452	1.919	11.533
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)			
UE gesamt	135 (77,1)	22 (88,0)	113 (75,3)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)			
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (38,3)	11 (44,0)	56 (37,3)
Nasopharyngitis	23 (13,1)	3 (12,0)	20 (13,3)
Infektion der oberen Atemwege	14 (8,0)	5 (20,0)	9 (6,0)
Virusinfektion	6 (3,4)	4 (16,0)	2 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	30 (17,1)	7 (28,0)	23 (15,3)

Pathfinder™2: Hauptphase, UE nach SOC und PT			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Erkrankungen des Nervensystems	31 (17,7)	6 (24,0)	25 (16,7)
Kopfschmerz	25 (14,3)	5 (20,0)	20 (13,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (15,4)	5 (20,0)	22 (14,7)
Übelkeit	8 (4,6)	3 (12,0)	5 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (16,0)	6 (24,0)	22 (14,7)
Verletzung der Gliedmaßen	5 (2,9)	3 (12,0)	2 (1,3)
Untersuchungen	17 (9,7)	4 (16,0)	13 (8,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (12,6)	6 (24,0)	16 (10,7)
Epistaxis	3 (1,7)	3 (12,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18 (10,3)	5 (20,0)	13 (8,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (8,6)	5 (20,0)	10 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (5,1)	3 (12,0)	6 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (4,6)	3 (12,0)	5 (3,3)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)			

In der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 berichteten 135 Patienten (77,1 %), die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, 423 UE. Von diesen Patienten berichteten 10 Patienten von 13 SUE. Diese SUE wurden nach MedDRA folgendermaßen kodiert: Fraktur des Unterarms, Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien, Pankreaskarzinom mit Metastasen, Diszitis, Magenvarizen, infektiöse Spondylitis, Oberschenkelhalsfraktur, infektiöse Enteritis, Virusinfektion, Krampfanfall, Infektion an der Katheterstelle, Faktor VIII-Hemmung und Komplikation mit dem Applikationssystem.

26 UE und 2 SUE wurden vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang stehend bewertet.

Faktor VIII-Hemmkörper traten bei 1 von 177 Patienten (0,6 %) auf, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind. Dieser Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die Faktor VIII-Hemmkörperrate beträgt insgesamt 0,13% pro PTP-Patientenjahr (1 Hemmkörper bezogen auf 785 Patientenjahre der zuvor behandelten Patienten (PTP)).

Im Hauptteil der Studie Pathfinder™2 ist kein Todesfall eingetreten und kein Patient hat die Studie aufgrund von UE/SUE abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse in der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten, die in der Hauptphase und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter und erhaltene Dosierung (50 I.E./kg, Q4D und 75 I.E./kg, Q7D) dargestellt. Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt und sind bei der Darstellung daher möglicherweise in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen. Da weniger als 10 Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre im Q7D-Regime behandelt worden sind, wird auf die separate Darstellung der UE nach SOC und PT für diese Patienten verzichtet.

Tabelle 4-85: UE-Gesamtraten in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I, UE-Gesamtraten						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten ¹	N = 175	N = 38	N = 25	N = 6	N = 150	N = 32
Zeit in der Studie (Jahre)	249,58	15,14	36,22	1,91	213,36	13,23
Anzahl der Expositionstage	23.541	808	3.355	105	20.186	703
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	151 (86,3)	26 (68,4)	25 (100,0)	4 (66,7)	126 (84,0)	22 (68,8)
leichte UE	138 (78,9)	24 (63,2)	22 (88,0)	4 (66,7)	116 (77,3)	20 (62,5)
moderate UE	70 (40,0)	10 (26,3)	9 (36,0)	1 (16,7)	61 (40,7)	9 (28,1)
schwere UE	17 (9,7)	1 (2,6)	3 (12,0)	1 (16,7)	14 (9,3)	0 (0,0)
SUE	19 (10,9)	1 (2,6)	4 (16,0)	1 (16,7)	15 (10,0)	0 (0,0)
Therapieabbrüche wegen UE	4 (2,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (16,7)	4 (2,7)	0 (0,0)
Todesfälle	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
¹) Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-86: UE nach SOC und PT in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Extensionsphase I, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 175	N = 38	N = 25	N = 6	N = 150	N = 32
Zeit in der Studie (Jahre)	249,58	15,14	36,22	1,91	213,36	13,23
Anzahl der Expositionstage	23.541	808	3.355	105	20.186	703
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	151 (86,3)	26 (68,4)	25 (100,0)	4 (66,7)	126 (84,0)	22 (68,5)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)						
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (49,7)	12 (31,6)	13 (52,0)	–	74 (49,3)	12 (37,5)
Nasopharyngitis	35 (20,0)	2 (5,3)	5 (20,0)	–	30 (20,0)	2 (6,3)
Infektion der oberen Atemwege	18 (10,3)	3 (7,9)	5 (20,0)	–	13 (8,7)	3 (9,4)
Sinusitis	3 (1,7)	2 (5,3)	1 (4,0)	–	2 (1,3)	2 (6,3)
Virusinfektion	6 (3,4)	0 (0,0)	4 (16,0)	–	2 (1,3)	0 (0,0)
Ohreninfektion	4 (2,3)	0 (0,0)	3 (12,0)	–	1 (0,7)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	54 (30,9)	9 (23,7)	11 (44,0)	–	43 (28,7)	6 (18,8)
Arthralgie	16 (9,1)	6 (15,8)	4 (16,0)	–	12 (8,0)	4 (12,5)
Schmerz in einer Extremität	8 (4,6)	0 (0,0)	3 (12,0)	–	5 (3,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (22,3)	6 (15,8)	7 (28,0)	–	32 (21,3)	6 (18,8)
Kopfschmerz	31 (17,7)	6 (15,8)	6 (24,0)	–	25 (16,7)	6 (18,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (23,4)	2 (5,3)	6 (24,0)	–	35 (23,3)	1 (3,1)
Übelkeit	10 (5,7)	0 (0,0)	3 (12,0)	–	7 (4,7)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (24,6)	5 (13,2)	11 (44,0)	–	32 (21,3)	3 (9,4)
Verletzung der Gliedmaßen	5 (2,9)	0 (0,0)	3 (12,0)	–	2 (1,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	20 (11,4)	5 (13,2)	4 (16,0)	–	16 (10,7)	5 (15,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (20,6)	4 (10,5)	10 (40,0)	–	26 (17,3)	2 (6,3)
Schmerzen im Oropharynx	11 (6,3)	1 (2,6)	2 (8,0)	–	9 (6,0)	0 (0,0)

Pathfinder™2: Extensionsphase I, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten ¹	N = 175	N = 38	N = 25	N = 6	N = 150	N = 32
Husten	9 (5,1)	1 (2,6)	4 (16,0)	–	5 (3,3)	1 (3,1)
Epistaxis	5 (2,9)	0 (0,0)	4 (16,0)	–	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (14,3)	3 (7,9)	5 (20,0)	–	20 (13,3)	3 (9,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (10,3)	3 (7,9)	6 (24,0)	–	12 (8,0)	0 (0,0)
grippeähnliche Erkrankung	5 (2,9)	0 (0,0)	3 (12,0)	–	2 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (6,9)	1 (2,6)	3 (12,0)	–	9 (6,0)	1 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (6,9)	1 (2,6)	2 (8,0)	–	10 (6,7)	1 (3,1)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (5,7)	1 (2,6)	3 (12,0)	–	7 (4,7)	1 (3,1)

¹) Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein.
 UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); PT: Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 berichteten 151 Patienten (86, 3%) im 50 I.E./kg, Q4D, Prophylaxe-Arm 701 UE und 26 Patienten (68,4 %) im 75 I.E./kg, Q7D, Prophylaxe-Arm 71 UE. Von diesen Patienten berichteten 19 Patienten (10,9 %) im Q4D-Arm von 27 SUE und 1 Patient (2,6 %) im Q7D-Arm von 1 SUE. Die SUE im Q4D-Arm wurden folgendermaßen nach MedDRA kodiert: Fraktur des Unterarms, Analabszess, Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien, Dislokation eines medizinischen Gerätes, Pankreaskarzinom mit Metastasen, Cholezystitis, Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät, Diszitis, Magenvarizen, infektiöse Spondylitis, Oberschenkelhalsfraktur, infektiöse Enteritis, hepatozelluläres Karzinom, Virusinfektion, IgA Nephropathie, Ulkus duodeni, Verkehrsunfall, hypertrophische Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose, Hirninfarkt, zerebrale Mikroblutung, Synovitis, Krampfanfall, Infektion an der Katheterstelle, Faktor VIII-Hemmung, Verletzung und Komplikation mit dem Applikationssystem. Im Q7D-Arm wurde das SUE als Knöchelfraktur kodiert.

Im Q4D-Arm wurden 35 UE und 2 SUE und im Q7D-Arm 4 UE vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang stehend bewertet. Bei den SUE handelte es sich um die SUE, die während der Hauptphase aufgetreten sind. In der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 trat kein Faktor VIII-Hemmkörper auf.

In der Extensionsphase I trat ein Todesfall auf. Der verstorbene Patient wurde prophylaktisch mit 50 I.E./kg (Q4D) Turoctocog alfa pegol behandelt und es wurde zuvor ein Pankreaskarzinom mit Metastasen bei diesem Patienten diagnostiziert. Dieser Todesfall wurde nicht vom Prüfarzt mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung gebracht.

In der Extensionsphase I haben 5 Patienten (davon 4 aus dem Q4D-Arm und 1 aus dem Q7D-Arm) die Studie aufgrund von SUE abgebrochen. Zu den Studienabbrechern gehören die Patienten mit dem hepatozelluläres Karzinom, dem Pankreaskarzinom mit Metastasen, dem Verkehrsunfall, dem Ulkus duodeni und der Knöchelfraktur.

Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten, die in der Studie Pathfinder™2 mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter und erhaltene Dosierung (50 I.E./kg, Q4D und 75 I.E./kg, Q7D) dargestellt. Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt und sind bei der Darstellung daher möglicherweise in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen.

Tabelle 4-87: UE-Gesamtraten während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, UE-Gesamtraten						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 177	N = 61	N = 25	N = 12	N = 152	N = 49
Zeit in der Studie (Jahre)	503,65	107,27	63,91	12,46	439,74	94,81
Anzahl der Expositionstage	47.484	5.783	5.921	665	41.563	5.118
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	158 (89,3)	51 (83,6)	25 (100,0)	9 (75,0)	133 (87,5)	42 (87,5)
leichte UE	146 (82,5)	49 (80,3)	22 (88,0)	9 (75,0)	124 (81,6)	40 (81,6)
moderate UE	93 (52,5)	24 (39,3)	11 (44,0)	4 (33,3)	82 (53,9)	20 (40,8)
schwere UE	26 (14,7)	7 (11,5)	4 (16,0)	1 (8,3)	22 (14,5)	6 (12,2)
SUE	23 (13,0)	6 (9,8)	4 (16,0)	1 (8,3)	19 (12,5)	5 (10,2)
Therapieabbrüche wegen UE	4 (2,3)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (8,3)	4 (2,6)	0 (0,0)
Todesfälle	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
¹) Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-88: UE nach SOC und PT während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 177	N = 61	N = 25	N = 12	N = 152	N = 49
Zeit in der Studie (Jahre)	503,65	107,27	63,91	12,46	439,74	94,81
Anzahl der Expositionstage	47.484	5.783	5.921	665	41.563	5.118
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	158 (89,3)	51 (83,6)	25 (100,0)	9 (75,0)	133 (87,5)	42 (85,7)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)						
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (58,2)	30 (49,2)	13 (52,0)	4 (33,3)	90 (59,2)	26 (53,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	46 (26,0)	8 (13,1)	7 (28,0)	1 (8,3)	39 (25,7)	7 (14,3)
Infektion der oberen Atemwege	31 (17,5)	8 (13,1)	5 (20,0)	2 (16,7)	26 (17,1)	6 (12,2)
Grippe	14 (7,9)	5 (8,2)	2 (8,0)	0 (0,0)	12 (7,9)	5 (10,2)
Tonsillitis	10 (5,6)	4 (6,6)	1 (4,0)	0 (0,0)	9 (5,9)	4 (8,2)
Virusinfektion	8 (4,5)	1 (1,6)	6 (24,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (2,0)
Ohreninfektion	4 (2,3)	1 (1,6)	3 (12,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	69 (39,0)	24 (39,3)	11 (44,0)	3 (25,0)	58 (38,2)	21 (42,9)
Arthralgie	23 (13,0)	14 (23,0)	5 (20,0)	2 (16,7)	18 (11,8)	12 (24,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (7,3)	4 (6,6)	1 (4,0)	0 (0,0)	12 (7,9)	4 (8,2)
Schmerz in einer Extremität	12 (6,8)	1 (1,6)	3 (12,0)	0 (0,0)	9 (5,9)	1 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (28,8)	14 (23,0)	9 (36,0)	3 (25,0)	42 (27,6)	11 (22,4)
Kopfschmerz	34 (19,2)	11 (18,0)	8 (32,0)	2 (16,7)	26 (17,1)	9 (18,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59 (33,3)	17 (27,9)	9 (36,0)	2 (16,7)	50 (32,9)	15 (30,6)
Diarrhoe	16 (9,0)	5 (8,2)	3 (12,0)	0 (0,0)	13 (8,6)	5 (10,2)
Übelkeit	13 (7,3)	3 (4,9)	5 (20,0)	0 (0,0)	8 (5,3)	3 (6,1)
Zahnschmerzen	10 (5,6)	3 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,6)	3 (6,1)
Schmerzen Oberbauch	7 (4,0)	2 (3,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	6 (3,9)	2 (4,1)

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

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten ¹	N = 177	N = 61	N = 25	N = 12	N = 152	N = 49
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	59 (33,3)	18 (29,5)	12 (48,0)	5 (41,7)	47 (30,9)	13 (26,5)
Kontusion	10 (5,6)	3 (4,9)	0 (0,0)	1 (8,3)	10 (6,6)	2 (4,1)
Risswunde	10 (5,6)	5 (8,2)	2 (8,0)	0 (0,0)	8 (5,3)	5 (10,2)
Verletzung der Gliedmaßen	5 (2,8)	3 (4,9)	3 (12,0)	1 (8,3)	2 (1,3)	2 (4,1)
Sturz	7 (4,0)	2 (3,3)	3 (12,2)	0 (0,0)	4 (2,6)	2 (4,1)
Kopfverletzung	2 (1,1)	2 (3,3)	2 (8,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	32 (18,1)	9 (14,8)	6 (24,0)	0 (0,0)	26 (17,1)	9 (18,4)
Erythrozytenzahl erhöht	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (26,0)	11 (18,0)	11 (44,0)	2 (16,7)	35 (23,0)	9 (18,4)
Schmerzen im Oropharynx	15 (8,5)	4 (6,6)	2 (8,0)	1 (8,3)	13 (8,6)	3 (6,1)
Husten	14 (7,9)	3 (4,9)	7 (28,0)	1 (8,3)	7 (4,6)	2 (4,1)
Epistaxis	7 (4,0)	1 (1,6)	4 (16,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	36 (20,3)	12 (19,7)	5 (20,0)	3 (25,0)	31 (20,4)	9 (18,4)
Akne	3 (1,7)	4 (6,6)	2 (8,0)	3 (25,0)	1 (0,7)	1 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (16,9)	14 (23,0)	7 (28,0)	3 (25,0)	23 (15,1)	11 (22,4)
grippeähnliche Erkrankung	6 (3,4)	1 (1,6)	4 (16,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (2,0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (8,5)	3 (4,9)	1 (4,0)	0 (0,0)	14 (9,2)	3 (6,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	10 (5,6)	2 (3,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	9 (5,9)	2 (4,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (7,3)	1 (1,6)	4 (16,0)	0 (0,0)	9 (5,9)	2 (4,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (8,5)	4 (6,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	13 (8,6)	4 (8,2)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (10,2)	2 (3,3)	5 (20,0)	0 (0,0)	13 (8,6)	2 (4,1)
Gefäßerkrankungen	15 (8,5)	6 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (9,9)	6 (12,2)
Hypertonie	14 (7,9)	4 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,2)	4 (8,2)

¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein.
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); PT: Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 (Haupt- und Extensionsphase I + II) berichteten 158 Patienten (89,3%) im 50 I.E./kg, Q4D-Prophylaxe-Arm 1.171 UE und 51 Patienten (83,6 %) im 75 I.E./kg, Q7D-Prophylaxe-Arm 315 UE. Von diesen Patienten berichteten 23 Patienten (13,0 %) im Q4D-Arm von 35 SUE und 6 Patienten (9,8 %) im Q7D-Arm von 10 SUE. Die SUE im Q4D-Arm wurden folgendermaßen nach MedDRA kodiert: Fraktur des Unterarms, Hydrozele, Depression, Analabszess, Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien, Dislokation eines medizinischen Gerätes, Pankreaskarzinom mit Metastasen, Synkope, Cholezystitis, Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät, Pneumonie, Diszitis, Magenvarizen, infektiöse Spondylitis, Magenvarizen, Oberschenkelhalsfraktur, Zellulitis, infektiöse Enteritis, hepatozelluläres Karzinom, Virusinfektion, IgA Nephropathie, Ulkus duodeni, Verkehrsunfall, hypertrophische Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose, Hirninfarkt, zerebrale Mikroblutung, Gesichtsverletzung, Synovitis, Krampfanfall, bakterielle Sepsis, Infektion an der Katheterstelle, Faktor VIII-Hemmung, Verletzung und Komplikation mit dem Applikationssystem. Im Q7D-Arm wurde das SUE als Neurom, Osteomyelitis, pathologische Fraktur, bakterielle Sepsis, tubulo-interstitielle Nephritis, Magenvarizenblutung, Pankreatitis akut, Kreislaufkollaps, Knöchelfraktur kodiert.

Im Q4D-Arm wurden 54 UE und 2 SUE und im Q7D-Arm 5 UE vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang stehend bewertet. Bei den SUE handelte es sich um die SUE, die während der Hauptphase aufgetreten sind. In der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 trat kein Faktor VIII-Hemmkörper auf.

In der Extensionsphase II traten keine weiteren Todesfälle auf und kein Patient hat die Studie aufgrund von SUE abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse in der Studie Pathfinder™3, Gesamtpopulation

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten, die während schweren Operationen mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, dargestellt. Die Angaben zu den UE beziehen sich auf die Anzahl der durchgeführten Operationen.

Tabelle 4-89: UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der Gesamtpopulation

Pathfinder™3: UE-Gesamtraten	
Operationen	N = 45
Zeit in der Studie (Jahre)	6,40
Anzahl der Expositionstage	979
Operationen mit ≥ 1 UE; n (%)	
UE gesamt	37 (77,1)
leichte UE	36 (75,0)
moderate UE	14 (29,2)
schwere UE	3 (6,3)
SUE	4 (8,3)
Therapieabbrüche wegen UE	0 (0,0)
Todesfälle	0 (0,0)
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-90: UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der Gesamtpopulation

Pathfinder™3: UE nach SOC und PT	
Operationen	N = 45
Zeit in der Studie (Jahre)	6,40
Anzahl der Expositionstage	979
Operationen mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)	
Operationen mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)	
UE gesamt	37 (77,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (35,4)
Obstipation	11 (22,9)
Übelkeit	6 (12,5)
Untersuchungen	11 (22,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (27,1)
Schmerzen während eines Eingriffes	5 (10,4)

Pathfinder™3: UE nach SOC und PT	
Operationen	N = 45
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (18,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (12,5)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)	

Im Durchschnitt wurden 21,5 Dosen Turoctocog alfa pegol pro Operation (einschließlich aller Dosen in der prä-operativen Phase) verabreicht. Dabei wurden in insgesamt 37 Operationen (77,1 %) 118 UE berichtet. Aus 4 dieser Operationen (8,3 %) wurden 5 SUE berichtet. Die SUE der Operationen wurden folgendermaßen nach MedDRA kodiert: Zahnextraktion, Blutung, Ischämie, Pankreatitis akut und Beweglichkeit vermindert. Die Blutung und die Ischämie standen laut Prüfarzt möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Diese beiden SUE traten während der gleichen Operation (Kniegelenkersatzoperation) bei einem 66-jährigen Patienten auf.

In der Studie Pathfinder™3 traten keine Faktor VIII-Hemmkörper auf, es gab keine Todesfälle und kein Patient hatte die Studie aufgrund von SUE abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population

Die zulassungskonform-behandelte OECD-Population unterschied sich in Bezug auf das Auftreten von UE kaum von der Gesamtpopulation. Die detaillierten Ergebnisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

Zusammenfassend traten während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 bei 88,5 % der Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Q4D-Prophylaxe-Arm UE auf; bei 7,7 % traten SUE auf. Im Q7D-Arm traten bei 80,0 % der Patienten UE auf; bei 6,7 % traten SUE auf. In der Gesamtpopulation berichteten zum Vergleich 89,3 % im Q4D-Arm von UE und 13,0 % von SUE. Im Q7D-Arm berichteten 83,6 % von UE und 9,8 % von SUE. Außerdem handelte es sich bei dem in der Extensionsphase I verstorbenen Patienten sowie dem Patienten, bei dem sich Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt haben, um Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population. Ein Patient (1,3 %) der zulassungskonform-behandelten OECD-Population brach die Studie aufgrund von UE ab; in der Gesamtpopulation waren es hingegen 2,9 %. In der Studie Pathfinder™3 wurden in insgesamt 14 Operationen (66,7 %) 44 UE berichtet. Aus 2 Operationen (9,5 %) wurden 3 SUE berichtet.

Insgesamt sind die UE-Raten beider Populationen vergleichbar und daher lassen sich die Ergebnisse zum Auftreten von UE während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die Hämophilie A zählt zu den seltenen Erkrankungen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl waren im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien von Turoctocog alfa pegol keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant, zumal es sich ausnahmslos um Studien ohne Kontrollarm handelt.

Eine Subgruppenanalyse für das Geschlecht ist nicht zielführend, da die Hämophilie A bei Frauen nur ausgesprochen selten auftritt und daher keine Hämophilie A-Patientinnen in den klinischen Studien zu Turoctocog alfa pegol eingeschlossen worden sind. Auch wurden keine Subgruppen nach Krankheitsschwere gebildet, da ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Studien eingeschlossen worden sind.

Die Ergebnisse wurden zu jedem Endpunkt, soweit zielführend, zusätzlich nach präspezifizierten Altersgruppen separat deskriptiv dargestellt (Jugendliche: 12–17 Jahre und Erwachsene: ≥ 18 Jahre).

Als Näherung für Zentrums- und Ländereffekte wurde *post hoc* eine Patientenpopulation gebildet, die nur Patienten aus OECD-Ländern enthält, die mit einem zulassungskonformen Prophylaxe-Regime vor Studienbeginn behandelt worden sind. Die Ergebnisse aus dieser Subpopulation sind jeweils im Anschluss an die einzelnen Endpunkte tabellarisch dargestellt und dienen der Schlussfolgerung für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.

Turoctocog alfa pegol hat in 2 Studien mit insgesamt 186 Patienten sowohl seine Wirksamkeit als auch seine Sicherheit und Verträglichkeit in jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A während der Prophylaxe, der Bedarfsbehandlung und während operativen Eingriffen bewiesen. Zusätzlich wurden zur Herleitung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol Vorher-Nachher-Vergleiche durchgeführt. Für die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte werden die Ergebnisse aus den beiden Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3 für die Patienten mit Hämophilie A im Alter ab 12 Jahren zusammenfassend dargestellt.

Annualisierte Blutungsrate

Insgesamt traten in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 bei 60,0 % der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, Blutungen auf. Bei 43,4 % dieser Patienten traten spontane Blutungen auf und bei 41,7 % der Patienten traumatische Blutungen. Der Mittelwert der ABR in der Hauptphase lag mit imputierten Werten bei 3,75 Blutungen pro Jahr. In der Extensionsphase I traten bei 66,3 % der prophylaktisch-behandelten Patienten Blutungen auf und die ABR lag bei 3,34 Blutungen pro Jahr. Während der Prophylaxe im Q7D-Regime mit einer Injektion pro Woche traten bei 42,1 % der randomisierten Patienten (Patienten mit ≤ 2 Blutungen während der letzten 6 Monate) Blutungen auf. Der Median der ABR lag bei 0,00 Blutungen pro Jahr, der MW bei 3,59 Blutungen pro Jahr.

Der Vorher-Nachher-Vergleich wurde für die Primäranalyse mit den imputierten Blutungsraten der Studie Pathfinder™2 durchgeführt, da die auf diese Weise berechneten Blutungsraten als konservativ gelten. Während der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 wurde die Blutungsrate der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, um den Faktor 0,47 (95 % KI [0,22; 0,64]) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn mit dem vorherigen Faktor VIII-Präparat reduziert. Dieser Unterschied ist sowohl statistisch signifikant als auch klinisch-relevant. Während der Extensionsphase I wurde die ABR um den Faktor 0,54 (95 % KI [0,34; 0,69]) und während der Extensionsphase II um den Faktor 0,63 (95 % KI [0,46; 0,75]) reduziert. Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs fällt in der Extensionsphase etwas deutlicher aus als in der Hauptphase. Außerdem ist der Unterschied als klinisch-relevant einzustufen, da bereits einzelne Blutungen nachhaltige Folgeschäden nach sich ziehen können [67]. Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen liegt in der gleichen Größenordnung.

Die *post hoc*-definierte zulassungskonform-behandelte OECD-Population, die zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich analysiert worden ist, zeigt während der Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol eine Reduktion der ABR um den Faktor 0,29 (95 % KI [-0,14; 0,56]) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn mit dem vorherigen Faktor VIII-Präparat. Während der Extensionsphase I wurde die ABR um den Faktor 0,41 (95 % KI [0,11; 0,61]) und während der Extensionsphase II um den Faktor 0,53 (95 % KI [0,31; 0,69]) reduziert. Der Unterschied der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Vorher-Nachher-Vergleich fällt in der Extensionsphase, ähnlich wie bei der Gesamtpopulation, etwas deutlicher aus als in der Hauptphase. Anders als das Ergebnis der Hauptphase ist das Ergebnis der Vorher-Nachher-Vergleiche während der Extensionsphasen statistisch signifikant und liegt in einer Größenordnung, die als klinisch-relevanten anzusehen ist. Aus der Konkordanz der Effektschätzer zwischen der Gesamt- und der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts ABR auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Hämostatisches Ansprechen

Insgesamt traten in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 436 Blutungen auf. Die Erfolgsrate bei der Behandlung dieser Blutungen mit Turoctocog alfa pegol betrug 83,7 % (95 % KI [79,0; 87,5]).

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 traten während der Prophylaxe im gesamten Q4D-Regime für randomisierte und nicht-randomisierte Patienten 716 Blutungen auf; im Q4D-Regime der ausschließlich randomisierten Patienten traten 13 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm für alle Patienten 82,7 % (95 % KI [78,1; 86,4]); die Erfolgsrate der randomisierten Patienten im Q4D-Arm lag bei 100,0 %. Im Q7D-Regime, das während der Extensionsphase I ausschließlich randomisierte Patienten enthielt, traten 25 Blutungen auf, die mit einer Erfolgsrate von 80,8 % (95 % KI [60,3; 92,1]) behandelt worden sind.

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 (Haupt- und Extensionsphase I und II) traten im Q4D-Arm 1169 Blutungen auf; bei Patienten des Q7D-Arms traten 157 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm 83,9 % (95 % KI [79,9; 87,2]) und im Q7D-Arm 81,6 % (95 % KI [73,7; 87,6]).

Für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population traten in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 123 Blutungen auf. Die Erfolgsrate des hämostatischen Ansprechens mit Turoctocog alfa pegol in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population beträgt 77,5 % (95 % KI [68,1; 84,8]).

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 traten während der Prophylaxe im Q4D-Regime für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population 222 Blutungen auf; im Q7D-Regime traten 14 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm der zulassungskonform-behandelten OECD-Population 75,8 % (95 % KI [66,9; 83,0]) und im Q7D-Arm 80,5 % (95 % KI [48,4; 94,8]).

Während der gesamten Studiendauer von PathfinderTM2 (Haupt- und Extensionsphase I und II) traten im Q4D-Arm der zulassungskonform-behandelten OECD-Population 375 Blutungen auf; bei Patienten des Q7D-Arms traten 73 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm 79,0 % (95 % KI [71,1; 82,5]) und im Q7D-Arm 76,3 % (95 % KI [66,6; 83,8]).

Wirksamkeit während einer Operation

Insgesamt wurden 45 Operationen bei 33 Patienten durchgeführt. Die hämostatische Wirkung von Turoctocog alfa pegol wurde bei 22 Operationen (48,9 %) mit „ausgezeichnet“ und bei 21 Operationen (46,7 %) mit „gut“ bewertet. Dies entspricht einer Erfolgsquote von 95,6 %. Bei lediglich 2 Operationen (4,4 %) wurde das Ansprechen als „mäßig“ eingestuft. Am Tag der Operation wurden 2 Bluttransfusionen in 2 Operationen durchgeführt. Das transfundierte Volumen lag zwischen 800 mL und 1.000 mL. Post-operativ zwischen Tag 1–6 wurden für 5 Operationen 9 Blutprodukttransfusionen durchgeführt. Insgesamt wurde bei 10 von 11 Operation (90,9 %) Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Der zu erwartende Blutverlust, der vom Prüfarzt vor der Operation geschätzt worden war, unterscheidet sich nicht wesentlich von dem durchschnittlich bestimmten Blutverlust während der Operation.

Bei der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wurden 19 Operationen bei 15 Patienten durchgeführt. Das hämostatische Ansprechen von Turoctocog alfa pegol wurde während allen Operationen als Erfolg gewertet. Post-operativ am Tag 1–6 wurde für 1 Operation 1 Blutprodukttransfusion (100,0 %) mit Erythrozytenkonzentrat durchgeführt. Der zu erwartende Blutverlust unterschied sich nicht wesentlich von dem durchschnittlich bestimmten Blutverlust.

EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-VAS lag zum Ende der Hautphase um 2,1 Punkte (95 % KI [0,3; 3,9]) im Vergleich zu Studienbeginn erhöht. Dieser Unterschied ist eine statistisch signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Das 95 % KI des Hedges' g lag nicht komplett außerhalb der 0,2-Grenze, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass dieser Effekt nicht klinisch relevant ist. Die Auswertung des Vergleichs zwischen Zeitpunkt V1 und V17 ergab, im Gegensatz zum Vergleich von V1 und V13, keine signifikanten Veränderungen. In der zulassungskonform-behandelten OECD-Population ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Effekte durch die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Dennoch haben alle Ergebnisse dieser Vergleiche die gleiche Effektrichtung. Auch liegen die Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustandes der randomisierten Patientenpopulation sowohl im Q4D- als auch im Q7D-Behandlungsarm in der gleichen Größenordnung.

Insgesamt scheint die Effektstärke zu niedrig zu sein, um klinisch nicht relevante Veränderungen im Score des allgemeinen Gesundheitszustandes der Hämophilie A-Patienten ausschließen zu können. Der Gesundheitszustand der Gesamtpopulation bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist aber mindestens als gleichwertig im Vergleich zur Vortherapie anzusehen.

Faktor VIII-Talspiegel

Die Studie Tiede *et al.* 2013 zeigt, dass Turoctocog alfa pegol eine im Vergleich zum vorherigen Faktor VIII-Präparat um den Faktor 1,56 (95 % KI [1,42; 1,72]) verlängerte Halbwertszeit und eine um den Faktor 0,67 (95 % KI [0,55; 0,81]) reduzierte Clearance hat [68]. Die vorherigen Faktor VIII-Präparate der Studie Tiede *et al.* 2013 waren ausschließlich Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit und daher können diese Ergebnisse belegen, dass Turoctocog alfa pegol eine im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit verlängerte Wirksamkeit besitzt.

Für die Faktor VIII-Talspiegel im Zeitraum V1–V8 wurden 834 Messungen eingeschlossen. Das Ergebnis der Faktor VIII-Talspiegel in diesem Zeitraum betrug 3,0 % (95 % KI [2,6; 3,4]). Für die Extensionsphase I wurden 294 Messungen miteinbezogen und die Talspiegel betragen 2,6 % (95 % KI [2,1; 3,2]). Bei der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wurden für den Zeitraum V1–V8 392 Messungen in das Model eingeschlossen und das Ergebnis der Faktor VIII-Talspiegel dieser Messungen betrug 2,5 % (95 % KI [2,0; 3,0]). Für die Extensionsphase I wurden 133 Messungen miteinbezogen und der Talspiegel betrug 2,0 % (95 % KI [1,5; 2,7]).

Durch die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol liegen die Talspiegel der Hämophilie A-Patienten in der Nähe des angestrebten Therapieziels von ≥ 3 %.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die HRQoL wurden die Ergebnisse der Haemo-QoL- und Haem-A-QoL-Fragebögen dargestellt. Insgesamt zeigte sich für alle Erhebungszeitpunkte ein grundsätzlich gute LQ im Haem-A-QoL und Haemo-QoL [43]. Dies gilt auch, trotz möglicher Unterschiede in einzelnen Domänen, für die HRQoL der randomisierten Patientenpopulation im Q4D- und Q7D-Behandlungsarm. Für den Haem-A-QoL wurden Vergleiche zwischen V1 und V13 sowie zwischen V1 und V17 für die einzelnen Domänen und den Gesamtscore durchgeführt.

Die vergleichenden Auswertungen des Haem-A-QoL ergaben, dass die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Laufe der Studie PathfinderTM2 im Vergleich zur Vortherapie zu signifikanten Verbesserungen in verschiedenen Domänen führte. Zum Zeitpunkt V13 hatte sich im Vergleich zur Vortherapie die Domäne körperliche Gesundheit um -8,5 (95 % KI [-11,4; -5,6]) verbessert, die Domäne Gefühle um -3,5 (95 % KI [-6,4; -0,7]), die Domäne Selbsteinschätzung um -2,9 (95 % KI [-5,8; 0,0]) und die Domäne Arbeit/Schule um -4,8 (95 % KI [-7,8; -1,7]). Dadurch ergab sich zum Zeitpunkt V13 eine signifikante Gesamtverbesserung von -2,3 (95 % KI [-3,7; -0,8]) im Vergleich zur Vortherapie. Zum Zeitpunkt V17 ergaben sich im Vergleich zu V1 signifikante Verbesserungen in der Domäne körperliche Gesundheit um -4,5 (95 % KI [-8,1; -0,9]). Der Gesamtwert zeigte keine signifikante Veränderung.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung im Haem-A-QoL wurde der Hedges' g berechnet. Die obere Grenze des 95 % KI des Hedges' g liegt nie komplett unter der -0,2-Grenze, ab der sicher ausgeschlossen werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch nicht relevant ist. Dieser geringe Effekt ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass bereits zu Studienbeginn die überwiegende Anzahl der Patienten eine gute HRQoL berichteten und daher eine Verbesserung der HRQoL nur noch in einer eingeschränkten Größenordnung möglich war [43].

Die Ergebnisse der HRQoL auf Grundlage des Haem-A-QoL der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation ergaben während der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu V1 für den Zeitpunkt V13 eine signifikante Verbesserung von -5,9 (95 % KI [-10,5; -1,4]) in der Domäne Arbeit/Schule. Zum Zeitpunkt V17 ergaben sich im Vergleich zu V1 keine signifikanten Verbesserungen. Auch ergaben sich für die Gesamtwerte dieser beiden Erhebungszeitpunkte keine signifikanten Verbesserungen für die zulassungskonform-behandelte OECD-Patientenpopulation.

In der Domäne körperliche Gesundheit, die mit größter Beeinträchtigung der HRQoL der Hämophilie-Patienten assoziiert ist, und im Gesamtergebnis bestehen in der Gesamtpopulation (FAS) signifikante Verbesserung bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol [69]. Die berichtete HRQoL der Gesamtpopulation (FAS) bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist daher besser, oder zumindest gleichwertig, im Vergleich zur berichteten HRQoL während der Vortherapie. Da die Effektrichtung des Vorher-Nachher-Vergleichs in beiden untersuchten Populationen identisch war, wird dieses Ergebnis auch als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Unerwünschte Ereignisse

In der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 berichteten 135 Patienten (77,1 %), die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, 423 UE. Von diesen Patienten berichteten 10 Patienten von 13 SUE, von denen 2 vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang stehend bewertet wurden. Eines dieser SUE war die Entwicklung von Faktor VIII-Hemmkörpern, die bei 1 von 177 Patienten (0,6 %) auftraten. In diesem Teil der Studie Pathfinder™2 traten keine Todesfälle ein und kein Patient brach die Studie aufgrund von UE/SUE ab.

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 berichteten 151 Patienten (86,3 %) im 50 I.E./kg Q4D-Prophylaxe-Arm 701 UE und 26 Patienten (68,4 %) im 75 I.E./kg Q7D-Prophylaxe-Arm 71 UE. Von diesen Patienten berichteten 19 Patienten (10,9 %) im Q4D-Arm von 27 SUE und 1 Patient (2,6 %) im Q7D-Arm von 1 SUE. In dieser Studienphase traten bei keinem weiteren Patienten Faktor VIII-Hemmkörper auf. In der Extensionsphase I trat ein Todesfall auf. Dieser Todesfall wurde vom Prüfarzt nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung gebracht. Zusätzlich brachen in der Extensionsphase I 5 Patienten die Studie aufgrund von SUE ab.

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder^{TM2} berichteten 158 Patienten (89,3%) im Q4D-Prophylaxe-Arm 1.171 UE und 51 Patienten (83,6 %) im Q7D-Prophylaxe-Arm 315 UE. Von diesen Patienten berichteten 23 Patienten (13,0 %) im Q4D-Arm von 35 SUE und 6 Patienten (9,8 %) im Q7D-Arm von 10 SUE. In der Extensionsphase II der Studie Pathfinder^{TM2} traten bei keinem weiteren Patienten Faktor VIII-Hemmkörper auf. Über die gesamte Studiendauer beträgt die Faktor VIII-Hemmkörperrate insgesamt 0,13% pro PTP-Patientenjahr (1 Hemmkörper bezogen auf 785 Patientenjahre). In der Extensionsphase II traten keine Todesfälle auf und kein Patient hat die Studie aufgrund von SUE abgebrochen.

Die zulassungskonform-behandelte OECD-Population unterschied sich in Bezug auf das Auftreten von UE nicht von der Gesamtpopulation. Zusammenfassend traten UE während der gesamten Studiendauer von Pathfinder^{TM2} bei 88,5 % der Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Q4D-Prophylaxe-Arm auf; bei 7,7 % traten SUE auf. Im Q7D-Arm traten bei 80,0 % der Patienten UE auf; bei 6,7 % traten SUE auf. In der Gesamtpopulation berichteten zum Vergleich 89,3 % im Q4D-Arm von UE und 13,0 % von SUE. Im Q7D-Arm berichteten 83,6 % von UE und 9,8 % von SUE. Bei dem in der Extensionsphase I verstorbenen Patienten sowie bei dem Patienten der Faktor VIII-Hemmkörper entwickelte, handelte es sich um Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population. Ein weiterer Patient (1,3 %) der zulassungskonform-behandelten OECD-Population brach die Studie aufgrund von UE ab; in der Gesamtpopulation waren es hingegen 2,9 %. Insgesamt sind die UE-Raten der Gesamtpopulation und der zulassungskonform-behandelten OECD-Population vergleichbar. Die Ergebnisse zum Auftreten von UE während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

In der Studie Pathfinder^{TM3} wurden in insgesamt 37 Operationen (77,1 %) 118 UE berichtet. Aus 4 dieser Operationen (8,3 %) wurden 5 SUE berichtet, wobei 2 dieser SUE möglicherweise mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang standen. Außerdem traten in der Studie Pathfinder^{TM3} keine Faktor VIII-Hemmkörper auf, es gab keine Todesfälle und kein Patient hat die Studie aufgrund von SUE abgebrochen. Die zulassungskonform-behandelte OECD-Population unterschied sich in Bezug auf das Auftreten von UE in der Studie Pathfinder^{TM3} kaum von der Gesamtpopulation und erlaubt daher eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die eingereichten Unterlagen zu Turoctocog alfa pegol sind die Zulassungsstudien auf deren Basis weitere Analysen durchgeführt wurden. Das Studienprogramm folgt der Leitlinie der EMA für die Durchführung klinischer Zulassungsstudien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten, welche einen Vergleichsarm bei Patienten mit Hämophilie A nicht fordert [1]. Alle verfügbaren plasmatischen oder rekombinanten Faktor VIII-Präparate substituieren den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII und haben damit eine mit dem körpereigenen Protein vergleichbare Wirkweise. Die Wirkung von Turoctocog alfa pegol basiert auf der Wiederherstellung der Hämostase nach Blutungen.

Dies wurde neben der Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol im Pathfinder™-Studienprogramm untersucht.

Pathfinder™2

Zur Herleitung des Zusatznutzens werden die Zulassungsstudien zu Turoctocog alfa pegol herangezogen sowie der auf diesen Studien basierenden *post hoc* durchgeführten Vorher-Nachher-Vergleich von patientenrelevanten Endpunkten zwischen der Vortherapie mit einem Faktor VIII-Präparat und der Studienmedikation mit Turoctocog alfa pegol. Dieses Vorgehen entspricht grundsätzlich § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, da basierend auf der Studie Pathfinder™2 mit der Evidenzstufe IV die „bestverfügbare Evidenzstufe“ in der Indikation Hämophilie A darstellt wird.

Bei der Studie Pathfinder™2 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A untersucht. Die Studie ist aufgeteilt in eine Hauptphase und die Extensionsphasen I und II. Die Hauptphase der Studie besteht aus einem Prophylaxe-Arm und einem Bedarfsbehandlungsarm. Patienten wurden in der Hauptphase der Studie über eine Dauer von 7–19 Monaten behandelt. Die Patienten verblieben mindestens so lange in der Studie bis der letzte Patient des Prophylaxearms mindestens 50 Expositionstage (ED) von Turoctocog alfa pegol erhalten hatte. Dieses Studiendesign erlaubt es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zu belegen.

In der Extensionsphase I und II lag der Schwerpunkt darauf, die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei einem Q7D-Dosierungsintervall (eine Injektion 75 I.E./kg pro KG i.v., alle 7 Tage) anhand der ABR zu bewerten. Die Extensionsphase II sollte zusätzliche Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit im Q4D- und Q7D-Prophylaxeregime generieren, indem die Behandlungsdauer bis zu zwei Jahren oder bis zur Markteinführung von Turoctocog alfa pegol in dem jeweiligen Land des Patienten fortgeführt wurde.

Vorher-Nachher-Vergleich

Zusätzlich zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol, liefert die Studie Pathfinder^{TM2} auch vergleichende Evidenz gegenüber der Vortherapie. Die für eine Nutzenbewertung vergleichende Evidenz wird im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs generiert, welcher Patienten mit sich selbst vergleicht, indem die Wirksamkeit ihrer Vortherapie (historische Werte) mit der von Turoctocog alfa pegol während der Studie gegenübergestellt wird.

Güte des Vorher-Nachher-Vergleichs

Die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der Blutungsraten unterliegen potenziellen Verzerrungsaspekten, die beispielsweise durch unterschiedliche Operationalisierungen vor und während der Studie sowie durch sich von Deutschland unterscheidende Therapieansätze in Ländern mit weniger leistungsfähigem Gesundheitssystem bedingt sein können. Diese Aspekte werden im Folgenden hinsichtlich der Auswertung der annualisierten Blutungsraten (ABR) diskutiert.

Operationalisierung

Für die historische ABR wurden die Blutungsereignisse während des letzten Jahres der Vorbehandlung zusammengefasst und vom Patienten während der Screening-Phase berichtet. Während der Studie Pathfinder^{TM2} können Blutungsereignisse entweder vom Patienten selbst, von der betreuenden Person oder vom Prüfarzt dokumentiert werden. Da die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol überwiegend Zuhause und durch den Patienten selbst stattfindet, wird daher auch während der Studie die überwiegende Anzahl der Blutungsepisoden vom Patienten selbst erfasst und im Patiententagebuch dokumentiert. Der Prüfarzt dokumentiert die Blutungsepisoden nur während eines Krankenhausaufenthaltes des Patienten oder wenn der Patient aus anderen Gründen nicht dazu in der Lage ist, die Blutungsepisode selbst zu dokumentieren. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Blutungsepisoden vor und während der Studie ähnlich genug operationalisiert worden sind, um eine hinreichende Vergleichbarkeit für einen Vorher-Nachher-Vergleich der Blutungsraten zu gewährleisten.

Länder-Effekte

Es handelt sich bei Pathfinder^{TM2} um eine international durchgeführte Studie. In manchen Ländern können ökonomische Gründe eine Rolle bei der Wahl des Therapieregimes spielen. So ist es in Ländern mit wenig leistungsfähigen Gesundheitssystemen oder bei geringer Verfügbarkeit von Faktor VIII-Präparaten möglich, dass Patienten überwiegend nur bei Bedarf und nicht prophylaktisch behandelt werden und dadurch ein im Vergleich zu (in anderen Ländern) prophylaktisch behandelten Patienten erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Daher ist bei einem Vorher-Nachher-Vergleich von einer potenziell geringeren Ergebnissicherheit und einer möglichen Überschätzung des Effektes der Studienmedikation auszugehen, da diese prophylaktisch angewandt wird. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen und die potenzielle Verzerrung durch Länder-Effekte zu minimieren, wurde der für Pathfinder^{TM2} herangezogene Vorher-Nachher-Vergleich zusätzlich mit einer *post hoc* definierten „zulassungskonform-behandelten OECD-Population“ berechnet. OECD-Länder sind unter anderem dadurch charakterisiert, dass sie alle über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem verfügen und einen im Vergleich zu Deutschland ähnlichen Versorgungsstandard aufweisen (d. h. regionale und ökonomische Effekte, wie z. B. länderspezifische Verfügbarkeit von Faktor VIII-Präparaten und nationale Leitlinien zur Empfehlung für das prophylaktische Therapieregime sind weitestgehend vergleichbar). Daher sind die Studienergebnisse aus den jeweiligen OECD-Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und es kann eine mögliche Überschätzung des Therapieeffektes der Studienmedikation im Vergleich zur Vortherapie reduziert werden.

Fazit zum Vorher-Nachher-Vergleich

Trotz der beschriebenen potentiellen Limitationen des Vorher-Nachher-Vergleichs stellt dieser Vergleich die „bestverfügbare Evidenzstufe“ nach § 5 Abs.3 AM-NutzenV dar. Die Operationalisierung der Blutungsraten vor und während der Studie wird als grundsätzlich hinreichend vergleichbar betrachtet, um die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs mit einer ausreichenden Sicherheit interpretieren zu können. Durch die zusätzliche Analyse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population kann die Unsicherheit hinsichtlich der Qualität der Behandlung vor Studienbeginn und die damit verbundene potenzielle Überschätzung des Therapieeffektes der Studienmedikation im Vergleich zur Vortherapie vermindert werden. Die Analyse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population ermöglicht auch die Überprüfung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Pathfinder^{TM3}

Die Studie Pathfinder^{TM3} untersucht den präventiven und therapeutischen Effekt von Turoctocog alfa pegol während und nach operativen Eingriffen. Die Studie wird zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol herangezogen, da die Ergebnisse klinisch relevant und Bestandteil der Anforderung der EMA-Leitlinie sind.

Fazit

Insgesamt wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten für die Aussagen zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A, ab einem Alter von ≥ 12 Jahren, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol werden die vergleichenden Auswertungen der Studie Pathfinder^{TM2} zu den patientenrelevanten Endpunkten „annualisierte Blutungsrate“ (ABR), „Faktor VIII-Talspiegel“, „EQ-5D-VAS“ sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens „Haem-A-QoL“) herangezogen. Zu diesen Endpunkten liegen Ergebnisse der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie vor (Vorher-Nachher-Vergleich).

Zusätzlich dazu werden die deskriptiven Ergebnisse der Endpunkte „hämostatisches Ansprechen“, „Wirksamkeit während Operationen“ und „unerwünschte Ergebnisse“ dargestellt, die den medizinisch-therapeutische Nutzen von Turoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Therapie-Settings untersucht haben. Dabei werden insbesondere die Bildung von Hemmkörpern bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol auf Endpunktebene (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs)

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Mortalität							
Während der gesamten Studiendauer, ist nur ein einziger Todesfall eingetreten, der laut Prüfarzt nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang steht. Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Mortalität nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.							nicht belegt
Morbidität							
Annualisierte Blutungsrate (ABR)							
<i>Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D</i>							
Blutungs-raten MWD (SD) ¹	-2,76 (10,99)	-3,07 (11,05)	-3,32 (11,01)	-1,36 (6,30)	-1,68 (5,90)	-1,88 (5,77)	nicht quantifizierbar
Reduktion [95 % KI] ⁵	0,47 [0,22; 0,64]	0,54 [0,34; 0,69]	0,63 [0,46; 0,75]	0,29 [-0,14; 0,56]	0,41 [0,11; 0,61]	0,53 [0,31; 0,69]	
p-Wert	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,157	p = 0,012	p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,7; -0,2]	–	-0,3 [-0,7; 0,0]	-0,4 [-0,7; 0,0]	
Talspiegel²							
Halbwertszeit-unterschied [95 % KI] ³	1,56 [1,42; 1,72]			–			nicht quantifizierbar
Talspiegel in % [95 % KI]	3,0 [2,6; 3,4]	2,6 [2,1; 3,2]	–	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 2,7]	–	
EQ-5D-VAS							
MWD [95 % KI]	2,1 [0,3; 3,9]	1,9 [-0,5; 4,3]	–	0,9 [-1,9; 3,7]	1,0 [-2,7; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,021	p = 0,120	–	p = 0,537	p = 0,595	–	
Hedges' g [95 % KI]	0,1 [-0,1; 0,3]	–	–	–	–	–	

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

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)							
Haem-A-QoL ⁴							
<i>Domäne: körperliche Gesundheit</i>							
MWD [95 % KI]	-8,5 [-11,4; -5,6]	-4,5 [-8,1; -0,9]	–	-3,4 [-7,4; 0,6]	-2,7 [-7,5; 2,2]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p < 0,001	p = 0,014	–	p = 0,092	p = 0,276	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	
<i>Domäne: Gefühle</i>							
MWD [95 % KI]	-3,5 [-6,4; -0,7]	-1,5 [-4,6; 1,5]	–	-2,4 [-6,5; 1,7]	0,3 [-4,1; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,016	p = 0,323	–	p = 0,241	p = 0,906	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
<i>Domäne: Selbsteinschätzung</i>							
MWD [95 % KI]	-2,9 [-5,8; 0,0]	-1,3 [-4,4; 1,8]	–	-2,5 [-6,6; 1,6]	-1,2 [-5,3; 2,8]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,048	p = 0,404	–	p = 0,229	p = 0,544	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
<i>Domäne: Arbeit/Schule</i>							
MWD [95 % KI]	-4,8 [-7,8; -1,7]	-3,4 [-7,1; 0,2]	–	-5,9 [-10,5; -1,4]	-3,3 [-9,2; 2,6]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,003	p = 0,064	–	p = 0,011	p = 0,265	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,5; 0,0]	–	–	-0,3 [-0,6; 0,1]	–	–	
<i>Gesamtergebnis Haem-A-QoL</i>							
MWD [95 % KI]	-2,3 [-3,7; -0,8]	-1,4 [-3,3; 0,4]	–	-1,1 [-3,1; 0,9]	-1,4 [-3,9; 1,0]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p = 0,002	p = 0,133	–	p = 0,269	p = 0,242	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Sicherheit							
<p>Während der gesamten Studiendauer (Haupt- und Extensionsphase I und II), haben sich bei 1 von 177 Patienten (0,6 %) Faktor VIII-Hemmkörper gebildet. Die Faktor VIII-Hemmkörperrate beträgt insgesamt 0,13 % pro PTP-Patientenjahr (1 Hemmkörper bezogen auf 785 Patientenjahre).</p> <p>Bei den weiteren aufgetreten SUE bestand laut Prüfarzt überwiegend kein Zusammenhang zur Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Außerdem kann bereits durch die Zulassung von einer ausreichenden Sicherheit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ausgegangen werden.</p> <p>Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Sicherheit nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>							Kein erhöhtes Schadenspotenzial
<p>¹) Eine MWD von ≤ -1 gilt als klinisch-relevant, da bereits einzelne Blutungen langwierige Folgeschäden nach sich ziehen können.</p> <p>²) Vergleichende Daten liegen nur für die Halbwertszeiten vor.</p> <p>³) Das Ergebnis zum Unterschied der Halbwertszeiten wurde der Publikation Tiede <i>et al.</i> 2013 entnommen.</p> <p>⁴) Es werden nur die Domänen dargestellt, die bei mindestens einem Vergleich signifikant unterschiedlich waren.</p> <p>⁵) Die Reduktion der Blutungsraten ist „1 minus relatives Risiko der ABR“. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.</p> <p>⁶) Zum Zeitpunkt EOT wird nur der Vorher-Nachher-Vergleich der ABR dargestellt. Daten zu den Faktor VIII-Talspiegeln wurden zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben. Für den EQ-5D-VAS und den Haem-A-QoL war eine valide Auswertung möglich, da die Rücklaufquoten zu gering waren.</p> <p>⁷) Die Anzahl der Patienten kann sich je nach Endpunkt und Zeitpunkt der Erhebung unterscheiden. Für die Angaben zur Patientenzahl wird auf Abschnitt 4.3 verwiesen.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; V13: Ende der Hauptphase; V17: Ende der Extensionsphase I, EOT: Ende der Studie/Ende der Extensionsphase II; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; PTP: Zuvor behandelte Patienten (<i>previously treated patients</i>)</p>							

Turoctocog alfa pegol senkt die annualisierte Blutungsrate im Vergleich zur Vortherapie

Das Auftreten von Blutungsepisoden ist kennzeichnend für das Krankheitsbild der Hämophilie A. Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Faktor VIII-Präparates ist es daher unerlässlich, die Blutungsepisoden und deren Häufigkeit zu erfassen. Die Reduktion von Blutungen ist das Behandlungsziel bei Hämophilie A-Patienten. Bereits wenige Blutungen können zu langfristigen Folgeschäden, insbesondere in den Gelenken, führen [12, 67]. Blutungsepisoden werden in klinischen Studien zu Faktor-Präparaten üblicherweise als annualisierte Blutungsraten (ABR) dargestellt [12, 65].

Medizinischer Nutzen

Blutungsfrei waren 40,0 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (eine Injektion alle 4 Tage (Q4D) oder 2 × wöchentlich) behandelt wurden. Der Median der annualisierten Blutungsraten (ABR) lag dabei, inklusive imputierter Blutungsereignisse, bei 1,33 Blutungsereignissen pro Jahr; für die ABR basierend auf beobachteten Blutungsereignissen lag der Median bei 1,18 Blutungsereignissen pro Jahr. Das hämostatische Ansprechen wurde bei 83,7 % der aufgetretenen Blutungen als erfolgreich beurteilt. Während Operationen (erhoben in der Studie Pathfinder™3) wurde das hämostatische Ansprechen bei 95,6 % der Operationen als Erfolg beurteilt. Faktor VIII-Hemmkörper entwickelte während der gesamten Studiendauer ein Patient. Insgesamt sind wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aufgetreten, die mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung stehen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung und die Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol sicher und effektiv ist.

Vorher-Nachher-Vergleich

Der Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wird anhand der Ergebnisse eines Vorher-Nachher-Vergleichs patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet. Bezüglich der ABR wurde hierbei die Anzahl der Blutungen der Patienten der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie herangezogen und mit dem Poisson Schätzer der imputierten ABR während der Studie verglichen. Bei der imputierten ABR wurde für Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, die Anzahl der Blutungsereignisse für die Analyse auf den Wert imputiert, der zu erwarten wäre, wenn sie die Studie tatsächlich beenden hätten. Für Patienten, die die Studie innerhalb des ersten Monats abbrachen und daher weniger als ein Monat mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden waren, wurde, unabhängig von den tatsächlich aufgetretenen Blutungen, eine ABR von 24 Blutungen pro Jahr angenommen. Diese Imputation ähnelt dem Vorgehen der *last observation carried forward* (LOCF)-Methode und durch sie werden Verzerrungen mit positiven Auswirkungen auf das Ergebnis der ABR durch Patienten mit vielen Blutungen, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben, vermieden. Daher gilt diese Analysemethode im Vergleich zu der Sensitivitätsanalyse mit nicht imputierten Blutungsraten, die ausschließlich auf beobachteten Blutungsereignissen beruht, als konservativer.

In der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 wurden 12 prophylaktisch behandelte Patienten (6,9 %) mit dem beschriebenen Vorgehen imputiert und 7 Patienten (4,0 %) wurden weniger als einem Monat mit prophylaktisch Turoctocog alfa pegol behandelt. In der Extensionsphase I wurde die ABR für 25 Patienten (14,3 %) mit der LOCF-Methode imputiert und 6 Patienten (3,4 %) wurden weniger als ein Monat behandelt. In der Extensionsphase II wurde die ABR im Q4D-Arm bei 35 Patienten (19,8 %) und im Q7D-Arm bei 36 Patienten (59,0 %) mit LOCF imputiert. Im Q4D-Arm wurden 6 Patienten (3,4 %) weniger als einen Monat mit Turoctocog alfa pegol behandelt; im Q7D-Arm waren es 2 Patienten (3,3 %). In der randomisierten Patientenpopulation wurde die ABR im Q4D-Arm bei 1 Patienten (5,9 %) und im Q7D-Arm bei 8 Patienten (21,1 %) mit LOCF imputiert. Im Q4D-Arm wurde kein Patient weniger als einen Monat mit Turoctocog alfa pegol behandelt; im Q7D-Arm waren es 2 Patienten (5,3 %).

Gesamtpopulation

Der Mittelwert (MW) der historischen Blutungsrate vor Studieneinschluss betrug 5,99 (Standardabweichung (SD): 10,80) Blutungsepisoden pro Jahr, der berechnete Poisson Schätzer der Blutungsrate während der Studie betrug 3,17 (95 % KI [2,42; 4,15]) Blutungsepisoden pro Jahr. Der Vergleich dieser Mittelwerte ergibt, dass die Blutungsrate der Gesamtpopulation während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol um den Faktor 0,47 (95 % KI [0,22; 0,64]) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn reduziert wurde. Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz (MWD) der Blutungsraten von -2,76 Blutungen pro Jahr. Der Unterschied ist statistisch signifikant und wird auch als klinisch-relevant eingestuft, da bereits einzelne Blutungen langwierige Folgeschäden nach sich ziehen können [67].

Der Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich in der Extensionsphase der Studie Pathfinder™2 fällt sogar noch deutlicher aus als in der Hauptphase: Der Poisson Schätzer der ABR lag in der Extensionsphase I bei 2,73 Blutungen pro Jahr und im Vergleich zum Studienbeginn war die ABR um den Faktor 0,54 (95 % KI [0,34; 0,69]) reduziert. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,07 Blutungen pro Jahr. In der Extensionsphase II lag der Poisson Schätzer der ABR im Q4D-Arm bei 2,21 Blutungen pro Jahr und im Vergleich zum Studienbeginn war sie um den Faktor 0,63 (95 % KI [0,46; 0,75]) reduziert. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,32 Blutungen pro Jahr. Die Ergebnisse der Vorher-Nachher-Vergleiche in der Extensionsphase sind, wie das Ergebnis der Hauptphase der Studie, statistisch signifikant und klinisch-relevant.

Für den Vorher-Nachher-Vergleich der ABR basierend auf ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen liegt das Ergebnis in der gleichen Größenordnung.

OECD-Population

Da es sich, wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, bei der Studie Pathfinder™2 um eine internationale, multizentrische Studie handelt, ist der patientenrelevante Zusatznutzen in der Reduktion der Blutungsrate bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu diskutieren. Dies wird in der Indikation Hämophile A insbesondere dadurch erforderlich, dass die Versorgung der Patienten von der ökonomischen Situation und der Leistungsfähigkeit des jeweiligen nationalen Gesundheitssystems abhängen kann. Um dies bei dem Vorher-Nachher-Vergleich adäquat zu berücksichtigen, wurde dieser Vergleich ergänzend für eine *post hoc* definierte zulassungskonform-behandelte OECD-Population durchgeführt. Diese Patienten wurden somit hinsichtlich Dosis und Behandlungsintervall schon vor Studienbeginn zulassungskonform und in einem der OECD-Länder behandelt und gelten daher als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Abgesehen von der Herkunft und der Therapiehistorie sind die weiteren Patientencharakteristika zwischen beiden Populationen vergleichbar.

Die Blutungsrate wurde in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol um den Faktor 0,29 (95 % KI [-0,14; 0,56]) im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn reduziert. Die MWD der Blutungsraten betrug -1,36 Blutungsepisoden pro Jahr. Da die Effektschätzer für die Veränderung der ABR in beiden Populationen (Gesamt- und zulassungskonform-behandelten OECD-Population) in die gleiche Richtung zeigen, läßt sich die fehlende statistische Signifikanz in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population mit der reduzierten Stichprobengröße erklären. Die Anzahl der Patienten der Gesamtpopulation im Vorher-Nachher-Vergleich betrug N = 135 (77,1 %); die Anzahl der Patienten in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population betrug N = 78 (44,6 %).

Zum Ende der Extensionsphase I wurde die Blutungsrate in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population mit Turoctocog alfa pegol um den Faktor 0,41 (95 % KI [0,11; 0,61]) reduziert. Die MWD der Blutungsraten von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie betrug dabei -1,68 Blutungen pro Jahr. Zum Ende der Extensionsphase II wurde die Blutungsrate um den Faktor 0,53 (95 % KI [0,31; 0,69]) reduziert, die MWD der Blutungsraten betrug dabei -1,88 Blutungen pro Jahr. Diese Unterschiede sind, ähnlich wie bei der Gesamtpopulation, etwas deutlicher als in der Hauptphase und statistisch signifikant sowie klinisch relevant, da das Verhindern einer Blutungsepisode für den Patienten bereits von klinischer Bedeutung ist.

Fazit zur ABR

Das Ergebnis des Vorher-Nachher-Vergleiches des Endpunkts ABR zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung während der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie. Dieser Vorteil fällt für die Extensionsphasen, d. h. nach längerer Behandlung mit Turoctocog alfa pegol, deutlicher aus als für die Hauptphase der Studie. Dieser Unterschied besteht auch für die Subpopulation der zulassungskonform-behandelten OECD-Population und ist für die Extensionsphase statistisch signifikant und klinisch-relevant. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts ABR auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Insgesamt wird für den Endpunkt ABR auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs und unter Berücksichtigung dessen in Abschnitt 4.4.1 diskutierter Limitationen davon ausgegangen, dass ein Zusatznutzen vorliegt, dieser aber nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt. Für den Endpunkt ABR wird gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Erhöhte Faktor VIII-Talspiegel durch Turoctocog alfa pegol reduzieren die Blutungs-raten

Die Talspiegel, die notwendig sind, um das Risiko von spontanen Blutungen zu minimieren und deshalb bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A angestrebt werden, liegen bei 3–5 % [19, 20]. Da die Halbwertszeit von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie mit Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit um 1,56 (95 % KI [1,42; 1,72]) erhöht ist, wird das Erreichen dieses Zielwertes entscheidend erleichtert [68]. Die zulassungskonforme Behandlung mit dem halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparat Turoctocog alfa pegol kann dazu beitragen, die Faktor VIII-Talspiegel dauerhaft in dem angestrebten Bereich von mindestens 3 % zu halten. Da eine zulassungskonform-angewendete Injektion von 50 I.E/kg Turoctocog alfa pegol den Faktor VIII-Talspiegel für 4,5 Tage über den angestrebten Talspiegeln von 3 % halten kann und für 3,6 Tage sogar über 5 %, ist eine dauerhafte Reduktion des Blutungsrisikos bei geringerer Injektionsfrequenz möglich [63, 68]. Angewandt als Prophylaxe kann das halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparat Turoctocog alfa pegol die Talspiegel trotz geringer Injektionsfrequenz im Bereich der moderaten Hämophilie erreichen und somit das Risiko für spontane Blutungen senken.

Auswertung der Faktor VIII-Talspiegel bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol

Gesamtpopulation

In der Studie PathfinderTM2 konnte gezeigt, dass die im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit erhöhten Talspiegel durch Turoctocog alfa pegol auch während einer Prophylaxe über mehrere Monate aufrechterhalten werden können. Das Ergebnis der Analyse der Faktor VIII-Talspiegel betrug für den Studienzeitraum V1–V8, bei dem jeder Patient mindestens 50 Expositionstage von Turoctocog alfa pegol aufwies, 3,0 % (95 % KI [2,6; 3,4]). Dieser Zeitraum wurde ausgewählt, da V8 der letzte Besuch der Patienten im Studienzentrum war, an dem alle Patienten teilnehmen mussten. Nachdem der letzte Patient 50 Expositionstage aufwies, konnten Patienten direkt nach V8 zum letzten Besuch der Hauptphase übergehen.

Für den Zeitraum der Extensionsphase I, der 6 Monate betrug, lagen die berechneten Faktor VIII-Talspiegel bei 2,6 % (95 % KI [2,1; 3,2]).

OECD-Population

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden die Faktor VIII-Talspiegel auch für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population berechnet. Für den Zeitraum V1–V8 lagen die Faktor VIII-Talspiegel bei dieser Population bei 2,5 % (95 % KI [2,0; 3,0]); für die Extensionsphase I lagen die Faktor VIII-Talspiegel bei 2,0 % (95 % KI [1,5; 2,7]).

Fazit zu den Talspiegeln

Die Faktor VIII-Talspiegel lagen für den Studienzeitraum V1–V8 der Hauptphase und für die Extensionsphase I sowie für die Gesamtpopulation in der Nähe des angestrebten Therapieziels von ≥ 3 %. Bei einer Dosis von 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol liegt die Faktor VIII-Aktivität der Patienten im Q4D-Regime für 90,0 % der Zeit sogar > 5 % und dadurch im Bereich der milden Hämophilie A [63]. Daher haben Patienten während dieser Zeit nur ein geringes Spontan-Blutungsrisiko.

Für den Endpunkt Faktor VIII-Talspiegel wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Die selbstberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität sind im Vergleich zur Vortherapie mindestens gleichwertig

Die Instrumente zur Erhebung der patientenrelevanten patientenberichteten Endpunkte (*patient-related outcomes*; PROs) in der Studie Pathfinder^{TM2} waren der EQ-5D-VAS zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie der Haem-A-QoL und Haemo-QoL zu Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (HRQoL) bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen. Diese Endpunkte wurden zu Beginn der Studie während der Screeningphase (V1), zum Ende der Hauptphase (V13) und zum Ende der Extensionsphase I (V17) erhoben und in diesem Dossier dargestellt. Die Angaben zur HRQoL und dem Gesundheitszustand während des Zeitpunktes V1 wurden vor der Therapie mit Turoctocog alfa pegol erfasst und gelten dabei als Angaben zur Beurteilung der Behandlung mit dem jeweiligen vorherigen Faktor VIII-Präparat.

Vorher-Nachher-Vergleich: EQ-5D-VAS

Gesamtpopulation

Im allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen mittels EQ-5D-VAS, ergab sich während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zum Ende der Hauptphase (V13) eine statistisch signifikante Verbesserung um im Mittel 2,1 Punkte (95 % KI [0,3; 3,9]). Zum Ende der Extensionsphase I ergab sich eine nicht signifikante Verbesserung um 1,9 Punkte (95 % KI [-0,5; 4,3]). Da die untere Grenze des 95 % KI des Hedges' g zu beiden Erhebungszeitpunkten nicht über der Schwelle von 0,2 liegt, lässt sich nicht sicher ausschließen, dass der therapeutische Effekt von Turoctocog alfa pegol in einem nicht klinisch-relevanten Bereich liegt.

OECD-Population

Ergänzend wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS ebenfalls in der *post hoc* definierten zulassungskonform-behandelten OECD-Population untersucht. Diese Analyse zeigte Verbesserungen von V1 zu V13 um 0,9 Punkte (95 % KI [-1,9; 3,7]) und von V1 zu V17 um 1,0 Punkte (95 % KI [-2,7; 4,7]), die zwar keine statistische Signifikanz erreichten, aber die gleiche Effektrichtung wie die Gesamtpopulation aufweisen. Auch hier liegt die untere Grenze des 95 % KI des Hedges' g nicht über der Schwelle von 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um eine nicht klinisch-relevante Verbesserung handelt.

Fazit zum EQ-5D-VAS

Insgesamt ist der mittels EQ-5D-VAS ermittelte allgemeine Gesundheitszustand bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol mindestens als gleichwertig im Vergleich zur Vortherapie anzusehen. Da nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Behandlungsunterschied in einem nicht klinisch-relevanten Bereich liegt, wird kein Zusatznutzen für Turoctocog alfa pegol in diesem Endpunkt beansprucht.

Vorher-Nachher-Vergleich: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesamtpopulation

Für die Beurteilung der HRQoL der Patienten werden ausschließlich die vergleichenden Auswertungen des Haem-A-QoL herangezogen. Im Laufe der Studie Pathfinder™2 führte die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie zu signifikanten Verbesserungen in verschiedenen Domänen des Haem-A-QoL.

Zum Ende der Hauptphase (V13) hat sich im Vergleich zur Vortherapie (V1) die Domäne körperliche Gesundheit um -8,5 Punkte (95 % KI [-11,4; -5,6]), die Domäne Gefühle um -3,5 (95 % KI [-6,4; -0,7]), die Domäne Selbsteinschätzung um -2,9 (95 % KI [-5,8; 0,0]) und die Domäne Arbeit/Schule um -4,8 (95 % KI [-7,8; -1,7]) verbessert. Insgesamt ergab sich zum Zeitpunkt V13 eine signifikante Gesamtverbesserung im Haem-A-QoL von -2,3 (95 % KI [-3,7; -0,8]) im Vergleich zur Vortherapie. Zum Ende der Extensionsphase I (V17) ergaben sich im Vergleich zu V1 signifikante Verbesserungen in den Domänen körperliche Gesundheit von -4,5 Punkten (95 % KI [-8,1; -0,9]). Der Gesamtwert zeigte keine signifikante Veränderung zum Zeitpunkt V17 im Vergleich zu V1.

OECD-Population

Die Ergebnisse der HRQoL auf Grundlage des Haem-A-QoL der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation ergaben während der Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu V1 für den Zeitpunkt V13 eine signifikante Verbesserung von -5,9 Punkten (95 % KI [-10,5; -1,4]) in der Domäne Arbeit/Schule. Zum Zeitpunkt V17 ergaben sich im Vergleich zu V1 keine signifikanten Verbesserungen. Auch zeigten sich für die Gesamtwerte dieser beiden Erhebungszeitpunkte keine signifikanten Verbesserungen bei der zulassungskonform-behandelten OECD-Patientenpopulation, aber auch keine Verschlechterungen. Trotz der signifikanten Verbesserungen in der Domäne Arbeit/Schule, kann aufgrund des Hedges' g nicht ausgeschlossen werden, dass die Veränderungen in der HRQoL in einem klinisch nicht relevanten Bereich liegen.

Fazit zur HRQoL

Zu Studienbeginn lag bereits eine überwiegend gute HRQoL vor, sodass eine Verbesserung der HRQoL nur noch in einer eingeschränkten Größenordnung möglich war [43]. Dennoch zeigte sich für die Erhebungszeitpunkte während der Studie eine insgesamt verbesserte und teilweise sogar signifikant verbesserte HRQoL unter der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie. Weil auch statistisch signifikante Verbesserungen im Gesamtergebnis und in der Domäne körperliche Gesundheit, die als besonders relevant gilt, da sie mit der größten Beeinträchtigung der HRQoL der Hämophilie-Patienten assoziiert ist, bestehen, ist die patienten-berichtete HRQoL bei der Therapie mit Turoctocog alfa pegol somit als verbessert im Vergleich zur Vortherapie einzustufen [69]. Es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Verbesserungen in einem nicht klinisch-relevanten Bereich liegen. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist der Zusatznutzen gegenüber der Vortherapie in der daher **nicht quantifizierbar**.

Turoctocog alfa pegol ermöglicht ein verlängertes Dosierungsintervall

Zusätzlich zu der nach Fachinformation empfohlenen Dosierung von 50 I.E./kg mit einem Q4D-Injektionsintervall, bietet die Fachinformation von Turoctocog alfa pegol die Möglichkeit das Dosierungsintervall patientenindividuell über den Q4D-Rhythmus hinaus zu verlängern, z.B. auf Q7D.

Für ausgewählte Patienten mit einem niedrigen Blutungsrisiko kann ein verlängertes Dosierungsintervall in Betracht gezogen werden. Die Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustandes liegen in beiden Therapiearmen in ähnlicher Größenordnung. Außerdem zeigen die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen LQ der Q4D- und Q7D-Behandlungsarme eine insgesamt gute HRQoL der randomisierten Patientenpopulation in der Extensionsphase I von Pathfinder^{TM2}.

Aufgrund dieser vorliegenden Ergebnisse kann von einer Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol auch während des Q7D-Prophylaxeregime für ausgewählte Patienten, beispielsweise für solche mit einem niedrigen Blutungsrisiko, ausgegangen werden [42].

Abschließende Beurteilung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol

Mit dem halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Produkt Turoctocog alfa pegol können bei niedriger Injektionsfrequenz bei zulassungskonformer Anwendung Faktor VIII-Talspiegel im Bereich von 3 % erreicht werden. In der Studie Pathfinder^{TM2} konnte gezeigt werden, dass die über einen Zeitraum von mehreren Monaten erhöhten Faktor VIII-Talspiegel dazu beitragen können, das Blutungsrisiko zu senken. Dazu wurde die ABR vor Studieneintritt (d. h. während der zulassungskonformen Behandlung mit einem Standard-Faktor VIII-Präparat) mit der ABR während der Studie (d. h. während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol) verglichen.

Im Vorher-Nachher-Vergleich wurde gezeigt, dass die Blutungsraten bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vorbehandlung signifikant gesenkt werden konnten. Um die methodischen Unsicherheiten dieses Vergleiches zu reduzieren, wurde zusätzlich eine zulassungskonform-behandelten OECD-Subpopulation analysiert. Anders als für die Gesamtpopulation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied dieser Sub-Population erst zum Ende der Extensionsphase I, d. h. nach einer längeren Behandlung mit Turoctocog alfa, vor.

Bei den Ergebnissen der HRQoL (Haem-A-QoL) und den Ergebnissen zu dem allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) kann aufgrund des Hedges' g nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Verbesserungen unter Therapie mit Turoctocog alfa im Vergleich zur Vortherapie in einem klinisch nicht relevanten Bereich liegen. Der Haem-A-QoL zeigt aber statistisch signifikante Verbesserungen im Gesamtergebnis und in der wichtigen Domäne körperliche Gesundheit.

Für Turoctocog alfa pegol wird auf Grundlage der verbesserten Blutungsraten und der erhöhten Faktor VIII-Talspiegel bei verbesserter HRQoL und einem mindestens gleichwertigen allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zur Vortherapie ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV beansprucht.

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 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten 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.

Die Leitlinien der EMA zu den Anforderungen an klinische Zulassungsstudien für rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate schließen nicht randomisierte oder nicht vergleichende Studien aufgrund der geringen Anzahl an Hämophilie A-Patienten mit ein [1]. Dies gilt, da aufgrund des jahrzehntelangen Einsatzes von Faktor VIII-Produkten in der Therapie der Hämophilie A die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate gut untersucht ist und sie sich im Behandlungsalltag als effektiv erwiesen haben.

Die Zulassungsstudien für Turoctocog alfa pegol wurden unter Berücksichtigung der EMA-Leitlinie erstellt und durchgeführt und daher wird davon ausgegangen, dass das Faktor VIII-Präparat Turoctocog alfa pegol mit den Zulassungsstudien ausreichend untersucht worden ist. Diese Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden im vorliegenden Dossier dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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

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

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).

Tabelle 4-93: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
Pathfinder™2, NN7088-3859	Hauptphase [60] Extensionsphase I [61] Extensionsphase II [62]	clinicaltrials.gov [45] PharmNet.Bund [46] WHO ICTRP [47, 48] EU-CTR [49]	Giangrande <i>et al.</i> 2017 [41] Curry <i>et al.</i> 2019 [42] Kearney <i>et al.</i> 2019 [43] Chowdary <i>et al.</i> 2019 [63]
Pathfinder™3, NN 7088-3860	Hauptphase [64]	clinicaltrials.gov [50] PharmNet.Bund [51] WHO ICTRP [52, 53] EU-CTR [54]	Hampton <i>et al.</i> 2017 [44]

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA (2018): Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/08/WC500253899.pdf.
2. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
3. G-BA (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch, Beratungsanforderung 2018-B-190, Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) - VERTRAULICH.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2017): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
5. IQWiG (2015): Simoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 277; A14-41). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. IQWiG (2014): Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 218; A14-04). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. IQWiG (2017): Lonoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 506; A17-03). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1798/2017-05-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Lonoctocog_alfa-D-273.pdf.
8. IQWiG (2016): Efmoroctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 376; A15-54). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1300/2016-03-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Efmoroctocog-alfa.pdf.
9. IQWiG (2018): Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte –Nr. 658, A18-32. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf.
10. IQWiG (2019): Damoctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte –Nr. 745, A18-86. [Zugriff: 08.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2857/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Damoctocog-alfa-pegol_D-425.pdf.

11. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G (2009): Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia*; 15:2-7.
12. Vorstand der Bundesärztekammer (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
13. IQWiG (2015): Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
14. G-BA (2016): Albutrepenonacog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V und Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
15. G-BA (2016): Eftrenonacog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V und Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf.
16. Blanchette V, Key N, Ljung L, Manco-Johnson M, Berg H, Srivastava A (2014): Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 12(11):1935-9.
17. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 7(3):413-20.
18. Den Uijl I, Fischer K, Van Der Bom J, Grobbee D, Rosendaal F, Plug I (2011): Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*; 17(1):41-4.
19. Den Uijl I, Mauser Bunschoten E, Rosendaal G, Schutgens R, Biesma D, Grobbee D, et al. (2011): Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*; 17(6):849-53.
20. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. (2017): Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*; 23(3):e170-e9.
21. Bullinger M, Globe D, Wasserman J, Young NL, Von Mackensen S (2009): Challenges of patient-reported outcome assessment in hemophilia care—a state of the art review. *Value in Health*; 12(5):808-20.
22. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Eftrenonacog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf.

23. International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1996): ICH harmonised tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, E6(R1) [Zugriff: 04.01.2019]. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.
24. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
25. IQWiG (2018): Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, V18-01. [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/download/V18-01-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2-Berichtspl....pdf>.
26. CSL Behring (1998): Beriate 250/500/1000/2000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Intersero (1991): Faktor VIII SDH Intersero; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Grifols (1999): Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E.; Fachinformation. Stand: 12.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Biotest (1991): Haemoctin SDH 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 10.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Octapharma (1998): OCTANATE 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Bio Products Laboratory (2004): Optivate 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 06.2012 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. CSL Behring (1982): Haemate® P 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Shire (1998): IMMUNATE 500 I.E./1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 05.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. CSL Behring (2013): Voncento; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Octapharma (2011): Wilate 500/1000; Fachinformation. Stand: 06.2015 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Shire (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Bayer (2000): Helixate® NexGen 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 09.2016 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Shire (2004): Advate; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Pfizer (1999): ReFacto AF® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. (2017): Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(02):252-61.

42. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. (2019): Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). *Haemophilia*; 25(3):373-81.
43. Kearney S, Raffini LJ, Pham TP, Lee XY, von Mackensen S, Landorphan A, et al. (2019): Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. *Patient preference and adherence*; 13:497-513.
44. Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, et al. (2017): First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia*; 23(5):689-96.
45. Novo Nordisk (2011): NN7088-3859 U1111-1119-7416 (Other Identifier: WHO) 2011-001142-15 (EudraCT Number) JapicCTI-121749 (Other Identifier: Japic) - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01480180). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01480180>
46. Novo Nordisk (2011): A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - PharmNet.Bund (2011-001142-15). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
47. Novo Nordisk (2011): NN7088-3859 - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 2 - WHO ICTRP (EUCTR2011-001142-15-NL). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001142-15-NL>
48. Novo Nordisk (2011): 2011-001142-15 JapicCTI-121749 NN7088-3859 U1111-1119-7416 - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01480180). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480180>
49. Novo Nordisk (2011): NN7088-3859 - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001142-15). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15
50. Novo Nordisk (2011): NN7088-3860 U1111-1119-7326 (Other Identifier: WHO) 2011-001144-30 (EudraCT Number) 132215 (Other Identifier: JapicCTI) - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01489111). Stand des Eintrags: 18.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489111>

51. Novo Nordisk (2011): Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - PharmNet.Bund (2011-001144-30). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
52. Novo Nordisk (2011): NN7088-3860 - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 3 - WHO ICTRP (EUCTR2011-001144-30-NL). Stand des Eintrags: 02.03.2014. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001144-30-NL>
53. Novo Nordisk (2011): JapicCT-132215 2011-001144-30 NN7088-3860 U1111-1119-7326 - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01489111). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489111>
54. Novo Nordisk (2011): NN7088-3860 - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001144-30). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30
55. Novo Nordisk (2018): NN7088-4410 U1111-1202-2780 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003788-36 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) JapicCTI-183952 (Registry Identifier: JAPIC) - Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT03528551). Stand des Eintrags: 22.05.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528551>
56. Novo Nordisk (2017): Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - PharmNet.Bund (2017-003788-36). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
57. Novo Nordisk (2018): NN7088-4410 - Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - pathfinder8 - WHO ICTRP (EUCTR2017-003788-36-LT). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003788-36-LT>
58. Novo Nordisk (2018): 2017-003788-36 JapicCTI-183952 NN7088-4410 U1111-1202-2780 - Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients With Severe Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT03528551). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528551>
59. Novo Nordisk (2018): NN7088-4410 - Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2017-003788-36). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36
60. Novo Nordisk (2014): Clinical Study Report of pathfinder™2, Pivotal part: A multi-national trial evaluating safety and efficacy, including pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when administered for treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A - VERTRAULICH.

61. Novo Nordisk (2017): Clinical Study Report of pathfinder™2, Main Phase and Extension Phase part 1: A multi-national trial evaluating safety and efficacy, including pharmacokinetics, of turoctocog alfa pegol when administered for treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A - VERTRAULICH.
62. Novo Nordisk (2017): Clinical Study Report of pathfinder™2, Main Phase, Extension Phase Part 1 and Interim Results of Extension Phase Part 2 A multi-national trial evaluating safety and efficacy, including pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when administered for treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A - VERTRAULICH.
63. Chowdary P, Carcao M, Holme PA, Jiménez-Yuste V, Lentz SR, Møss J, et al. (2019): Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*; 0(0):1-13.
64. Novo Nordisk (2017): Clinical Study Report of pathfinder™3, Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (turoctocog alfa pegol) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - VERTRAULICH.
65. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*; 19(1):e1-e47.
66. Novo Nordisk (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Turoctocog alfa (NovoEight®), Modul 3A. [Zugriff: 16.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
67. Powell JS (2009): Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Therapeutics and clinical risk management*; 5:391-402.
68. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz S, Matsushita T, et al. (2013): Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 11(4):670-8.
69. Wyrwich K, Krishnan S, Poon J, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2015): Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*; 21(5):578-84.
70. Courter S, Bedrosian C (2001): Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Seminars in hematology*; 38(2):52-9.
71. Lusher J, Lee C, Kessler C, Bedrosian C, Group RPS (2003): The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*; 9(1):38-49.
72. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*; 357(6):535-44.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1974 bis 31. May 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	N8-GP.mp.	88
2	turoctocog alfa pegol.mp.	30
3	NNC 0129-0000-1003.mp.	0
4	1 OR 2 OR 3	91
5	turoctocog.mp.	183
6	exp macrogol/	49204
7	Polyethylene glycol.mp.	30328
8	glycopegylated.mp.	181
9	6 OR 7 OR 8	61830
10	5 AND 9	35
11	4 OR 10	92

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1946 bis 31. Mai 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	N8-GP.mp.	19
2	turoctocog al??a pegol.mp.	12
3	NNC 0129-0000-1003.mp.	0
4	1 OR 2 OR 3	20
5	turoctocog.mp.	43
6	exp Polyethylene Glycols/	67242
7	Polyethylene glycol.mp.	30286
8	glycoylated.mp.	104
9	6 OR 7 OR 8	80033
10	5 AND 9	7
11	4 OR 10	20

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	Nicht zutreffend	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"N8-GP"	10
2	turoctocog al*a pegol	8
3	"NNC 0129-0000-1003"	1
4	#1 OR #2 OR #3	11
5	turoctocog	19
6	MeSH descriptor: [Polyethylene Glycols] explode all trees	2796
7	glycopegylated	55
8	Polyethylene glycol	1963
9	#6 OR #7 OR #8	4106
10	#5 AND #9	6
11	#4 OR #10	11
12	davon Trials	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1974 bis 31. May 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	N8-GP.mp.	88
2	turoctocog al??a pegol.mp.	30
3	NNC 0129-0000-1003.mp.	0
4	1 OR 2 OR 3	91
5	turoctocog.mp.	183
6	exp macrogol/	49204
7	Polyethylene glycol.mp.	30328
8	glycopegylated.mp.	181
9	6 OR 7 OR 8	61830
10	5 AND 9	35
11	4 OR 10	92

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1946 bis 31. Mai 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	N8-GP.mp.	19
2	turoctocog al??a pegol.mp.	12
3	NNC 0129-0000-1003.mp.	0
4	1 OR 2 OR 3	20
5	turoctocog.mp.	43
6	exp Polyethylene Glycols/	67242
7	Polyethylene glycol.mp.	30286
8	glycoylated.mp.	104
9	6 OR 7 OR 8	80033
10	5 AND 9	7
11	4 OR 10	20

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	Nicht zutreffend	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"N8-GP"	10
2	turoctocog al*a pegol	8
3	"NNC 0129-0000-1003"	1
4	#1 OR #2 OR #3	11
5	turoctocog	19
6	MeSH descriptor: [Polyethylene Glycols] explode all trees	2796
7	glycopegylated	55
8	Polyethylene glycol	1963
9	#6 OR #7 OR #8	4106
10	#5 AND #9	6
11	#4 OR #10	11
12	davon Trials	11

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha pegol OR N8-GP OR NNC 0129-0000-1003 [Other terms]
Treffer	9

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha pegol OR N8-GP OR NNC 0129-0000-1003
Treffer	61 records for 13 trials¹

¹) Zu der Studie EUCTR2016-002396-99 finden sich 2 Treffer mit gleicher Studien-ID. Im Folgenden wird für die Studie EUCTR2016-002396-99 daher nur 1 Treffer berücksichtigt.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	“turoctocog alfa pegol” OR “turoctocog alpha pegol” OR N8-GP OR “NNC 0129-0000-1003”
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol [Textfelder] OR turoctocog alpha pegol [Textfelder] OR N8-GP [Textfelder] OR NNC 0129-0000-1003 [Textfelder]
Treffer	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha pegol OR N8-GP OR NNC 0129-0000-1003 [Other terms]
Treffer	9

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha pegol OR N8-GP OR NNC 0129-0000-1003
Treffer	61 records for 13 trials¹

¹) Zu der Studie EUCTR2016-002396-99 finden sich 2 Treffer mit gleicher Studien-ID. Im Folgenden wird für die Studie EUCTR2016-002396-99 daher nur 1 Treffer berücksichtigt.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	“turoctocog alfa pegol” OR “turoctocog alpha pegol” OR N8-GP OR “NNC 0129-0000-1003”
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.06.2019
Suchstrategie	turoctocog alfa pegol [Textfelder] OR turoctocog alpha pegol [Textfelder] OR N8-GP [Textfelder] OR NNC 0129-0000-1003 [Textfelder]
Treffer	8

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

Tabelle 4-94 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT

Nummer	Referenz	Titel	Ausschlussgrund
1	Tiede <i>et al.</i> 2013	Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A	A6
2	Meunier <i>et al.</i> 2017	Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (Turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A	A1
3	Novo Nordisk, 2012	Studienregistereintrag: A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct01731600	A1
4	Novo Nordisk, 2016	Studienregistereintrag: A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct02920398	A6
5	Novo Nordisk, 2016	Studienregistereintrag: A trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from two different production processes in patients with severe haemophilia A. URL: http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2015-005327-63-fr	A6
6	Giangrande <i>et al.</i> 2017	Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A	A5
7	Curry <i>et al.</i> 2019	Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial)	A5
8	Kearney <i>et al.</i> 2019	Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII	A5

Nummer	Referenz	Titel	Ausschlussgrund
9	Hampton <i>et al.</i> 2017	First report on the safety and efficacy of an extended half-life glyco PEG ylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A	A5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-95 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Referenz	Titel	Ausschlussgrund
1	Tiede <i>et al.</i> 2013	Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A	A6
2	Meunier <i>et al.</i> 2017	Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (Turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A	A1
3	Novo Nordisk, 2012	Studienregistereintrag: A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct01731600	A1
4	Novo Nordisk, 2016	Studienregistereintrag: A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/nct02920398	A6
5	Novo Nordisk, 2016	Studienregistereintrag: A trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from two different production processes in patients with severe haemophilia A. URL: http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2015-005327-63-fr	A6

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 4-96 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT02994407	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Single and Multiple Subcutaneous Doses of Turoctocog Alfa Pegol in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT02994407). Stand des Eintrags: 17.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02994407	A2
2	NCT02920398	This Trial is Conducted in Europe and the United States of America. The Aim of This Trial is to Investigate Single Dose Pharmacokinetics (the Exposure of the Trial Drug in the Body) and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. - ClinicalTrials.gov (NCT02920398). Stand des Eintrags: 15.12.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920398	A6
3	NCT02137850	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3a Trial Investigating Safety and Efficacy of N8-GP in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT02137850). Stand des Eintrags: 18.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02137850	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
4	NCT01731600	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01731600). Stand des Eintrags: 10.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01731600	A1
5	NCT01205724	A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01205724). Stand des Eintrags: 10.02.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01205724	A6
6	NCT03588741	Evaluation of Safety Following Immune Tolerance Induction Treatment With Turoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A Following Inhibitor Development in NN7170-4213 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03588741). Stand des Eintrags: 25.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03588741	A2
7	NCT01480180	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01480180). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01480180	A5
8	NCT01489111	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01489111). Stand des Eintrags: 18.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489111	A5
9	NCT03528551	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT03528551). Stand des Eintrags: 22.05.2019. [Zugriff: 04.06.2019], URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528551	A5

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
EU-CTR			
10	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - EU-CTR (2015-005327-63). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63	A6
11	2016-002396-99	Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - EU-CTR (2016-002396-99). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002396-99	A1
12	2013-004025-88	NN7088-3908 - Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2013-004025-88). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88	A1
13	2012-001711-23	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2012-001711-23). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23	A1
14	2016-003821-40	Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial - EU-CTR (2016-003821-40). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40	A2
15	2011-001142-15	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001142-15). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15	A5
16	2011-001144-30	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001144-30). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30	A5

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
17	2017-003788-36	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2017-003788-36). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36	A5
WHO ICTRP			
18	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - pathfinder™7 - WHO ICTRP (EUCTR2015-005327-63-NL). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005327-63-NL	A6
19	NCT01205724	A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01205724). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01205724	A6
20	NCT01731600	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01731600). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731600	A1
21 ¹	2016-002396-99 ¹	<p>Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1 - WHO ICTRP (EUCTR2016-002396-99-DE). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002396-99-DE</p> <p>Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1 - WHO ICTRP. (EUCTR2016-002396-99-AT). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002396-99-AT</p>	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
22	2013-004025-88	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A - WHO ICTRP (EUCTR2013-004025-88-DE). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004025-88-DE	A1
23	NCT02137850	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3a Trial Investigating Safety and Efficacy of N8-GP in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT02137850). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137850	A1
24	2011-001142-15	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 2 - WHO ICTRP (EUCTR2011-001142-15-NL). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001142-15-NL	A5
25	NCT01480180	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01480180). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480180	A5
26	2011-001144-30	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 3 - WHO ICTRP (EUCTR 2011-001144-30-NL). Stand des Eintrags: 02.03.2014. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001144-30-NL	A5
27	NCT01489111	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01489111). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489111	A5

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
28	2017-003788-36	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - pathfinder8 - WHO ICTRP (EUCTR 2017-003788-36-LT). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003788-36-LT	A5
29	NCT03528551	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - pathfinder8 - WHO ICTRP (NCT03528551). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528551	A5
PharmNet.Bund			
30	2016-003821-40	Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial - PharmNet.Bund (2016-003821-40). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
31	2016-002396-99	Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - PharmNet.Bund (2016-002396-99). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
32	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - PharmNet.Bund (2015-005327-63). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6
33	2013-004025-88	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A - PharmNet.Bund (2013-004025-88). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
34	2012-001711-23	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - PharmNet.Bund (2012-001711-23). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
35	2011-001142-15	A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - PharmNet.Bund (2011-001142-15). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
36	2011-001144-30	Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - PharmNet.Bund (2011-001144-30). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
37	2017-003788-36	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A - PharmNet.Bund (2017-003788-36). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
<p>¹⁾ Zu der Studie EUCTR2016-002396-99 finden sich 2 Treffer mit gleicher Studien-ID. Im Folgenden (auch bei der Ablage) wird für die Studie EUCTR2016-002396-99 daher nur 1 Treffer berücksichtigt.</p> <p>EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-97 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT02994407	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Single and Multiple Subcutaneous Doses of Turoctocog Alfa Pegol in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT02994407). Stand des Eintrags: 17.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02994407	A2
2	NCT02920398	This Trial is Conducted in Europe and the United States of America. The Aim of This Trial is to Investigate Single Dose Pharmacokinetics (the Exposure of the Trial Drug in the Body) and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A. - ClinicalTrials.gov (NCT02920398). Stand des Eintrags: 15.12.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920398	A6
3	NCT02137850	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3a Trial Investigating Safety and Efficacy of N8-GP in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT02137850). Stand des Eintrags: 18.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02137850	A1
4	NCT01731600	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01731600). Stand des Eintrags: 10.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01731600	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
5	NCT01205724	A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A - ClinicalTrials.gov (NCT01205724). Stand des Eintrags: 10.02.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01205724	A6
6	NCT03588741	Evaluation of Safety Following Immune Tolerance Induction Treatment With Turoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A Following Inhibitor Development in NN7170-4213 Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03588741). Stand des Eintrags: 25.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03588741	A2
EU-CTR			
7	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - EU-CTR (2015-005327-63). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63	A6
8	2016-002396-99	Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - EU-CTR (2016-002396-99). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002396-99	A1
9	2013-004025-88	NN7088-3908 - Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2013-004025-88). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88	A1
10	2012-001711-23	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2012-001711-23). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
11	2016-003821-40	Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial - EU-CTR (2016-003821-40). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40	A2
WHO ICTRP			
12	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - pathfinder™7 - WHO ICTRP (EUCTR2015-005327-63-NL). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005327-63-NL	A6
13	NCT01205724	A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01205724). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01205724	A6
14	NCT01731600	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT01731600). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01731600	A1
15 ¹	2016-002396-99 ¹	Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1 - WHO ICTRP (EUCTR2016-002396-99-DE). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002396-99-DE Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1 - WHO ICTRP. (EUCTR2016-002396-99-AT). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002396-99-AT	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
16	2013-004025-88	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A - WHO ICTRP (EUCTR2013-004025-88-DE). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004025-88-DE	A1
17	NCT02137850	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3a Trial Investigating Safety and Efficacy of N8-GP in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A - WHO ICTRP (NCT02137850). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02137850	A1
PharmNet.Bund			
18	2016-003821-40	Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial - PharmNet.Bund (2016-003821-40). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
19	2016-002396-99	Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - PharmNet.Bund (2016-002396-99). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
20	2015-005327-63	A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - PharmNet.Bund (2015-005327-63). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6
21	2013-004025-88	Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A - PharmNet.Bund (2013-004025-88). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
22	2012-001711-23	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - PharmNet.Bund (2012-001711-23). [Zugriff: 04.06.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
<p>¹⁾ Zu der Studie EUCTR2016-002396-99 finden sich 2 Treffer mit gleicher Studien-ID. Im Folgenden (auch bei der Ablage) wird für die Studie EUCTR2016-002396-99 daher nur 1 Treffer berücksichtigt.</p> <p>EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pathfinder™2, NN7088-3859

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ziele</u></p> <p>Co-Primärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Immunogenität von Turoctocog alfa pegol • Bewertung der Blutungsprophylaxe (Anzahl der Blutungen während der Prophylaxe) mit Turoctocog alfa pegol <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A • Bewertung der Sicherheit von Turoctocog alfa pegol bei der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A • Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Turoctocog alfa pegol • Bewertung der patientenberichteten Endpunkte (PRO, <i>patient-reported outcomes</i>) • Bewertung der gesundheitsökonomischen Bedeutung der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol • Erstellung eines populationsbasierten pharmakokinetischen Modells für Turoctocog alfa pegol <p><u>Hypothesen</u></p> <p>Bewertung der Immunogenität von Turoctocog alfa pegol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rate der Hemmkörperbildung wird mit einem einseitigen 97,5 % obere Konfidenzintervall angegeben und basiert auf der Binomialverteilung. Für die Berechnung der Rate wird die Anzahl der Patienten mit Hemmkörpern, durch die Anzahl der Patienten mit mindestens 50 Expositionstagen (ED) und Patienten mit weniger als 50 ED aber mit Hemmkörpern, geteilt. Eine ausreichende Sicherheit in Bezug auf Hemmkörperbildung ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegeben, wenn das obere einseitige 97,5 %-Konfidenzintervall unter 6,8 % liegt. Dies trifft zu, wenn Hemmkörper nur in zwei von 105 Patienten beobachtet werden (bzw. drei in einer Studie mit Studie 127 oder mehr Patienten).</p> <p>Bewertung der Blutungsprophylaxe mit Turoctocog alfa pegol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die prophylaktische Wirkung von Turoctocog alfa pegol wird durch den Vergleich der beobachteten Blutungsraten mit historischen Blutungsraten verglichen. Auf die prophylaktische Wirkung von Turoctocog alfa pegol kann geschlussfolgert werden, wenn die Blutungsrate signifikant unter 50 % der historischen Blutungsrate bei der Bedarfsbehandlung und innerhalb 25 % der historischen Blutungsraten bei der Prophylaxe liegt. • Zur Bestimmung der historischen Blutungsraten sind drei relevante Studien identifiziert worden [70-72]. Basierend auf diesen drei Studien, wird eine repräsentative annualisierte Blutungsrate (ABR) für bedarfsbehandelte Patienten von 24 Blutungen pro Jahr und bei prophylaktisch behandelten Patienten eine ABR von 6,8 Blutungen pro Jahr angenommen. Auf eine Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während der Prophylaxe kann geschlossen werden, wenn die ABR signifikant unter 8,5 Blutungen pro Jahr liegt (50% der Bedarfsbehandlung von 24 = 12, innerhalb 25% der Prophylaxe von 6,8 = 8,5). $H_0: ABR \geq 8,5$, $H_1: ABR < 8,5$. <p>Ziele der Interimsanalyse (Haupt- und Extensionsphase I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABR von Patienten, die ein Prophylaxeregime mit einem Injektionsintervall von alle sieben Tage (Q7D) und einer Dosis von 75 I.E./kg erhalten haben. • Unerwünschte Ereignisse von Patienten, die ein Prophylaxeregime mit Q7D und einer Dosis von 75 I.E./kg erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Diese Phase-3-Studie war eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei der Langzeitprophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden.</p> <p><u>Therapiearme in der Hauptphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Prophylaxe mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, alle 4 Tage (Q4D) oder zweimal wöchentlich (BIW) • B: Bedarfsbehandlung mit 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der Extensionsphase werden Patienten mit zwei oder weniger Blutung in den letzten sechs Monaten der Prophylaxe in folgende Therapiearme randomisiert (2:1 Randomisierung). Die übrigen Patienten behalten ihr ursprüngliches Therapieregime.</p> <p><u>Therapiearme in der Extensionsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Prophylaxe mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D • B: Prophylaxe mit 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q7D
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gibt 18 substantielle Amendments zum Protokoll nach Studienbeginn (zehn länderspezifische und acht globale)</p> <p><u>24. Oktober 2011, die Niederlande</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien, sodass nur erwachsene Patienten an den Studien in den Niederlanden teilnehmen können <p><u>09. Dezember 2011, global</u></p> <p>Diese globalen substantielle Amendments sind in erster Linie eine Reaktion auf ein Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer detaillierteren Guideline zur Behandlung von Blutungen • Aufnahme einer detaillierteren Guideline für die Beobachtungsperiode von unerwünschten Ereignissen • Der Einsatz von Antikoagulantien und Heparin wird in die Abbruchkriterien mit aufgenommen • Änderung der Einschlusskriterien, sodass nur Patienten über 35 kg Körpergewicht an der Studie teilnehmen können. Dies gewährleistet eine sichere Blutentnahme • Eine Verhütung ist während der Studienteilnahme nicht nötig • Die geplante Anzahl der Studienzentren wird aktualisiert • Eine zusätzliche Frage bzgl. der Anzahl der Monate mit Bedarfsbehandlung wird zur Behandlungshistorie hinzugefügt • Die Erhebung der Zeit im Einwilligungserklärungsbogen wird entfernt • Die Flow Charts werden aktualisiert • Russland wird als zusätzliches Land mitaufgenommen • Der obligatorische Sicherheitstext wird aktualisiert • Einige Inkonsistenzen und kleinere Korrekturen wurden aktualisiert • Der Einwilligungserklärungsbogen wird aktualisiert <p><u>03. Januar 2012, Türkei</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfarzt hat sich geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>26. Januar 2012, Spanien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme eines weiteren Prüfzentrums <p><u>03. Februar 2012, Frankreich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien, sodass nur erwachsene Patienten an den Studien in Frankreich teilnehmen können <p><u>30. März 2012, global</u></p> <p>Diese globalen substanzielle Amendments sind in erster Linie eine Reaktion auf das Special Protocol Assessment (SPA) der Food and Drug Administration (FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Imputation der ABR von Studienabbrechern wird geändert • Die Berechnung des Stichprobenumfangs wird geändert • Eine zusätzliche Interimsanalyse wird hinzugefügt • Eine Sensitivitätsanalyse wird hinzugefügt • Weitere redaktionelle Anpassungen und Klarstellungen <p><u>12. April 2012, Brasilien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der möglichen Verhütungsmethoden <p><u>21. Juni 2012, Russland</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien, sodass nur erwachsene Patienten an den Studien in Russland teilnehmen können <p><u>19. Oktober 2012, Frankreich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme eines weiteren Prüfzentrums <p><u>03. Dezember 2012, global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Studienpopulation für die Interimsanalyse <p><u>05. Dezember 2012, Israel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung, dass Gentests nicht in Israel durchgeführt werden <p><u>05. März 2013, global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der maximalen Behandlungszeit <p><u>03. Mai 2013, global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Extensionsphase: Anstelle einer eigenen Studie wird Pathfinder™2 mit zwei Extensionsphasen erweitert. In diesen Extensionsphasen können die Patienten die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol bis zur Markteinführung fortführen und es wird außerdem das Prophylaxeregime mit Q7D untersucht. <p><u>12. Juli 2013, global</u></p> <p>Diese globalen substanzielle Amendments sind in erster Linie eine Reaktion auf ein VHP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Regelung für den Wechsel von Q4D auf Q7D

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Dosis für das Q7D Therapieregime <u>28. August 2013, global</u> • Anpassung aufgrund der VHP, dass Patienten im Q4D und Q7D Therapieregime die gleichen Termine für die Visiten bekommen um die Verzerrung zu verringern. <u>27. September 2013, Vereinigte Staaten (Prüfzentrum 924)</u> • Klarstellung des Ausschlusses bei Auftreten von Hemmkörpern. Es werden nur Patienten ausgeschlossen, bei den der Hemmkörper auch die Turoctocog alfa pegol Behandlung beeinträchtigt <u>21. Oktober 2013, Frankreich</u> • Anpassung der Firmenadresse eines Prüfarztes <u>29. November 2013, global</u> • Klarstellung des Ausschlusses bei Auftreten von Hemmkörpern. Es werden nur Patienten ausgeschlossen, bei den der Hemmkörper auch die Turoctocog alfa pegol Behandlung beeinträchtigt • Weitere redaktionelle Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, vor Beginn jeglicher studienbezogenen Aktivität • Männliche Patienten mit schwerer angeborener Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %, entsprechend der Krankenakte) • Krankheitsgeschichte mit mindestens 150 dokumentierten ED mit einem anderen Faktor VIII-Produkt • Alter \geq 12 Jahre und Körpergewicht \geq 35 kg (außer Ungarn, Deutschland, Kroatien, den Niederlanden, Frankreich, Russland und Israel, bei denen die Altersgrenze 18 Jahre beträgt) • Body Mass Index (BMI) \leq 35 • Der Patient und / oder Betreuer muss in der Lage seine Blutungen zu beurteilen und Blutungen zu Hause zu behandeln. Außerdem muss er den weiteren Studienaktivitäten (z.B. Führen eines Patiententagebuchs) Folge leisten <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit zum Prüfpräparat, zu Hamsterprotein oder ähnlichen Produkten • Vorherige Teilnahme an dieser Studie (definiert als Therapieabbruch ab der ersten Gabe von Turoctocog alfa pegol) • Behandlung mit anderen Prüfpräparaten (mit Ausnahme von Turoctocog alfa pegol) innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie (Nur für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Brasilien: Teilnahme an einer früheren klinischen Studie innerhalb eines Jahres vor dem Screening für diese Studie. Es sei denn, durch die Teilnahme besteht ein direkter Nutzen für den Patienten. Die Einschätzung liegt im Ermessen des Prüfarztes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes Vorkommen von Faktor VIII-Hemmkörpern in der Vergangenheit • Faktor VIII-Hemmkörper $\geq 0,6$ Bethesda Einheiten (BE)/mL während der Screeningphase • HIV-positiv, definiert durch die Krankenakten mit einer CD4+-Lymphozytenzahl von $\leq 200 / \mu\text{L}$ oder einer Viruslast von > 400.000 Kopien / mL. Wenn die Daten der letzten sechs Monate nicht in der Krankenakte verfügbar sind, wird die CD4+-Lymphozytenzahl während der Screeningphase bestimmt • Angeborene oder erworbene Koagulationsstörungen außer Hämophilie A • Vergangene thromboembolische Ereignisse (z.B. Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder tiefe Venenthrombose) auf Grundlage verfügbarer Krankenakten • Blutplättchenzahl von < 50.000 Plättchen/μL (gemessen während des Screenings) • Alanin-Aminotransferase (ALAT) > 3fach oberhalb der Obergrenze des Referenzbereichs des Zentrallabors • Kreatininspiegel $\geq 1,5$fach oberhalb der Obergrenze des Referenzbereichs des Zentrallabors • Kontinuierliche immunmodulierende oder chemotherapeutische Medikation • Jede Erkrankung (auch Leber-, Nieren-, entzündliche und psychische Erkrankungen) oder jede körperliche Verfassung, die nach Ansicht des Prüfarztes eine potenzielle Gefahr für den Patienten bildet oder die Studienteilnahme oder das Studienergebnisses beeinflussen kann • Mangelnde Bereitschaft zur Teilnahme, Sprachbarrieren oder andere Hindernisse, die ein erforderliches Verständnis und / oder eine erforderliche Zusammenarbeit verhindern können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Novo Nordisk A/S, Dänemark.</p> <p>Die Studie wird an 80 Zentren (Anzahl der Zentren im jeweiligen Land in Klammern) in 22 Ländern durchgeführt:</p> <p>Australien (3) Brasilien (1), Kroatien (1), Dänemark (2), Frankreich (4), Deutschland (5), Ungarn (2), Israel (1), Italien (2), Japan (9), Malaysia (2), Niederlande (2), Norwegen (1), Russland (1), Südkorea (1), Spanien (2), Schweden (1), Schweiz (3), Taiwan (2), Türkei (3), Vereinigtes Königreich (6), Vereinigte Staaten (26)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Es wird als unethisch angesehen, Patienten, die bereits mit Prophylaxe behandelt werden in den Bedarfsbehandlungsarm zu randomisieren. Deshalb kommt für diese Patienten die Bedarfsbehandlung nicht in Frage, was bedeutet, dass ein direkter Vergleich zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe nicht möglich ist.</p> <p><u>Prophylaxe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Hauptphase im Prophylaxearm wird ein einzelner Bolus mit einer Dosis von 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol Q4D (96 Stunden Intervall) intravenös injiziert. Während der Behandlung kann eine Verkürzung des Dosierungsintervalls auf BIW nach Ermessen des Prüfarztes in Frage kommen, wenn dies für den individuellen Patienten als notwendig erachtet wird. Wenn das Dosierungsschema auf BIW geändert wird, sollten nicht mehr als vier Tage zwischen den einzelnen Injektionen liegen. Zusätzliche Injektionen von Turoctocog alfa pegol können zur Behandlung von behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden oder im Falle kleinerer Operationen jederzeit verabreicht werden. Patienten, die während der Hauptphase auf eine BIW Dosierung umgestellt werden, sollten diese Dosierung auch in der gesamten Extensionsphase beibehalten. In der der Extensionsphase können die Patienten nicht mehr zu BIW umgestellt werden. • Während der ersten Extensionsphase im Prophylaxearm wird der nicht randomisierten Gruppe Turoctocog alfa pegol mit einer Dosis von 50 I.E./kg Q4D verabreicht. In der randomisierten Gruppe erhalten die Patienten entweder 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol Q4D oder 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol Q7D, je nachdem welchem Behandlungsarm der Patient zugeordnet ist. • Basierend auf den Blutungsepisoden kann der Prüfarzt die Behandlungsfrequenz jederzeit ändern. Eine Änderung von Q4D auf Q7D ist nicht zulässig. Ein Patient muss auf Q4D zurückwechseln, wenn eines der folgenden Kriterien in einem Zeitraum von acht Wochen auftritt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei oder mehr spontane Blutungsepisoden ○ Eine schwere Blutung, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert • Novo Nordisk überwacht die Einhaltung dieser Anforderungen. Die Q7D Behandlung wird abgebrochen, wenn 15 oder mehr von 30 Patienten (oder 50 % bei mehr als 30) in das Q4D Regime zurückwechseln. Ist dies der Fall, werden alle Patienten zurück auf das Q4D Regime gewechselt. • Während der zweiten Extensionsphase ist es möglich das Behandlungsregime von Q4D auf Q7D

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu wechseln (gleiche Dosierungen wie in der ersten Extensionsphase). Für einen Wechsel müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten dürfen nur zwei oder weniger Blutungen in den letzten sechs Monaten haben. ○ Wenn bei einem Patienten in einem Zeitraum von acht Wochen zwei oder mehr spontane Blutungsepisoden auftreten oder er eine schwere Blutung hat, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, wird der Patient auf Q4D umgestellt. <p><u>Bedarfsbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Blutungen in allen Phasen der Studien werden in Abhängigkeit der Blutungsschwere und der Lokalisation mit einer Dosis von 20–75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol behandelt. Dies gilt auch für „break-through“-Blutungen während der Prophylaxebehandlung • Gelenk- und Muskelblutungen (mit Ausnahme des Iliopsoas) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gewünschte Faktor VIII-Aktivität: 40 %–60 % ○ Empfohlene Dosierung: 20–30 I.E./kg • Blutungen im Bereich des zentralen Nervensystems, Kopfes, Halses, des gastrointestinalen Traktes oder des Iliopsoas <ul style="list-style-type: none"> ○ Gewünschte Faktor VIII-Aktivität: 80 %–100 % ○ Empfohlene Dosierung: 40–50 I.E./kg • Nach ca. sechs Monaten Bedarfsbehandlung wird den Patienten angeboten, in den Prophylaxearm zu wechseln, solange dieser noch für die Rekrutierung geöffnet ist. Die Patienten können die Bedarfsbehandlung aber auch bis zum Ende der Studie fortsetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Co-primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenzrate von Faktor VIII-Hemmkörpern mit $\geq 0,6$ BE • ABR während der Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol <p><u>Konfirmatorische sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung von Blutungen auf der 4-Punkte-Skala (ausgezeichnet, gut, mäßig und schlecht) wobei ausgezeichnet und gut als Erfolg und mäßig und schlechtes Ansprechen als Misserfolg gewertet wird. <p><u>Weitere supportive Wirksamkeitsendpunkte</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbrauch von Turoctocog alfa pegol (Anzahl der Injektionen und I.E./kg) für die Behandlung einer Blutung • Verbrauch von Turoctocog alfa pegol (Anzahl der Injektionen und I.E./kg pro Monat und Jahr) während der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung • Hämostatische Wirkung, gemessen an der Recovery und den Talspiegeln der Faktor VIII-Aktivität (bei Patienten mit prophylaktischer Behandlung) • Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Turoctocog alfa pegol • PRO und gesundheitsökonomische Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ PROs und ihre Veränderungen zum Studieneintritt ○ Haem-A-QoL: hämophilie-spezifischer Fragebogen für Erwachsene ○ Haemo-QoL: hämophilie-spezifischer Fragebogen für Jugendliche (13–16 Jahre) ○ Haemo-QoL: Elternproxy, hämophilie-spezifischer Fragebogen für Eltern / gesetzliche Vertreter von Jugendlichen (13–16 Jahre) ○ Allgemeiner Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS: Fragebogen (≥ 13 Jahre) ○ Hemo-Sat (A): hämophilie-spezifischer Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit für Erwachsene (≥ 17 Jahre), ○ Hemo-Sat (P): hämophilie-spezifischer Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit als Elternproxy, für Eltern / gesetzliche Vertreter von Jugendlichen (13–16 Jahre) <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Atemfrequenz) <p><u>Pharmakokinetische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederfindungsrate (Incremental Recovery, IR) ([I.E./mL] / [I.E./kg]) • Faktor VIII-Talspiegel (I.E./mL) • Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) (Zeit × I.E./mL) • Terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Stunden) • Clearance (CL) (mL/h/kg) • Mittlere Verweildauer (MRT, Mean Residence time) • Verteilungsvolumen (V_{ss})

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Exploratorische Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von bindenden, nicht inhibitorischen Antikörpern gegen Turoctocog alfa pegol oder Turoctocog alfa
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es erfolgte keine formale Fallzahlkalkulation.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erlaubt eine Fallzahl von 105 Patienten, behandelt über mindestens 50 ED eine angemessene Bewertung einer Hemmkörperentwicklung. Eine maximale Hemmkörperinzidenz von 6,8 % wird für ausreichend erachtet um das Studienziel zu erfüllen. In der Praxis trifft dies zu, wenn zwei oder weniger von den geplanten 105 Patienten bei 50 ED Hemmkörper entwickeln (bzw. drei oder weniger bei 127 Patienten). Bei einer tatsächlichen Hemmkörperinzidenz unter Turoctocog alfa pegol-Behandlung von 1 %, beträgt die Power, dass maximal zwei von 132 Patienten Hemmkörper entwickeln, 85 %.</p> <p>Die prophylaktische Wirksamkeit in Bezug auf die ABR wird als angemessen bewertet, wenn der Grenzwert des einseitigen 97,5 %-Konfidenzintervalls (KI) der ABR kleiner als 8,5 Blutungen / Jahr ist. Basierend auf der Normalverteilung, auf einer jährlichen Blutungsrate von 6,8 und einer Überdispersion von fünf hat der Test bei 120 Prophylaxepatienten eine Power von 89 %.</p> <p>Die kombinierte Power aus beiden Co-primären Endpunkten beträgt somit $85 \% \times 89 \% = 76 \%$.</p> <p>Mit folgenden Patientenzahlen wird geplant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreente Patienten: 150 • Patienten, die Turoctocog alfa pegol erhalten: 132 • Patienten, die die Studie beenden: ≥ 115 • Zusätzliche Anforderungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 15 Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren ○ Mindestens zehn Patienten im Bedarfsbehandlungsarm ○ Mindestens 105 Patienten im Prophylaxearm
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden drei <u>Interimsanalysen</u> durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Powerberechnung ist anfällig gegenüber einer unzutreffenden angenommenen Überdispersion (Angenommene Überdispersion von fünf). Aus diesem Grund wird im Protokoll festgehalten, dass eine Interimsanalyse zur Beurteilung der angenommenen Überdispersion durchgeführt wird, wenn ca. 90 Patienten in den Prophylaxearm rekrutiert worden sind. Wenn die geschätzte Überdispersion für die gesamte Studie größer als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sechs ist, dann wird die Fallzahl auf bis zu 160 Patienten im Prophylaxe-arm erhöht um die geplante Power zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Daten aus der pivotalen Phase der Studie werden analysiert und berichtet, sobald alle Patienten mindestens 50 ED erreicht haben. Die Analyse basiert auf allen Daten bis zum letzten Besuch des jeweiligen Patienten. Alle Schlussfolgerungen bzgl. der Studienziele werden auf diesen Daten beruhen. • Darüber hinaus wird eine weitere Interimsanalyse durchgeführt, wenn die Patienten, die in den randomisierten Teil der Studie aufgenommen worden sind, die erste Extensionsphase abgeschlossen haben. <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen. Auch konnten Patienten nach Ermessen des Prüfarztes aus der Studie bei Sicherheitsbedenken oder wenn Patienten als nicht compliant mit den Studienanforderungen eingestuft worden sind, ausgeschlossen werden. Außerdem gelten folgende Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine ausreichende Hämostase kann auch nach 48 Stunden mit ausreichend dosiertem Turoctocog alfa pegol nicht erreicht werden. 2) Auftreten von Faktor VIII-Hemmkörpern (> 5 BU, bestätigt durch wiederholte Tests im Zentrallabor) 3) Allergische Reaktion / Unverträglichkeit gegen Turoctocog alfa pegol 4) Anwendung von Faktor VIII-, Faktor IX- oder Faktor VII-Präparaten (außer Turoctocog alfa pegol) oder anderen Faktor VIII-haltigen Produkten wie beispielsweise gefrorenes Frischplasma (Als Ausnahme kann das vorherige Faktor VIII-Präparat bis zu 72 Stunden vor dem Besuch 2a und bei Behandlungen von Blutungsepisoden zwischen den Besuchen 2a und 2b eingesetzt werden.) 5) Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, den Anforderungen der Studie Folge zu leisten 6) Anwendung von Antikoagulanzen wie Heparin- und Vitamin-K-Antagonisten 7) Auftreten von Faktor VIII-Hemmkörpern ($\geq 0,6$ und ≤ 5 BU, betätigt durch wiederholte Tests im Zentrallabor) wenn Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen unwirksam ist <p>Novo Nordisk, die Prüfarzte oder die Zulassungsbehörden können jederzeit beschließen, die Studie oder die Intervention in einem Prüfzentrum zu stoppen. Wenn eine Studie vorzeitig beendet wird, müssen alle Prüfarzte unverzüglich informieren werden und für die Patienten eine angemessene weitere Behandlung gewährleistet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe erfolgt nicht randomisiert. In der ersten Extensionsphase ist es möglich für ausgewählte Patienten in die Q7D Behandlungsfrequenz zu wechseln. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen (Q4D oder Q7D) erfolgt durch Randomisierung. Probanden, die nicht randomisiert werden möchten, können mit dem Behandlungsschema der Hauptphase fortfahren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die geeigneten Patienten werden durch 2:1 Randomisierung auf die Q7D oder Q4D Behandlungsarme verteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wird während der Visite 14 durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie ist open-label, da die primären Endpunkte (Hemmkörper und ABR im Prophylaxeschema) nicht durch das Wissen über das Behandlungsschema beeinflusst werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Studie hat zwei co-primäre Endpunkte, die beide für den Erfolg der Studie notwendig sind. Die beiden Endpunkte sind annähernd unabhängig. Um falschen Ergebnissen vorzubeugen wird der konfirmatorische sekundäre Endpunkt nur dann analysiert, wenn die Analysen der co-primären Endpunkte beide erfolgreich sind. Andernfalls wird dieser Endpunkt nur als supportiver sekundärer Endpunkt analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Tabelle 4-99 und in Abbildung 4-7 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wird ausschließlich in der ersten Extensionsphase randomisiert. Diese Aufstellung bezieht sich also lediglich darauf. a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 55 ○ Turoctocog alfa pegol, Q4D: n = 17 ○ Turoctocog alfa pegol, Q7D: n = 38 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 55 ○ Turoctocog alfa pegol, Q4D: n = 17 ○ Turoctocog alfa pegol, Q7D: n = 38 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 55 ○ Turoctocog alfa pegol, Q4D: n = 17 ○ Turoctocog alfa pegol, Q7D: n = 38
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beenden: • Turoctocog alfa pegol, Q4D ○ UE: n = 1 (5,9 %) • Turoctocog alfa pegol, Q7D ○ UE: n = 1 (2,9 %) ○ Wechsel zum Q4D Regime: n = 9 (23,7 %) (acht Patienten wegen Blutungen und einer wegen der Entscheidung des Prüfarztes)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 30. Januar 2012 (<i>first patient first visit</i>) Studienende: 10. Dezember, 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wird wie geplant durchgeführt und beendet
a: nach CONSORT 2010.		
ABR: annualisierte Blutungsrate, ALAT: Alanin-Aminotransferase, AUC: Fläche unter der Kurve, BE: Bedestha Einheiten, BIW: Injektionsintervall zwei Mal wöchentlich, CL: Clearance, ED: Expositionstage, FDA: Food and Drug Administration, IV/WRS: Interactive Voice / Web Response System, KI: Konfidenzintervall MRT: Mittlere Verweildauer, PRO: patientenberichteten Endpunkte, Q4D: Injektionsintervall alle vier Tage Q7D: Injektionsintervall alle sieben Tage, SPA: Special Protocol Assessment, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse, VHP: Voluntary Harmonisation Procedure, V _{ss} : Verteilungsvolumen (in der Steady-State-Phase)		

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

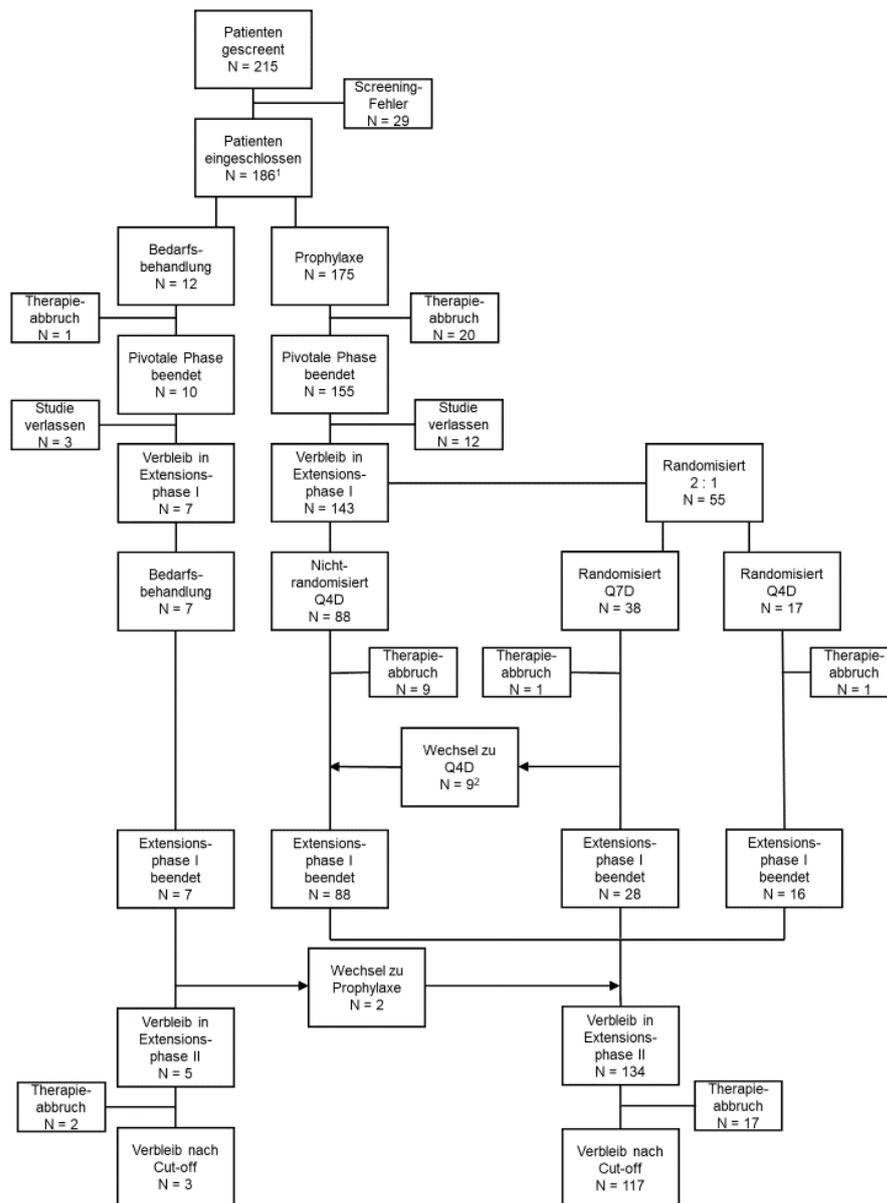


Abbildung 4-7: Flowchart der Studie Pathfinder™2.

1) Ein Patient wechselte während der Hauptphase das Behandlungsschema von Bedarfsbehandlung auf Prophylaxe und ist daher sowohl im Prophylaxearm als auch im Bedarfsbehandlungsarm dargestellt. Er wird aber nur einmal für die Gesamtzahl berücksichtigt.

2) 8 Patienten wurden aufgrund von Blutungsepisoden von Q7D auf Q4D zurückgewechselt, der 9. Patient aufgrund einer Entscheidung des Prüfarztes.

Zur näheren Erklärung des Patienten-Flowcharts der Studie Pathfinder™2 (Abbildung 4-7) ist nachfolgend die Patientendisposition während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-99 (Anhang): Patientendisposition während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2

Pathfinder™2				
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Bedarfs- behandlung 20–75 I.E./kg	Gesamt
Patienten in der Hauptphase, N (%)				
Turoctocog alfa pegol erhalten ²	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100)	186 (100,0)
Studie abgebrochen	20 (11,3)	–	1 (8,3)	21 (11,3)
Unwirksame Therapie	1 (0,6)	–	–	1 (0,5)
Nicht compliant	3 (1,7)	–	–	3 (1,6)
Andere Gründe	4 (2,3)	–	–	4 (2,2)
Erfüllen der definierten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	12 (6,8)	–	1 (8,3)	13 (7,0)
Wechsel von Bedarfsbehandlung auf Q4D-Prophylaxe	–	–	1 (8,3)	1 (0,5)
Hauptphase beendet	155 (87,6)	–	11 (91,7)	165 (88,7)
Transfer zur Extensionsphase I	143 (80,8)	–	7 (58,3)	150 (80,6)
Patienten in der Extensionsphase I, N (%)				
Extensionsphase I begonnen	105 (59,3)	38 (62,3)	7 (58,3)	150 (80,6)
Studie abgebrochen	10 (5,6)	1 (1,6)	–	11 (5,9)
Unerwünschte Ereignisse	4 (2,3)	1 (1,6)	–	5 (2,7)
Andere Gründe	1 (0,6)	–	–	1 (0,5)
Erfüllen der definierten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	5 (2,8)	–	–	5 (2,7)
Wechsel von Q7D auf Q4D-Prophylaxe	–	9 (14,8)	–	9 (4,8)
Extensionsphase I beendet	104 (58,8) ⁴	28 (45,9) ⁴	7 (58,3)	139 (74,7)

Pathfinder™2				
Gruppe	Prophylaxe 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich¹	Prophylaxe 75 I.E./kg, Q7D	Bedarfs- behandlung 20–75 I.E./kg	Gesamt
Patienten in der Extensionsphase II, N (%)				
Extensionsphase II begonnen	109 (61,6)	52 (85,2)	5 (41,7)	139 (74,7)
Studie abgebrochen	11 (6,2)	6 (9,8)	2 (16,7)	19 (10,2)
Unwirksame Therapie	4 (2,3)	–	–	4 (2,2)
Andere Gründe	3 (1,7)	1 (1,6)	1 (8,3)	5 (2,7)
Erfüllen der definierten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	4 (2,3)	5 (8,2)	1 (8,3)	10 (5,4)
Wechsel zu Beginn der Extensionsphase II				
Von Q4D- auf Q7D-Prophylaxe	12 (6,8)	–	–	14 (7,5)
Von Bedarfsbehandlung auf Q4D-Prophylaxe	–	–	2 (16,7)	2 (16,7)
Wechsel während der Extensionsphase II³				
Von Q7D- auf Q4D-Prophylaxe	–	23 (37,7)	–	27 (14,5)
Von Q4D- auf Q7D-Prophylaxe	13 (7,3)	–	–	13 (7,3)
Bis zum letzten Cut-Off in Studie	93 (52,5)	25 (39,3)	3 (25,0)	120 (64,5)
Patienten berücksichtigt für das Full-Analysis Set, N				
Hauptphase	175	–	12	186 ²
Extensionsphase I	175	38	12	186 ²
Extensionsphase II	177	61	12	186 ²
¹) Insgesamt wurden 13 Patienten vom Q4D-Injektionsintervall auf 2 × wöchentlich umgestellt. Alle Patienten wurden während der Hauptphase umgestellt (1 Patient zum Zeitpunkt V4, 1 Patient zum Zeitpunkt V5, 5 Patienten zum Zeitpunkt V6, 2 Patienten zum Zeitpunkt V8, 1 Patient zum Zeitpunkt V9, 2 Patienten zum Zeitpunkt V10 und 1 Patient zum Zeitpunkt V13). ²) Mehrere Patienten änderten während der Studie das Behandlungsschema. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein, aber nur einmal für die Gesamtanzahl gezählt werden. ³) 9 Patienten haben das Behandlungsregime während der Extensionsphase II mehr als einmal gewechselt. ⁴) Berücksichtigt bereits die 9 Patienten, die von der Q7D- auf die Q4D-Prophylaxe gewechselt haben. N: Anzahl der Patienten, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage, Q7D: Injektionsintervall alle 7 Tage				

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pathfinder™3, NN7088-3860

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primärziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hämostatische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation bei Patienten mit Hämophilie A <p><u>Sekundärziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Sicherheitsaspekte, einschließlich der Immunogenität von Turoctocog alfa pegol beim Einsatz zur Prävention und Behandlung von Blutungen während des gesamten Operationszeitraums Hämostatische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol nach einer Operation bei Patienten mit Hämophilie A Bewertung von gesundheitsökonomischen Aspekten (Krankenhausaufenthaltsstage) aufgrund von Operationen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte, einarmige, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie zur Bewertung des Einsatzes von Turoctocog alfa pegol während chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Diese chirurgische Studie besteht aus dem Screening (Visite 1), dem Tag der Operation (Tag 0, Visite 2), der postoperativen Periode (Tage 1–6, Visite 3, Tage 7–14, Visite 4) und der „End of Trial“ EOT-Visite (Visite 5).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gibt fünf substanzielle Amendments zum Protokoll nach Studienbeginn (zwei länderspezifische und drei globale) <u>09. Dezember 2011, global</u></p> <p>Diese globalen substanzielle Amendments sind in erster Linie eine Reaktion auf ein VHP</p> <ul style="list-style-type: none"> Verhütung ist bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol nicht nötig Die Voraussetzung eine Operation beginnen zu können wird angepasst Koagulationsparameter können der Studie Pathfinder™2 entnommen werden Die Anzahl der Prüfzentren wird erhöht und Russland wird mitaufgenommen Amendments aus Pathfinder™2 werden ebenfalls übernommen Anpassung an das aktualisierte Patiententagebuch Anpassung an die zu entnehmenden Blutproben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Rekonstitution von Turoctocog alfa pegol • Die Nachverfolgung im Falle einer Hemmkörperbildung wird spezifiziert • Weitere redaktionelle Anpassungen <p><u>26. Januar 2012, Spanien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein weiteres Prüfzentrum wird mitaufgenommen <p><u>30. März 2012, global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der zeitlichen Anforderungen an die präoperative Initialdosis • Anpassung der Probenahme für Turoctocog alfa pegol-Antikörper • Anpassung der Aufsichtspflicht des Prüfarztes über das Patiententagebuch • Hinzufügen einer Regel für die Patientenzuordnung • Klarstellungen bei Notfaloperationen • Klarstellungen zur Operationalisierung des Zeitpunktes, wann eine Blutung beendet ist • Anpassung der Einwilligungserklärung • Weitere redaktionelle Anpassungen <p><u>19. Oktober 2012, Frankreich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein weiteres Prüfzentrum wird mitaufgenommen <p><u>09. Dezember 2013, global</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Studie durch Verlängerung der PathfinderTM2-Studie • Klarstellung des Ausschlusses bei Auftreten von Hemmkörpern. Es werden nur Patienten ausgeschlossen, bei denen der Hemmkörper auch die Turoctocog alfa pegol-Behandlung beeinträchtigt • Definition der kleinen (nicht schweren) Operation • Israel wurde mitaufgenommen • Anpassung bzgl. Patientenzustimmung für die Lagerung von Proben • Anpassung bzgl. der Etikettierung • Aktualisierung der Beschreibung von UE
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, vor Beginn jeglicher studienbezogenen Aktivität • Aktive Teilnahme an der Studie PathfinderTM2 mit fünf oder mehr erhaltenen Dosen Turoctocog alfa pegol • Teilnahme an einer schweren Operation, die tägliche Kontrollen der Faktor VIII-Aktivität und der Operationswunde erfordert. Schwere Operationen sind wie folgt definiert: Ein invasiver operativer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eingriff, der eine mehrtägige Substitutionstherapie erfordert und auf den mindestens eines zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Körperhöhle wird geöffnet ○ Eine mesenchymale Barriere wird überschritten ○ Eine Faszienebene wird geöffnet ○ Ein Organ wird entfernt ○ Die normale Anatomie wird operativ verändert <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient oder der Betreuer ist in der Lage, eine Blutungsepisode zu beurteilen, das Patiententagebuch zu führen, Blutungsepisoden zu Hause zu behandeln und alle weiteren Studienanforderungen zu befolgen <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit zum Prüfpräparat, zu Hamsterprotein oder ähnlichen Produkten • Abbruch der Studie Pathfinder^{TM2} nach Gabe von Turoctocog alfa pegol • Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat (mit Ausnahme von Turoctocog alfa pegol) innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie (Nur für Brasilien: Teilnahme an einer früheren klinischen Studie innerhalb eines Jahres vor dem Screening für diese Studie. Es sei denn, durch die Teilnahme besteht ein direkter Nutzen für den Patienten. Die Einschätzung liegt im Ermessen des Prüfarztes). • Faktor VIII-Hemmkörper $\geq 0,6$ BE/mL während der Screeningphase • Vergangene arterielle thrombotische Ereignisse (z.B. Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankungen), tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie auf Grundlage verfügbarer Krankenakten • Kontinuierliche immunmodulierende oder chemotherapeutische Medikation • Jede Erkrankung (auch Leber-, Nieren-, entzündliche und psychische Erkrankungen) oder jede körperliche Verfassung, die nach Ansicht des Prüfarztes eine potenzielle Gefahr für den Patienten bildet oder die Studienteilnahme oder das Studienergebnisse beeinflussen kann • Mangelnde Bereitschaft zu Teilnahme, Sprachbarrieren oder andere Hindernisse, die ein erforderliches Verständnis und / oder eine erforderliche Zusammenarbeit verhindern können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Novo Nordisk A/S, Dänemark.</p> <p>Die Studie wird an 25 Zentren (Anzahl der Zentren im jeweiligen Land in Klammern) in 13 Ländern durchgeführt: Australien (1), Dänemark (1), Frankreich (3), Ungarn (1), Israel (1), Italien (1), Japan (3), Malaysia (1), die Niederlande</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(1), Schweiz (1), Türkei (3), Vereinigtes Königreich (4), Vereinigte Staaten (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Turoctocog alfa pegol wird bei allen Patienten als langsame intravenöse Bolusinjektion verabreicht. Das Ende der Injektion wurde aufgezeichnet und entspricht dem Versuchszeitpunkt „0“. Die Gabe von Turoctocog alfa pegol wird sowohl zu Hause als auch im Krankenhaus durchgeführt. Alle Patienten und / oder Betreuer werden im Vorfeld vom Prüfarzt angewiesen, wie die Dosis zu Hause zu verabreichen ist. Die Behandlung zu Hause findet nur zwischen der ersten und zweiten Visite statt und wenn der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird.</p> <p>Patienten, die sich einer großen Operation unterziehen, werden vor, während und nach der Operation mit Turoctocog alfa pegol behandelt. Die Dosierungen von Turoctocog alfa pegol während dieser Studie werden in Übereinstimmung mit den World Federation of Hemophilia (WFH)-Richtlinien getroffen. Je nach Operation können verschiedene hohe Faktor VIII-Aktivitätswerte erforderlich sein.</p> <p>Folgende Faktor VIII-Aktivitätsniveaus sollen laut WFH-Richtlinien erreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • präoperativ am Tag 0: 80–100 % • nach der Operation am Tag 1–3: 60–80 % • nach der Operation am Tag 4–6: 40–60 % • nach der Operation am Tag 7–14: 30–50 % <p>Die Turoctocog alfa pegol-Dosen werden basierend auf der Faktor VIII-Aktivität verabreicht, bei Bedarf angepasst und zwei bis drei Mal täglich kontrolliert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Zeiträume für die Erhebung der Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitraum „während der Operation“ ist definiert als „Messer zur Haut“ bis zum „letzten Stich“ • Der Tag der Operation ist Tag 0 • Die postoperative Periode ist definiert als Tag 1 bis Tag 14 • Die letzte Visite ist die EOT-Visite (frühestens Tag 14) <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämostatische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation bewertet auf der 4-Punkte-Skala (ausgezeichnet, gut, moderat, kein) vom Prüfarzt/Chirurg <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschätzter Blutverlust während der Operation • Mittlerer Verbrauch von Turoctocog alfa pegol während der Operation • Hämostatische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol in der postoperativen Periode (Tag 1–6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Mittlerer Verbrauch von Turoctocog alfa pegol in der postoperativen Periode (Tag 1–6) Anzahl der Injektionen in der postoperativen Periode (Tag 1–6) Hämostatische Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol in der postoperativen Periode (Tag 7–14) <u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> UE und SUE während der Studie Inzidenzrate von Faktor VIII-Hemmkörpern <u>Gesundheitsökonomische Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Länge der Krankenhausaufenthalte Tage auf der Intensivstation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Fallzahlen basieren auf den Empfehlungen der EMA-Richtlinie zur klinischen Prüfung von rekombinanten und aus menschlichem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten.</p> <p>Mit folgenden Patientenzahlen wird geplant</p> <ul style="list-style-type: none"> Gescreente Patienten: 22 Patienten, die Turoctocog alfa pegol erhalten: 18 Patienten, die die Studie beenden: 10–15
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine <u>Interimsanalyse</u> ist geplant, wenn Daten von mindestens fünf Patienten vorliegen, die sich mindestens zehn schweren Operationen unterzogen haben. Diese Analyse wird für die Zulassung von Turoctocog alfa pegol eingereicht.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen. Auch konnten Patienten nach Ermessen des Prüfarztes aus der Studie bei Sicherheitsbedenken oder wenn Patienten als nicht compliant mit den Studienanforderungen eingestuft worden sind, ausgeschlossen werden. Außerdem gelten folgende Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine ausreichende Hämostase kann auch nach 48 Stunden mit ausreichend dosiertem Turoctocog alfa pegol nicht erreicht werden. 2) Auftreten von Faktor VIII-Hemmkörpern (> 5 BU, bestätigt durch wiederholte Tests im Zentrallabor) 3) Allergische Reaktion / Unverträglichkeit gegen Turoctocog alfa pegol 4) Anwendung von Faktor VIII-, Faktor IX- oder Faktor VII-Präparaten (außer Turoctocog alfa pegol), anderen Faktor VIII-haltigen Produkten wie beispielsweise gefrorenes Frischplasma oder Faktor VIII-Bypassing-Produkte wie rekombinanter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktivierter Faktor VII oder plasmatische Prothrombin-Komplexe (pd-aPCC oder pd-PCC)</p> <p>5) Signifikantes thromboembolisches Ereignis vor dem Tag der Operation (V2)</p> <p>6) Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, den Anforderungen der Studie Folge zu leisten</p> <p>7) Die geplante Operation wurde abgesagt oder verschoben</p> <p>Auftreten von Faktor VIII-Hemmkörpern ($\geq 0,6$ und ≤ 5 BU, betätigt durch wiederholte Tests im Zentrallabor) wenn Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen unwirksam ist</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es ist eine nicht randomisierte Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es ist eine open-label Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre und die sekundären Endpunkte werden zusammengefasst und deskriptiv beschrieben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-8 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es ist eine nicht randomisierte Studie mit nur einer Behandlungsgruppe, n = 34
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Drei Patienten sind während der Studie aufgrund des Kriteriums "der geplante chirurgische Eingriff wird abgesagt oder verschoben" ausgeschlossen worden. Davon sind zwei wieder in die Studie aufgenommen worden und haben die Operation abgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 03. August 2012 (<i>first patient first visit</i>) Studienende: 10. Dezember 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
BE: Bethesda Einheit; EOT: End of Trial; WFH: World Federation of Hemophilia		

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

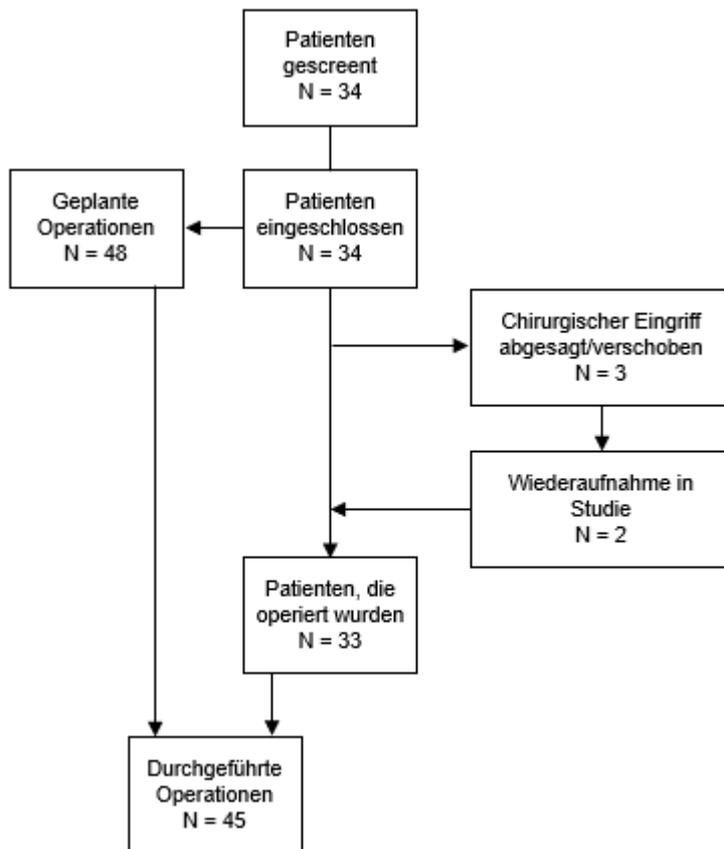


Abbildung 4-8: Flowchart der Studie Pathfinder™3.

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 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PathfinderTM2, NN7088-3859

Studie: PathfinderTM2, NN7088-3859

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Pathfinder TM 2, NN7088-3859: A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A	CTR

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:

Es wird ausschließlich in der ersten Extensionsphase randomisiert. Diese Randomisierung beeinflusst nicht die Co-Primären Studienziele.

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 Studienarme mit Prophylaxe- und Bedarfsbehandlung laufen parallel.

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:

Da die Studie nicht randomisiert ist, kann nicht von einer Gleichverteilung der prognostisch relevanten Faktoren ausgegangen werden.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich in den Studiendokumenten keine Hinweise darauf, dass Endpunkte ergebnisabhängig berichtet worden sind.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich in den Studiendokumenten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Verzerrungsaspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anzahl der Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hämostatisches Ansprechen auf die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Bewertung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Faktor VIII-Talspiegel**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hämophilie-spezifischer Fragebögen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pathfinder™3, NN7088-3860

Studie: Pathfinder™3, NN7088-3860

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Pathfinder™3, NN7088-3860: Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (turoctocog alfa pegol) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A	CTR

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 ist einarmig

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 ist einarmig

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Studie ist einarmig.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist eine open-label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist eine open-label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich in den Studiendokumenten keine Hinweise darauf, dass Endpunkte ergebnisabhängig berichtet worden sind.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es finden sich in den Studiendokumenten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Verzerrungsaspekte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anzahl der Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsweisen kann keine Verblindung durchgeführt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeteilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während einer Operation**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeeilte Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Datenauswertung erfolgt auf Basis des Full-Analysis-Sets. Alle Patienten, die die zugeleitete Studienmedikation erhalten haben, werden für die Analyse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Darstellungen zu wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen zusätzlich Ergebnisse zu wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Die Darstellungen beziehen sich überwiegend auf die Ergebnisse zu den Studienphasen Extensionsphase I und Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 sowie auf die Ergebnisse der zulassungskonform-behandelten OECD-Population.

Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Ergänzende Darstellungen weiterer Untersuchungen

ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse der ABR für die Extensionsphase I dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter dargestellt und zeigen jeweils die Ergebnisse der beachteten Blutungsraten und imputierten Blutungsraten.

Tabelle 4-103 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I			
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 175	N = 25	N = 150
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 116 (66,3)	n = 19 (76,0)	n = 97 (64,7)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen			
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 861	n ⁱ = 123	n ⁱ = 738
MW (SD)	3,34 (5,46)	3,54 (5,06)	3,30 (5,54)
Poisson Schätzer [95 % KI]	3,27 [2,59; 4,11]	3,22 [1,95; 5,32]	3,27 [2,54; 4,22]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	3,29 [2,62; 4,12]	3,45 [2,10; 5,64]	3,26 [2,54; 4,19]
Median (min; max)	1,36 (0,00; 27,59)	2,08 (0,00; 23,97)	1,11 (0,00; 27,59)

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I			
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich			
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen			
Anzahl Blutungen	n ^b = 716	n ^b = 103	n ^b = 613
MW (SD)	2,70 (4,23)	3,04 (3,46)	2,64 (4,36)
Poisson Schätzer [95 % KI]	2,87 [2,31; 3,57]	2,84 [1,88; 4,31]	2,87 [2,25; 3,67]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	2,68 [2,16; 3,32]	2,74 [1,75; 4,30]	2,66 [2,10; 3,38]
Median (min; max)	1,11 (0,00; 27,59)	2,08 (0,00; 13,04)	1,00 (0,00; 27,59)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage			

Insgesamt traten bei 66,3 % der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, Blutungen auf. Bei den 12–17-jährigen Patienten traten bei 76,0 % Blutungen auf sowie bei 64,7 % der erwachsenen Patienten. Der Median der individuellen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag in der Gesamtpopulation bei 1,36, der MW bei 3,34. Der Median der individuellen ABR mit ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen lag in der Gesamtpopulation bei 1,11, der MW bei 2,70. Die ABR der unterschiedlichen Altersgruppen liegen in der gleichen Größenordnung wie die ABR der Gesamtpopulation.

ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse der ABR für die Extensionsphase II dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter sowie Prophylaxeschema (50 I.E./kg, Q4D oder 75 I.E./kg, Q7D) dargestellt und zeigen jeweils die Ergebnisse der beachteten Blutungsraten und imputierten Blutungsraten.

Tabelle 4-104 (Anhang): ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder™2) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase II						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 177	N = 61	N = 25	N = 12	N = 152	N = 49
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 123 (69,5)	n = 49 (80,3)	n = 20 (80,0)	n = 9 (75,0)	n = 103 (67,8)	n = 40 (81,6)

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase II						
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich						
ABR mit imputierten Blutungsereignissen						
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 1.384	n ⁱ = 803	n ⁱ = 188	n ⁱ = 208	n ⁱ = 1.196	n ⁱ = 595
MW (SD)	2,88 (5,02)	4,45 (6,07)	3,27 (5,01)	6,25 (6,75)	2,81 (5,03)	4,01 (5,89)
Poisson Schätzer [95 % KI]	2,60 [2,06; 3,27]	4,43 [3,13; 6,52]	2,70 [1,63; 4,47]	6,26 [3,41; 11,52]	2,58 [2,00; 3,33]	4,02 [2,65; 6,12]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	2,80 [2,23; 3,51]	4,44 [3,10; 6,38]	3,12 [1,87; 5,21]	6,25 [2,71; 14,42]	2,74 [2,13; 3,53]	4,01 [2,70; 5,96]
Median (min; max)	0,99 (0,00; 25,19)	1,94 (0,00; 24,27)	1,51 (0,00; 23,97)	5,43 (0,00; 22,52)	0,87 (0,00; 25,91)	1,87 (0,00; 24,27)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen						
Anzahl Blutungen	n ^b = 1169	n ^b = 157	n ^b = 147	n ^b = 21	n ^b = 1049	n ^b = 136
MW (SD)	2,24 (3,58)	4,33 (5,97)	2,76 (3,34)	6,16 (6,72)	2,16 (3,63)	3,88 (5,76)
Poisson Schätzer [95 % KI]	2,37 [1,91; 2,95]	1,46 [1,00; 2,14]	2,30 [1,48; 3,54]	1,69 [0,52; 5,47]	2,39 [1,87; 3,04]	1,43 [0,97; 2,13]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	2,20 [1,78; 2,72]	2,81 [1,87; 4,22]	2,40 [1,50; 3,84]	5,06 [1,96; 13,05]	2,16 [1,71; 2,73]	2,35 [1,54; 3,60]
Median (min; max)	0,85 (0,00; 21,49)	1,82 (0,00; 26,09)	1,48 (0,00; 13,04)	5,23 (0,0; 22,36)	0,76 (0,00; 21,49)	1,67 (0,00; 26,09)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage						

Insgesamt traten bei 69,5 % der Patienten, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg, Q4D Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, Blutungen auf. Bei Patienten, die prophylaktisch mit 75 I.E./kg, Q7D behandelt worden sind, traten Blutungen bei 80,3 % auf. Bei den 12–17-jährigen Patienten traten im Q4D-Regime bei 80,0 % Blutungen auf und bei 75,0 % im Q7D-Regime. Bei den Erwachsenen waren es 67,8 % im Q4D-Regime und 81,6 % im Q7D-Regime. Der Median der individuellen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag bei der Gesamtpopulation im Q4D-Arm bei 0,99, der MW bei 2,88. Im Q7D-Arm lag der Median bei 1,94, der MW bei 4,45. Der Median der individuellen ABR mit ausschließlich beobachteten Blutungsereignissen lag im Q4D-Arm bei 0,85, der MW bei 2,24. Im Q7D-Arm lag der Median bei 1,82, der MW bei 4,33. Die ABR der unterschiedlichen Altersgruppen liegen, abgesehen von den jugendlichen Patienten im Q7D-Arm, in ähnlicher Größenordnung wie der ABR der Gesamtpopulation. Bei den jugendlichen Patienten im Q7D-Arm lag der Median der ABR der imputierten Blutungsereignisse bei 5,43, der MW bei 6,25. Der Median der beobachteten Blutungsereignisse lag bei 5,23, der MW bei 6,16.

ABR nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Blutungsraten sowohl getrennt nach spontanen Blutungen und traumatischen Blutungen dargestellt als auch jeweils separat für die Ergebnisse der beobachteten Blutungsraten und imputierten Blutungsraten.

Tabelle 4-105 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – ABR nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen, nach Altersgruppen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase I		
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich		
Gruppe	Spontane Blutungen	Traumatische Blutungen
Patienten	N = 175	N = 175
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 95 (54,3)	n = 85 (48,6)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen		
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 554	n ⁱ = 435
MW (SD)	2,32 (4,78)	1,81 (4,50)
Median (min; max)	0,57 (0,00; 25,19)	0,51 (0,00; 24,29)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen		
Anzahl Blutungen	n ^b = 416	n ^b = 298
MW (SD)	1,62 (3,05)	1,07 (2,21)
Median (min; max)	0,55 (0,00; 21,49)	0,00 (0,00; 18,59)
<small>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; nⁱ: Anzahl der Blutungen bei Imputation, n^b: Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage</small>		

Insgesamt traten bei 54,4 % der Patienten während der Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich, spontane Blutungen auf. Traumatische Blutungen traten bei 48,6 % der Patienten auf. Der Median der spontanen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag bei 0,57, der MW bei 2,32. Der Median der spontanen ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,55, der MW bei 1,62. Der Median der traumatischen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag bei 0,51, der MW bei 1,81. Der Median der traumatischen ABR mit beobachteten Blutungsereignissen lag bei 0,00, der MW bei 1,07.

ABR nach spontanen und traumatischen Blutungsereignissen in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse der ABR für die Extensionsphase II dargestellt. Die Ergebnisse werden getrennt nach spontanen Blutungen und traumatischen Blutungen sowie nach Prophylaxeschema (50 I.E./kg, Q4D oder 75 I.E./kg, Q7D). Die Darstellung erfolgt auch jeweils separat für die Ergebnisse der beobachteten Blutungsraten und imputierten Blutungsraten.

Tabelle 4-106 (Anhang): ABR in der Extensionsphase II (Pathfinder™2) – ABR mit imputierten und beobachteten Blutungsereignissen, nach Blutungsereignissen

ABR, Pathfinder™2, Extensionsphase II				
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich				
Gruppe	Spontane Blutungen		Traumatische Blutungen	
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 177	N = 61	N = 177	N = 61
Patienten mit ≥ 1 Blutungen, n (%)	n = 107 (60,5)	n = 41 (67,2)	n = 98 (55,4)	n = 28 (45,9)
ABR mit imputierten Blutungsereignissen				
Anzahl Blutungen	n ⁱ = 844	n ⁱ = 655	n ⁱ = 667	n ⁱ = 307
MW (SD)	2,03 (4,58)	3,51 (5,91)	1,63 (4,34)	1,73 (4,44)
Median (min; max)	0,46 (0,00; 25,19)	0,91 (0,00; 24,27)	0,25 (0,00; 24,29)	0,00 (0,00; 23,77)
ABR mit beobachteten Blutungsereignissen				
Anzahl Blutungen	n ^b = 677	n ^b = 92	n ^b = 512	n ^b = 63
MW (SD)	1,33 (2,67)	3,39 (5,80)	0,90 (1,85)	0,92 (1,73)
Median (min; max)	0,44 (0,00; 21,49)	0,71 (0,00; 26,09)	0,23 (0,00; 13,50)	0,00 (0,00; 8,12)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Blutungen; n ⁱ : Anzahl der Blutungen bei Imputation, n ^b : Anzahl der beobachteten Blutungen, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage				

Insgesamt traten bei 60,5 % der Patienten während der Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich, spontane Blutungen auf; im Q7D-Arm waren es 67,2 %. Traumatische Blutungen traten bei 55,4 % der Patienten im Q4D-Arm auf und bei 45,9 % der Patienten im Q7D-Arm. Der Median der spontanen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag im Q4D-Arm bei 0,46, der MW bei 2,03; im Q7D-Arm lag der Median bei 0,91, der MW bei 3,51. Der Median der traumatischen ABR mit imputierten Blutungsereignissen lag im Q4D-Arm bei 0,25, der MW bei 1,63; im Q7D-Arm lag der Median bei 0,00, der MW bei 1,73. Die ABR der beobachteten Blutungsereignissen lag bei den beiden unterschiedlichen Blutungsereignissen jeweils in der gleichen Größenordnung wie die ABR der imputierten Blutungsereignisse.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Hauptphase der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR der beobachteten Blutungsereignisse für die Patienten, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse zeigen die MWD sowie die prozentuale Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur Baseline-ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-107 (Anhang): ABR in der Hauptphase (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Pathfinder™2, Hauptphase		
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich		
Gruppe	≥ 12 Jahre	
Patienten (%)¹	N = 135 (77,1)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	2,45 (3,58)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	1,17 (0,00; 21,49)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,45 [1,96; 3,07]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,39 [1,89; 3,02]
	Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-3,45 (10,38)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,59 [0,43; 0,71]	
p-Wert	p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,5 [-0,7; -0,2]	
¹) Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation		
²) Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.		
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage		

Die Blutungsrate basierend auf den beobachteten Blutungsepisoden der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,59 (95 % KI [0,43; 0,71]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,45. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR der beobachteten Blutungsereignisse für die Patienten, die in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse zeigen die MWD sowie die prozentuale Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur Baseline-ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-108 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Pathfinder™2, Extensionsphase I		
Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich		
Gruppe	≥ 12 Jahre	
Patienten (%)¹	N = 135 (77,1)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	2,93 (5,06)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	1,11 (0,00; 25,19)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	2,45 [1,96; 3,07]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	2,39 [1,89; 3,02]
Vorher-Nachher-Vergleich		
Blutungsraten MWD (SD)	-3,07 (11,05)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,54 [0,34; 0,69]	
p-Wert	p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,5 [-0,6; -0,1]	

¹) Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation
²) Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsrate ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.
 MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage

Die Blutungsrate basierend auf den beobachteten Blutungsepisoden der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,54 (95 % KI [0,43; 0,71]) geringer. Die MWD der Blutungsrate beträgt -3,07. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Vorher-Nachher-Vergleich der ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der ABR der beobachteten Blutungsereignisse für die Patienten, die in der Extensionsphase II der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q4D oder 2 × wöchentlich) oder 75 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (Q7D) und mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse zeigen die MWD sowie die prozentuale Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur Baseline-ABR vor Studieneintritt.

Tabelle 4-109 (Anhang): ABR in der Extensionsphase I (Pathfinder™2) – Vorher-Nachher-Vergleich mit ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Gesamtpopulation, nach Altersgruppen

ABR der beobachteten Blutungsereignisse, Pathfinder™2, Extensionsphase II				
Prophylaxe				
Gruppe	≥ 12 Jahre			
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich		75 I.E./kg, Q7D	
Patienten (%)¹	N = 135 (77,1)		N = 50 (26,9)	
	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)	Historisch (Vorher)	Studie (Nachher)
MW (SD)	5,99 (10,80)	2,03 (3,48)	4,58 (7,50)	3,67 (5,02)
Median (min; max)	2,00 (0,00; 100,00)	0,77 (0,00; 21,49)	2,00 (0,00; 36,00)	1,57 (0,00; 22,36)
Poisson Schätzer [95 % KI]	–	1,99 [1,53; 2,58]	–	1,41 [0,95; 2,10]
Neg.-bin. Schätzer [95 % KI]	–	1,92 [1,51; 2,44]	–	2,46 [1,58; 3,82]
	Vorher-Nachher-Vergleich		Vorher-Nachher-Vergleich	
Blutungsraten MWD (SD)	-3,96 (10,52)		-0,91 (8,67)	
Reduktion (%) [95 % KI] ²	0,67 [0,50; 0,78]		0,69 [0,49; 0,81]	
p-Wert	p < 0,001		p = 0,021	
Hedges' g [95 % KI]	-0,6 [-0,8; -0,3]		-0,1 [-0,5; 0,2]	
¹ Prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation				
² Vergleich des Poisson Schätzers der ABR mit dem Mittelwert der historischen ABR. Die Reduktion der Blutungsraten ist als „1 minus relatives Risiko der ABR“ dargestellt. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.				
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; ABR: Annualisierte Blutungsrate; N: Patientenzahl; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage				

Die Blutungsrate basierend auf den beobachteten Blutungsepisoden der FAS-Population, die mindestens 12 Monate vor Einschluss in die Studie prophylaktisch behandelt worden sind und im Q4D-Arm waren, war während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Blutungsrate vor Studienbeginn um den Faktor 0,67 (95 % KI [0,50; 0,78]) geringer. Die MWD der Blutungsraten beträgt -3,96. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Dies gilt ebenso für die Patienten im Q7D-Arm.

Hämostatisches Ansprechen – Ergänzende Darstellungen weiterer Untersuchungen

Hämostatisches Ansprechen in der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts hämostatisches Ansprechen für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die in der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich, bzw. mit 75 I.E./kg, Q7D behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Altersgruppen dargestellt und zeigen jeweils die deskriptiven Ergebnisse der Bewertungen auf der 4-Punkte-Skala sowie die Erfolgsrate als prozentualer Anteil der „Erfolge“ (ausgezeichnetes und gutes Ansprechen) an allen Bewertungen.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Hauptphase und Extensionsphase I und II. Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt und können daher in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen worden sein.

Tabelle 4-110 (Anhang): Hämostatisches Ansprechen (Pathfinder™2) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Hauptphase: Hämostatisches Ansprechen, Prophylaxe mit 50 I.E./kg Q4D oder 2 × wöchentlich			
Patienten	N = 78	N = 14	N = 64
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 43	n = 10	n = 33
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 138	n* = 26	n* = 112
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)			
ausgezeichnet	62	11	51
gut	46	8	38
mäßig	24	4	20
schlecht	3	0	3
keine Angabe	9	3	0
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	77,5 [68,1; 84,8]	72,1 [51,0; 86,5]	79,0 [68,0; 86,9]

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

Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Extensionsphase I: Hämostatisches Ansprechen						
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten²	N = 78	N = 17	N = 14	N = 4	N = 64	N = 13
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 48	n = 9	n = 10	n = 4	n = 38	n = 5
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 222	n* = 14	n* = 48	n* = 7	n* = 174	n* = 7
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)						
ausgezeichnet	89	7	17	5	72	2
gut	81	4	14	1	67	3
mäßig	40	2	10	1	30	1
schlecht	3	0	0	0	3	0
keine Angabe	3	1	7	0	2	1
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	75,8 [66,9; 83,0]	80,5 [48,4; 94,8]	64,4 [41,6; 82,1]	81,3 [30,8; 97,7]	84,1 [79,6; 87,7]	86,5 [45,9; 98,0]
Extensionsphase II: Hämostatisches Ansprechen						
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten²	N = 78	N = 30	N = 14	N = 9	N = 64	N = 21
Patienten mit ≥ 1 Blutungen ¹	n = 50	n = 23	n = 10	n = 7	n = 40	n = 16
Anzahl der Blutungen ¹	n* = 375	n* = 73	n* = 82	n* = 18	n* = 293	n* = 55
Hämostatisches Ansprechen bewertet auf der 4-Punkte-Skala (n*)						
ausgezeichnet	143 (38,1)	34 (46,6)	28 (34,1)	10 (55,6)	115 (39,2)	24 (43,6)
gut	162 (43,2)	22 (30,1)	29 (35,4)	5 (27,8)	133 (45,4)	17 (30,9)
mäßig	54 (14,4)	13 (17,8)	17 (20,7)	3 (16,7)	37 (12,6)	10 (18,2)
schlecht	4 (1,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	1 (1,8)
keine Angabe	12 (3,2)	3 (4,1)	8 (9,8)	0 (0,0)	4 (1,4)	3 (5,5)
%-Erfolgsrate [95 % KI] ³	79,0 [71,1; 85,2]	76,3 [66,6; 83,8]	64,9 [42,6; 82,1]	84,2 [63,0; 94,4]	82,8 [75,4; 88,3]	74,0 [63,8; 82,1]
¹) Enthält nur Blutungen, die mit Turoctocog alfa pegol behandelt wurden ²) Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. ³) Als „Erfolg“ wird ausgezeichnetes und gutes Ansprechen gewertet. Die Erfolgsrate ist der prozentuale Anteil der „Erfolge“ an allen Bewertungen. „Keine Angabe“ wird dabei als schlechtes Ansprechen gewertet. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis; n*: Anzahl Ereignisse insgesamt						

Insgesamt traten für die zulassungskonform-behandelte OECD-Population in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 bei 55,1 % der Patienten, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, 123 Blutungen auf. Über alle Altersklasse beträgt die Erfolgsrate des hämostatischen Ansprechens mit Turoctocog alfa pegol in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population 77,5 % (95 % KI [68,1; 84,8]).

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 traten bei 61,5 % der Patienten, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D behandelt worden sind, 222 Blutungen auf; bei 52,9 % der Patienten, die prophylaktisch mit 75 I.E./kg, Q7D behandelt worden sind, traten 14 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm 75,8 % (95 % KI [66,9; 83,0]) und im Q7D-Arm 80,5 % (95 % KI [48,4; 94,8]) und liegt somit in der ähnlichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation.

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 (Haupt- und Extensionsphase I und II) traten bei 64,1 % der Patienten des Q4D-Arms 375 Blutungen; bei Patienten des Q7D-Arms traten bei 76,7 % 73 Blutungen auf. Die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol betrug im Q4D-Arm 79,0 % (95 % KI [71,1; 85,2]) und im Q7D-Arm 76,3 % (95 % KI [66,6; 83,8]) und liegt somit in der ähnlichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation.

Wirksamkeit während Operationen – Ergänzende Darstellungen weiterer Untersuchungen

Wirksamkeit während Operationen in der Studie Pathfinder™3, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Im Folgenden werden die Operationen der zulassungskonform-behandelten OECD-Population beschrieben und die Ergebnisse des hämostatischen Ansprechens während Operationen, die Bluttransfusionen und der Blutverlust dargestellt. Für das Ansprechen und die Bluttransfusionen erfolgt die Darstellung jeweils getrennt nach Erhebungszeitraum.

Tabelle 4-111 (Anhang): Wirksamkeit während Operationen (Pathfinder™3) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Wirksamkeit während Operationen	
Patienten	N = 15
Anzahl der Patienten, die sich einer Operation unterziehen	15
Anzahl der Operationen	19
Anzahl der Operationen bei denen Bluttransfusionen gegeben worden sind	1
Ursache der Operation; n (%)	
Elektiver Eingriff	18 (94,7)
Notfalloperation	1 (5,3)

Wirksamkeit während Operationen			
Operationsort; n (%)			
Abdomen			1 (5,3)
Daumen, bilateral			1 (5,3)
Beide Fußgelenke			1 (5,3)
Brust			1 (5,3)
Linkes Fußgelenk			4 (21,1)
Linker Ellenbogen			1 (5,3)
Linke Hüfte			1 (5,3)
Linkes Knie			2 (10,5)
Penis			1 (2,2)
Rechtes Fußgelenk			2 (10,5)
Rechtes Knie			3 (15,8)
Rechtes Bein			1 (5,3)
Hämostatisches Ansprechen während Operationen bewertet auf der 4-Punkte-Skala			
Zeitraum	Während der OP	Am Tag 1–6 nach der OP	Am Tag 7–14 nach der OP
Anzahl der Operationen mit Wert	19	1	0
ausgezeichnet	11	0	–
gut	8	0	–
mäßig	0	0	–
schlecht	0	0	–
keine Angabe	0	1	–
Erfolg (%) ¹	19 (100,0 %)	0 (0,0 %)	–
Misserfolg (%) ²	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	–
Bluttransfusionen			
Zeitraum	Am Tag der OP	Am Tag 1–6 nach der OP	–
Anzahl der Operationen mit Bluttransfusionen	0	1	–
Anzahl der Bluttransfusionen	–	1	–
Menge pro OP (mL), MW (SD)	–	250,0 (–)	–
Menge pro Transfusion (mL), MW (SD)	–	250,0 (–)	–

Wirksamkeit während Operationen		
Blutverlust	zu erwartender Blutverlust	bestimmter Blutverlust während der OP
Anzahl der Operationen mit Wert	19	19
Blutverlust (mL), MW (SD)	189,5 (340,2)	135,4 (216,2)
¹⁾ Fehlende Werte werden als Misserfolg gewertet ²⁾ Ausgezeichnet und gutes Ansprechen wird als „Erfolg“ gewertet. Mäßiges und schlechtes Ansprechen sowie fehlende Angaben werden als „Misserfolg“ gewertet. SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; OP: Operation		

Insgesamt wurden 19 Operationen bei 15 Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population durchgeführt, wobei 18 Eingriffe elektiv (94,7 %) und 1 (5,3 %) als Notfall durchgeführt worden sind. Das hämostatische Ansprechen von Turoctocog alfa pegol wurde während allen Operationen als Erfolg gewertet. Post-operativ am Tag 1–6 gab es zu einer Operation keine Angabe zum Ansprechen. In diesem Zeitraum wurde für 1 Operation 1 Blutprodukttransfusion (100,0 %) mit Erythrozytenkonzentrat durchgeführt und der zu erwartende Blutverlust unterschied sich nicht wesentlich von dem durchschnittlich bestimmten Blutverlust. Die sehr gute Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol auf Grund der erfolgreichen Hämostase ist somit auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Faktor VIII-Talspiegel – Ergänzende Darstellungen weiterer Untersuchungen

Faktor VIII-Talspiegel in der Studie PathfinderTM2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Im Folgenden sind die Ergebnisse der untersuchten Faktor VIII-Talspiegel der Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population der Studie PathfinderTM2, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich, behandelt worden sind, separat nach Alter dargestellt. Zusätzlich zur Darstellung des Zeitraums V1–V8 wird die Extensionsphase I dargestellt. Auf die Darstellung der Talspiegel für die Q7D/Q4D-randomisierten Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population wird verzichtet, da die Anzahl der Patienten zu gering ist um die Ergebnisse sicher zu interpretieren.

Tabelle 4-112 (Anhang): Faktor VIII-Talspiegel (Pathfinder™2) – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

Pathfinder™2, Faktor VIII-Talspiegel, zulassungskonform-behandelte OECD-Population			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Hauptphase bis V8: Faktor VIII-Talspiegel, Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D oder 2 × wöchentlich			
Patienten	N = 78	N = 14	N = 64
Patienten mit Wert	n = 75	n = 14	n = 61
Talspiegel eingeschlossen ¹	n ^e = 392	n ^e = 75	n ^e = 317
Talspiegel ausgeschlossen	n ^a = 43	n ^a = 7	n ^a = 36
Talspiegel unter Bestimmungsgrenze ²	n ^{uB} = 72	n ^{uB} = 15	n ^{uB} = 57
Talspiegel (%), MW [95 % KI] ³	2,5 [2,0; 3,0]	1,8 [1,2; 2,9]	2,6 [2,1; 3,3]
Extensionsphase I: Faktor VIII-Talspiegel, Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D			
Patienten	N = 46	N = 8	N = 38
Patienten mit Wert	n = 45	n = 7	n = 38
Talspiegel eingeschlossen	n ^e = 133	n ^e = 28	n ^e = 105
Talspiegel ausgeschlossen ¹	n ^a = 30	n ^a = 10	n ^a = 20
Talspiegel unter Bestimmungsgrenze ²	n ^{uB} = 39	n ^{uB} = 9	n ^{uB} = 30
Talspiegel (%), MW [95 % KI] ³	2,0 [1,5; 2,7]	1,2 [0,6; 2,6]	2,2 [1,6; 3,1]
¹) Ausgeschlossen wurden Messungen, die direkt nach einer Operation durchgeführt worden sind. Außerdem wurden Messungen ausgeschlossen, die weniger als 5 Tage oder mehr als 9 Tage seit der letzten Injektion bzw. weniger als 14 Tag nach Behandlung einer Blutungsepisode durchgeführt worden sind. Wenn der Faktor VIII-Talspiegel höher ist als die Faktor VIII-Aktivität nach der Injektion wird diese Messung ebenfalls ausgeschlossen. ²) Die gemessenen Faktor VIII-Plasmaaktivitäten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze von 0,9 % werden auf 0,45 % gesetzt. ³) Die Berechnung der Talspiegel basiert auf einem gemischten Modell (<i>mixed model</i>) der Log-transformierten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten mit „Alter“ als fester Effekt und „Patient“ als zufälliger Effekt. Anschließend wird der berechnete Talspiegel auf die natürliche Skala zurück-transformiert. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Wert; n ^e : Anzahl der in die Berechnung mit eingeschlossenen Talspiegel; n ^a : Anzahl der ausgeschlossenen Talspiegel; n ^{uB} : Anzahl der Talspiegel unter der Bestimmungsgrenze; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall, Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage			

Insgesamt wurden für das *mixed model* der Faktor VIII-Talspiegel der zulassungskonform-behandelten OECD-Population für alle Altersklassen für den Zeitraum V1–V8 392 Messungen in das Model eingeschlossen. Der Faktor VIII-Talspiegel dieser Messungen beträgt 2,5 % (95 % KI [2,0; 3,0]). Für die Extensionsphase I wurden 133 Messungen miteinbezogen und der Talspiegel beträgt 2,0 % (95 % KI [1,5; 2,7]). Für die jugendliche Population sind die Talspiegel etwas verringert.

Unerwünschte Ereignisse – Ergänzende Darstellungen weiterer Untersuchungen***Unerwünschte Ereignisse in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population***

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die in der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol, Q4D oder 2 × wöchentlich behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter dargestellt.

Tabelle 4-113 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Hauptphase, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE-Gesamtraten			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 78	N = 14	N = 64
Zeit in der Studie (Jahre)	64,01	12,20	51,81
Anzahl der Expositionstage	5.949	1.115	4.834
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)			
UE gesamt	62 (79,5)	13 (92,9)	49 (76,6)
leichte UE	56 (71,8)	12 (85,7)	44 (68,8)
moderate UE	19 (24,4)	3 (21,4)	16 (25,0)
schwere UE	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (3,1)
SUE	3 (3,8)	1 (7,1)	2 (3,1)
Therapieabbrüche wegen UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-114 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, separat nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Hauptphase, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT			
Gruppe	≥ 12 Jahre	12–17 Jahre	≥ 18 Jahre
Patienten	N = 78	N = 14	N = 64
Zeit in der Studie (Jahre)	64,01	12,20	51,81
Anzahl der Expositionstage	5.949	1.115	4.834
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)			
UE gesamt	62 (79,5)	13 (92,9)	49 (76,6)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)			
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (34,6)	6 (42,9)	21 (32,8)
Nasopharyngitis	8 (10,3)	1 (7,1)	7 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	7 (9,0)	4 (28,6)	3 (4,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (17,9)	4 (28,6)	10 (15,6)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (17,9)	3 (21,4)	11 (17,2)
Kopfschmerz	12 (15,4)	3 (21,4)	9 (14,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (15,4)	3 (21,4)	9 (14,1)
Übelkeit	3 (3,8)	2 (14,3)	1 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (20,5)	4 (28,6)	12 (18,8)
Verletzung der Gliedmaßen	3 (3,8)	2 (14,3)	1 (1,6)
Untersuchungen	6 (7,7)	3 (21,4)	3 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (12,8)	5 (35,7)	5 (7,8)
Epistaxis	2 (2,6)	2 (14,3)	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	5 (6,4)	2 (14,3)	3 (4,7)
Husten	2 (2,6)	2 (14,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (10,3)	3 (21,4)	5 (7,8)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (3,8)	2 (14,3)	1 (1,6)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)			

In der Hauptphase der Studie Pathfinder™2 berichteten 62 Patienten (79,5 %) der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die prophylaktisch mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, 184 UE. Von diesen Patienten berichteten 3 Patienten von 4 SUE.

Da in diesem Studienteil bereits in der Gesamtpopulation kein Todesfall eingetreten ist und kein Patient die Studie aufgrund von UE/SUE abgebrochen hat, gilt dies auch für die zulassungskonform-behandelten OECD-Population.

Bei dem einem Patienten, der Faktor VIII-Hemmkörper entwickelte, handelt es sich um einen Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population.

Unerwünschte Ereignisse in der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten der der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die in der Hauptphase und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter und erhaltene Dosierung (50 I.E./kg, Q4D und 75 I.E./kg, Q7D) dargestellt. Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt und sind bei der Darstellung daher möglicherweise in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen. Da weniger als 10 Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre im Q7D-Regime behandelt worden sind, wird auf die separate Darstellung der UE nach SOC und PT für diese Patienten verzichtet.

Tabelle 4-115 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelte OECD-Population, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE-Gesamtraten						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 78	N = 17	N = 14	N = 4	N = 64	N = 13
Zeit in der Studie (Jahre)	111,55	6,51	21,34	–	90,20	5,37
Anzahl der Expositionstage	10.417	349	1.999	–	8.418	285
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	66 (84,6)	11 (64,7)	14 (100,0)	–	52 (81,3)	9 (69,2)
leichte UE	62 (79,5)	11 (64,7)	13 (92,9)	–	49 (76,6)	9 (69,2)
moderate UE	24 (30,8)	3 (17,6)	3 (21,4)	–	21 (32,8)	3 (23,1)
schwere UE	4 (5,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	–	3 (4,7)	0 (0,0)
SUE	5 (6,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	–	4 (6,3)	0 (0,0)
Therapieabbrüche wegen UE	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,6)	0 (0,0)

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

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE-Gesamtraten						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Todesfälle	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-116 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Haupt- und Extensionsphase I von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelten OECD-Population, nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 78	N = 17	N = 14	N = 4	N = 64	N = 13
Zeit in der Studie (Jahre)	111,55	6,51	21,34	–	90,20	5,37
Anzahl der Expositionstage	10.417	349	1.999	–	8.418	285
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	66 (84,6)	11 (64,7)	14 (100,0)	–	52 (81,3)	9 (69,2)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)						
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (47,4)	4 (23,5)	8 (57,1)	–	29 (45,3)	4 (30,8)
Nasopharyngitis	14 (17,9)	1 (5,9)	2 (14,3)	–	12 (18,8)	1 (7,7)
Infektion der oberen Atemwege	10 (12,8)	2 (11,8)	4 (28,6)	–	6 (9,4)	2 (15,4)
Sinusitis	1 (1,3)	2 (11,8)	1 (7,1)	–	0 (0,0)	2 (15,4)
Ohreninfektion	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	24 (30,8)	4 (23,5)	5 (35,7)	–	19 (29,7)	3 (23,1)
Arthralgie	10 (12,8)	2 (11,8)	2 (14,3)	–	8 (12,5)	2 (15,4)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (21,8)	5 (29,4)	3 (21,4)	–	14 (21,9)	5 (38,5)
Kopfschmerz	14 (17,9)	5 (29,4)	3 (21,4)	–	11 (17,2)	5 (38,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (24,4)	1 (5,9)	4 (28,6)	–	15 (23,4)	1 (7,7)
Übelkeit	4 (5,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	0 (0,0)

Pathfinder™2: Extensionsphase I, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 78	N = 17	N = 14	N = 4	N = 64	N = 13
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (25,6)	1 (5,9)	6 (42,9)	–	14 (21,9)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	4 (5,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	0 (0,0)
Risswunde	4 (5,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmaßen	3 (3,8)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (7,7)	2 (11,8)	3 (21,4)	–	3 (4,7)	2 (15,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (21,8)	1 (5,9)	6 (42,9)	–	11 (17,2)	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	7 (9,0)	1 (5,9)	2 (14,3)	–	5 (7,8)	0 (0,0)
Husten	4 (5,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	0 (0,0)
Epistaxis	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	–	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (11,5)	1 (5,9)	3 (21,4)	–	6 (9,4)	1 (7,7)
Akne	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	–	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (10,3)	2 (11,8)	3 (21,4)	–	5 (7,8)	0 (0,0)
grippeähnliche Erkrankung	3 (3,8)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6,4)	1 (5,9)	2 (14,3)	–	3 (4,7)	1 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (9,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	5 (7,8)	0 (0,0)
Vitamin D-Mangel	4 (5,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (9,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	–	4 (6,3)	0 (0,0)

¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein.
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); PT: Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)

In der Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 berichteten 66 Patienten (84,6 %) der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im 50 I.E./kg, Q4D, Prophylaxe-Arm 307 UE und 11 Patienten (64,7 %) im 75 I.E./kg, Q7D, Prophylaxe-Arm 34 UE. Von diesen Patienten berichteten 5 Patienten (6,4 %) im Q4D-Arm von 6 SUE und 1 Patient (1,3 %) brach die Studie aufgrund von UE ab. Im Q7D-Arm berichtete kein Patient von SUE und kein Patient brach die Studie aufgrund von UE ab.

In der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2 traten keine weiteren Faktor VIII-Hemmkörper in der zulassungskonform-behandelten OECD-Population auf. Es handelte sich bei dem in der Extensionsphase I verstorbenen Patienten, um einen Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population.

Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die zulassungskonform-behandelte OECD-Patientenpopulation während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 dargestellt. Die Ergebnisse werden separat nach Alter dargestellt.

Tabelle 4-117 (Anhang): UE-Gesamtraten während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelte OECD-Population separat nach Altersgruppen

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE-Gesamtraten						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 78	N = 30	N = 14	N = 9	N = 64	N = 21
Zeit in der Studie (Jahre)	220,17	48,78	40,50	–	179,66	41,26
Anzahl der Expositionstage	20.492	2.607	3.797	–	16.695	2.202
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	69 (88,5)	24 (80,0)	14 (100,0)	–	55 (85,9)	18 (85,7)
leichte UE	63 (80,8)	24 (80,0)	13 (92,9)	–	50 (78,1)	18 (85,7)
moderate UE	39 (50,0)	13 (43,3)	5 (35,7)	–	34 (53,1)	10 (47,6)
schwere UE	10 (12,8)	2 (6,7)	2 (14,3)	–	8 (12,5)	2 (9,5)
SUE	6 (7,7)	2 (6,7)	1 (7,1)	–	5 (7,8)	2 (9,5)
Therapieabbrüche wegen UE	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
Todesfälle	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein. KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-118 (Anhang): UE nach SOC und PT während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 – zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Patienten¹	N = 78	N = 30	N = 14	N = 9	N = 64	N = 21
Zeit in der Studie (Jahre)	220,17	48,78	40,50	–	179,66	41,26
Anzahl der Expositionstage	20.492	2.607	3.797	–	16.695	2.202
Patienten mit ≥ 1 UE; n (%)						
UE gesamt	69 (88,5)	24 (80,0)	14 (100,0)	–	55 (85,9)	18 (85,7)
Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)						
Patienten mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (56,4)	15 (50,0)	8 (57,1)	–	36 (56,3)	12 (57,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	20 (25,6)	3 (10,0)	3 (21,4)	–	17 (26,6)	3 (14,3)
Infektion der oberen Atemwege	14 (17,9)	5 (16,7)	4 (28,6)	–	10 (15,6)	3 (14,3)
Grippe	6 (7,7)	3 (10,0)	2 (14,3)	–	4 (6,3)	3 (14,3)
Ohreninfektion	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (1,3)	3 (10,0)	1 (7,1)	–	0 (0,0)	3 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31 (39,7)	11 (36,7)	5 (35,7)	–	26 (40,6)	10 (47,6)
Arthralgie	13 (16,7)	6 (20,0)	2 (14,3)	–	11 (17,2)	6 (28,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (10,3)	2 (6,7)	1 (7,1)	–	7 (10,9)	2 (9,5)
Tendonitis	0 (0,0)	4 (13,3)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	4 (19,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (26,9)	8 (26,7)	5 (35,7)	–	16 (25,0)	7 (33,3)
Kopfschmerz	17 (21,8)	8 (26,7)	5 (35,7)	–	12 (18,8)	7 (33,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (35,9)	8 (26,7)	7 (50,0)	–	21 (32,8)	8 (38,1)
Diarrhoe	8 (10,3)	3 (10,0)	1 (7,1)	–	7 (10,9)	3 (14,3)
Übelkeit	7 (9,0)	1 (3,3)	4 (28,6)	–	3 (4,7)	1 (4,8)
Zahnschmerzen	5 (6,4)	3 (10,0)	0 (0,0)	–	5 (7,8)	3 (14,3)

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (33,3)	6 (20,0)	6 (42,9)	–	20 (31,3)	4 (19,0)
Risswunde	5 (6,4)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	3 (4,7)	1 (4,8)
Verletzung der Gliedmaßen	3 (3,8)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	1 (1,6)	1 (4,8)
Sturz	5 (6,4)	0 (0,0)	3 (21,4)	–	2 (3,1)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	3 (3,8)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
Untersuchungen	11 (14,1)	3 (10,0)	4 (28,6)	–	7 (10,9)	3 (14,3)
Erythrozytenzahl erhöht	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Haemoglobin erhöht	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (25,6)	4 (13,3)	7 (50,0)	–	13 (20,3)	3 (14,3)
Schmerzen im Oropharynx	8 (10,3)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	6 (9,4)	0 (0,0)
Husten	7 (9,0)	0 (0,0)	4 (28,6)	–	3 (4,7)	0 (0,0)
Epistaxis	2 (2,6)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	1 (4,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (20,5)	6 (20,0)	3 (21,4)	–	13 (20,3)	3 (14,3)
Akne	2 (2,6)	3 (10,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (17,9)	4 (13,3)	4 (28,6)	–	10 (15,3)	2 (9,5)
grippeähnliche Erkrankung	4 (5,1)	0 (0,0)	3 (21,4)	–	1 (1,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	9 (11,5)	2 (6,7)	1 (7,1)	–	8 (12,5)	2 (9,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (8,4)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	3 (4,7)	1 (4,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Gilbert Syndrom	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (14,3)	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (9,0)	2 (6,7)	2 (14,3)	–	5 (7,8)	2 (9,5)
Vitamin D-Mangel	4 (5,1)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	2 (3,1)	1 (4,8)

Pathfinder™2: Haupt- und Extensionsphase I + II, zulassungskonform-behandelte OECD-Population, UE nach SOC und PT						
Gruppe	≥ 12 Jahre		12–17 Jahre		≥ 18 Jahre	
Dosierung	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg	50 I.E./kg	75 I.E./kg
Psychiatrische Erkrankungen	13 (16,7)	1 (3,3)	5 (35,7)	–	8 (12,5)	1 (4,8)
Depression	5 (6,4)	1 (3,3)	2 (14,3)	–	3 (4,7)	1 (4,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,3)	3 (10,0)	0 (0,0)	–	1 (1,6)	3 (14,3)

¹⁾ Einige Patienten haben während der Studie das Behandlungsschema gewechselt. Daher kann ein Patient in mehr als einem Behandlungsarm eingeschlossen sein.
 UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); PT: Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder™2 berichteten 69 Patienten (88,5 %) der zulassungskonform-behandelten OECD-Population im Q4D-Prophylaxe-Arm UE und 6 Patienten (7,7 %) von SUE. Im Q7D-Arm berichteten 24 Patienten (80,0 %) von UE und 2 Patienten (6,7 %) von SUE.

Bei dem in der Extensionsphase I verstorbenen Patienten sowie dem Patienten, bei dem sich Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt haben handelt es sich um Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population. Ein Patient der zulassungskonform-behandelten Arm brach die Studie aufgrund von UE ab.

Unerwünschte Ereignisse in der Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die während der Extensionsphase I von Pathfinder™2 randomisierte Patientenpopulation dargestellt. Die Ergebnisse werden nach den beiden möglichen Dosierungsschemata (Q4D und Q7D) getrennt dargestellt.

Tabelle 4-119 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Extensionsphase I von Pathfinder™2 – randomisierte Patientenpopulation

Pathfinder™2: Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population, UE-Gesamtraten		
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Zeit in der Randomisierung (Jahre)	7,81	15,14
Anzahl der Expositionstage	731	808

Pathfinder™2: Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population, UE-Gesamtraten		
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Operationen mit ≥ 1 UE; n (%)		
UE gesamt	10 (58,8)	26 (68,4)
leichte UE	9 (52,9)	24 (63,2)
moderate UE	3 (17,6)	10 (26,3)
schwere UE	2 (11,8)	1 (2,6)
SUE	3 (17,6)	1 (2,6)
Therapieabbrüche wegen UE	1 (5,9)	1 (2,6)
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-120 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™2 – randomisierte Patientenpopulation

Pathfinder™2: Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population: UE nach SOC und PT		
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Zeit in der Randomisierung (Jahre)	7,81	15,14
Anzahl der Expositionstage	731	808
Operationen mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)		
Operationen mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)		
UE gesamt	10 (58,8)	26 (68,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (35,3)	12 (31,6)
Nasopharyngitis	2 (11,8)	2 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (11,8)	2 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,9)	5 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (17,6)	9 (23,7)
Arthralgie	1 (5,9)	6 (15,8)

Pathfinder™2: Extensionsphase I der Studie Pathfinder™2, randomisierte Population: UE nach SOC und PT		
Dosierung	50 I.E./kg, Q4D	75 I.E./kg, Q7D
Patienten	N = 17	N = 38
Erkrankungen des Nervensystems	2 (11,8)	6 (15,8)
Kopfschmerz	2 (11,8)	6 (15,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (5,9)	4 (10,5)
Untersuchungen	1 (5,9)	5 (13,2)
Erkrankungen des Immunsystem	2 (11,8)	1 (2,6)
Jahreszeitbedingte Allergie	2 (11,8)	1 (2,6)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)		

Während der Extensionsphase I von Pathfinder™2 berichteten 10 Patienten (58,5 %) der randomisierten Patienten im Q4D-Prophylaxe-Arm UE und 6 Patient (7,7 %) von SUE. Im Q7D-Arm berichteten 26 Patienten (68,4 %) von UE und 1 Patienten (2,6 %) berichtete von SUE. In beiden Gruppen gab es jeweils einen Therapieabbrecher aufgrund von UE.

Unerwünschte Ereignisse in der Studie Pathfinder™3, zulassungskonform-behandelte OECD-Population

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der Todesfälle, sowie in einer separaten Tabelle die UE getrennt nach SOC und PT für die Patienten der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, die während schweren Operationen mit Turoctocog alfa pegol behandelt worden sind, dargestellt. Die Angaben zu den UE beziehen sich auf die Anzahl der durchgeführten Operationen.

Tabelle 4-121 (Anhang): UE-Gesamtraten in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der zulassungskonform-behandelten OECD-Population

Pathfinder™3: UE-Gesamtraten	
Operationen	N = 21
Zeit in der Studie (Jahre)	2,45
Anzahl der Expositionstage	347
Operationen mit ≥ 1 UE; n (%)	
UE gesamt	14 (66,7)
leichte UE	14 (66,7)
moderate UE	6 (28,6)
schwere UE	1 (4,8)
SUE	2 (9,5)
Therapieabbrüche wegen UE	0 (0,0)
Todesfälle	0 (0,0)
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-122 (Anhang): UE nach SOC und PT in der Hauptphase von Pathfinder™3 – Operationen der zulassungskonform-behandelten OECD-Population

Pathfinder™3: UE nach SOC und PT	
Operationen	N = 19
Zeit in der Studie (Jahre)	2,45
Anzahl der Expositionstage	347
Operationen mit ≥ 1 UE nach SOC; n (%)	
Operationen mit ≥ 1 UE nach PT; n (%)	
UE gesamt	14 (66,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (23,8)
Obstipation	3 (14,3)
Untersuchungen	4 (19,0)
C-reaktives Protein	3 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (28,6)
Allgemeine Erkrankungen und	4 (19,0)

PathfinderTM3: UE nach SOC und PT	
Operationen	N = 19
Beschwerden am Verabreichungsort	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (19,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (14,3)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)	

Es wurden in insgesamt 14 Operationen (66,7 %) 44 UE berichtet. Aus 2 Operationen (9,5 %) wurden 3 SUE berichtet.

Da in der Gesamtpopulation der Studie PathfinderTM3 keine Faktor VIII-Hemmkörper und Todesfälle auftraten und kein Patient die Studie aufgrund von SUE abgebrochen hatte, gilt dies auch für die hier untersuchte Teilpopulation.