

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis, eigener ergänzender Tabellen	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis, ergänzender eigener Abbildungen	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	34
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	38
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	43
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	44
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	46
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	47
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	47
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	47
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	47
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	48
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	48
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	52
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	52
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	52
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	54
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	54
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	55
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	58
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	59
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	64
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	73
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	73
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	73
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	75
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	76
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	76
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	76
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	77
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	78
4.7	Referenzliste.....	78
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		83
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		85

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	89
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	90
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	91
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	92
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	95
Anhang 4-H : Ergänzende Darstellung der wesentlichen Zulassungsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt.....	35
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt.....	36
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt.....	38
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	39
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt.....	41
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	42
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	43
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt.....	43
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt	44
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	45
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	45
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt.....	48
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt	49
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt	49
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt.....	50
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt ..	50
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt.....	52
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt	53
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt.....	53

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-23: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-24: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt	63
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 4-27: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt.....	76
Tabelle 4-28 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt.....	90
Tabelle 4-29 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel - entfällt.....	91
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> - entfällt.....	93
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> – entfällt	96

Tabellenverzeichnis, eigener ergänzender Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A:Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienauswahl	24
Tabelle 4-B : Mittlere Anzahl der Tage in Deutschland mit Temperaturen zwischen 25,0° C und 30,0° C (1991 - 2012)	70
Tabelle 4-C (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Turoctocog alfa aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov	86
Tabelle 4-D (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Turoctocog alfa aus der Studienregistersuche in ICTR	87
Tabelle 4-E: Demografische und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie GUARDIAN 1 (NN7008-3543).....	119
Tabelle 4-F: Demographische und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie GUARDIAN 3 (NN7008-3545).....	122
Tabelle 4-G: Demographische und Baseline-Charakteristika der Patienten der EXTENSIONS-Studie (NN7008-3568).....	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt	37
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	45

Abbildungsverzeichnis, ergänzender eigener Abbildungen

	Seite
Abbildung 4-A: Überblick über die Anforderungen der Zulassungsbehörde an neue Gerinnungsfaktor-Präparate	19
Abbildung 4-B: Verteilung der Anzahl der Sommertage mit mindestens 25,0° C in Deutschland (Absolutwerte, 2012).....	69
Abbildung 4-C: Flächenmittelwerte der Sommertage mit mindestens 25,0° C in Deutschland (1951 - 2012).....	70
Abbildung 4-D: Trend der mittleren Anzahl der Tage in Deutschland mit Temperaturen zwischen 25,0° C und 30,0° C (1951 - 2012)	71
Abbildung 4-E: Urlaubsreiseziele der deutschsprachigen Bevölkerung (> 14 Jahre)	72
Abbildung 4-F: Design der Studie GUARDIAN 1	107
Abbildung 4-G: Design der Studie GUARDIAN 3	113

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area Under the Curve
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda Einheiten
BluPlanV	Blutspende-Pandemieverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DWD	Deutscher Wetterdienst
FDA	U.S. Food and Drug Administration
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
HAEMO-A-QOL	Quality of Life in Adults with Haemophilia Questionnaire
HAEMO-QOL	Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire
HEMO-SAT	Haemophilia-specific Treatment Satisfaction Questionnaire
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSAIDs	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcomes
RCT	Randomized Controlled Trial
rFVIII	Rekombinant hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WMO	Weltorganisation für Meteorologie
WNV	West-Nil-Virus
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Die Fragestellung zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) im Sinne des § 35a SGB V wird wie folgt definiert:

Welcher Zusatznutzen lässt sich für Turoctocog alfa (NovoEight®) bei der Behandlung der Hämophilie A in Bezug auf die Erfüllung des patientenrelevanten therapeutischen Bedarfs von Hämophilie A-Patienten in folgenden Punkten nachweisen:

- Verbesserung der Versorgungssicherheit von Faktor VIII-Präparaten durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®)
- Integration der Hämophilie A-Patienten in ein normales soziales Leben

Die Fragestellung bezieht sich auf Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten, die eine Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa (NovoEight®) erhalten.

Datenquellen

Ausgangspunkt waren die klinischen Studien, die für die Zulassung von Turoctocog alfa (NovoEight®) eingereicht wurden: Es handelt sich um zwei pharmakokinetische Studien und die klinischen Studien GUARDIAN 1, GUARDIAN 3 sowie zwei Interimsanalysen einer Extensions-Studie mit Patienten aus GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3.

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden zwei öffentlich zugängliche Studienregister (clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Vor dem Hintergrund der Anforderungen der Zulassungsbehörde und der limitierten Anzahl von Patienten liegen für Turoctocog alfa (NovoEight®) mit Ausnahme einer pharmakokinetischen Studie ausschließlich einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien vor. In Folge kann der Anforderung nicht entsprochen werden, einen direkten Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) darzustellen. Zu indirekten Vergleichen erkennt die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ausschließlich adjustierte Vergleiche an. Anhand von einarmigen Studien lässt sich jedoch grundsätzlich kein adjustierter indirekter Vergleich vornehmen.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie A, die damit einhergehenden besonderen Anforderungen der Zulassungsbedingungen für Gerinnungsfaktor-Präparate und durch die Art des durch Turoctocog alfa (NovoEight®) erzielten Zusatznutzens basiert der Nachweis des Zusatznutzens entsprechend § 5 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

(AM-NutzenV) auf Unterlagen der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees).

Eine bibliographische Recherche war gemäß VerfO des G-BA nicht erforderlich, da keines der genannten Kriterien für die Notwendigkeit einer Suche erfüllt war.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Recherche nach Studien, die für einen Nutznachweis geeignet sind, wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

Patientenpopulation

Studien mit Patienten mit angeborener Hämophilie A wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit erworbener Hämophilie.

Begründung:

Die definierte Patientenpopulation entspricht der von der Zulassung von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) umfassten Population.

Intervention

Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Begründung:

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Bewertung dieses Faktor VIII-Präparates.

Vergleichstherapie

Alle rekombinant (rFVIII) hergestellten oder aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate.

Begründung:

Die Suche wurde nicht auf die von Novo Nordisk ausgewählte Vergleichstherapie (Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®])) eingeschränkt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Studien mit den folgenden, für die Behandlung der Hämophilie A in klinischen Studien erhebbaren, patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossen:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Häufigkeit der Blutungen, Dauer der Blutungen

- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE): Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren, weitere UE

Begründung:

Die Kategorisierung der eingeschlossenen Endpunkte entspricht den Vorgaben des § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, nach denen "Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität" für die Nutzenbewertung maßgeblich ist.

Studientypen

Es wurde im ersten Schritt nach allen Studientypen gesucht. Ausgeschlossen wurden anschließend primäre Pharmakokinetik- oder Bioverfügbarkeitsstudien.

Es wurde vorrangig nach randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) gesucht. Standen RCTs nicht zur Verfügung, wurden auch weitere vergleichende Studien berücksichtigt.

Begründung:

Es sollen sämtliche Studientypen aufgenommen werden, die grundsätzlich für einen Nutznachweis entsprechend den Anforderungen der Dossier-Vorlage geeignet sind.

Studiendauer

Es wurden keine Einschränkungen bzgl. der Studiendauer gemacht.

Begründung:

Die für die angeborene Hämophilie A erhebbaren Endpunkte geben keinen Anlass, die Studienauswahl hinsichtlich der Studiendauer zu beschränken.

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

Mit der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 konnten keine geeigneten Studien für den direkten Vergleich von Turoctocog alfa (NovoEight®) mit Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) oder auch anderen Faktor VIII-Präparaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte identifiziert werden.

Da für Turoctocog alfa (NovoEight®) zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich einarmige Studien vorliegen, existieren auch keine Studien, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich möglich wäre.

Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erübrigt sich somit.

Da der Nachweis des Zusatznutzens auf Unterlagen der Evidenzstufe V beruht, wird für die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens lediglich ein „Anhaltspunkt“ beansprucht

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) basiert nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine Endpunkt-bezogene Darstellung vorzunehmen.

Der Zusatznutzen besteht aus einer Verbesserung der Versorgungssicherheit sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.

Verbesserung der Versorgungssicherheit

Der Bedarf an Faktor VIII-Präparaten in Deutschland kann nur mit Hilfe von rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten gedeckt werden, deren Verbrauchsanteil derzeit 55 % beträgt. Zugleich ist das Versorgungssystem auf einen bedeutsamen Marktanteil von aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten ausgerichtet und somit von einem stabilen Spendeaufkommen abhängig.

Im Falle von Liefer- oder Produktionsausfällen von Faktor VIII-Präparaten sind kurzfristig eintretende Versorgungsengpässe denkbar, aus denen sich gravierende Konsequenzen für die Versorgung von Hämophilie A-Patienten ergeben können. Solche Ausfälle sind z. B. bei Auftreten von neuen Erregern in Spenderplasmen denkbar. Die Verwendbarkeit von Spenderplasmen stand anlässlich der ersten Fälle der durch Prionen ausgelösten Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), zur Diskussion. Der Ausschluss Spendewilliger wurde in den vergangenen Jahren bereits mehrfach behördlich angeordnet aufgrund von Epidemien mit bislang unbekanntem oder eher regional auftretenden Erregern, wie z. B. Coronaviren als Ursache des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS), West-Nil-Viren oder Influenza A / H1-N1v-Viren („Schweinegrippe“).

Auch die seit Jahren geäußerten Sorgen der Gesundheitsbehörden bzgl. einer Influenza-Epidemie / Pandemie zeigen, dass jederzeit mit einer Situation zu rechnen ist, die das Spendeaufkommen spürbar beeinträchtigt. Im letzten Jahrhundert sind neben der Pandemie mit Influenza A / H1-N1v-Viren drei weitere Influenzapandemien aufgetreten: Die „Spanische Grippe“ (1918 - 1920), die "Asiatische Grippe" (1957 - 1960) und die "Hongkong Grippe" (1968 - 1970).

In derartigen Situationen ist eine weitere eigenständige und vom Spendeaufkommen unabhängige Faktor VIII-Produktion von immenser Bedeutung für die lückenlose Versorgung

der Patienten mit Hämophilie A. Diese ist essentiell, wenn es sich wie bei der Hämophilie A um die Versorgung mit potentiell lebensrettenden Medikamenten handelt.

Durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) als ein weiteres Faktor VIII-Präparat wird die Produktionsbasis um ein Präparat auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau erweitert, welche z. B. bei unerwarteten starken Rückgängen des Spendeaufkommens oder anderweitig ausgelösten Versorgungsengpässen von großer Bedeutung für patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und Mortalität sein kann.

Verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben

Die verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben wird durch die gegenüber der ZVT erhöhten Temperatur für die Aufbewahrung ermöglicht. Zudem ist die Stabilität nach der Rekonstitution erhöht, was bei unvorhergesehenen Verzögerungen der Injektion (z. B. bei Kindern) relevant ist.

Turoctocog alfa (NovoEight®) kann einmalig bis zu sechs Monate bei einer Temperatur von bis zu 30° C gelagert werden, während diese Grenze für die ZVT bei 25° C liegt.

Für die ZVT ergeben sich im Mittelwert 29,7 Tage pro Jahr in Deutschland, an denen bei Aktivitäten außer Haus Maßnahmen zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung der mitgeführten Präparate beachtet werden müssen. Weitere Einschränkungen betreffen die Teilhabe am Erholungsurlauben, die nach den tourismuspolitischen Leitlinien der Bundesregierung ungeachtet gesundheitlicher Einschränkungen erreicht werden soll. Die traditionellen Reiseziele deutscher Touristen sind überwiegend Länder, in denen die Temperaturen deutlich über denen in Deutschland liegen.

Durch die verbesserte Temperaturstabilität werden Einschränkungen in der Handhabung des Arzneimittels, und somit an der Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten vermieden. Hieraus ergeben sich deutliche Erleichterungen für Hämophilie A-Patienten, die auf eine Selbstbehandlung mit einem Faktor VIII-Präparat in ihrem alltäglichen Lebensumfeld angewiesen sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Einstufung des Ausmaßes und der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens beruht auf den Besonderheiten der Zulassung und der Nutzenaspekte von Faktor VIII-Präparaten.

Sowohl unter Berücksichtigung der Leitgedanken der Zulassungsbehörden als auch in Hinblick auf die oben geschilderten Besonderheiten von Nutzenkategorien, die für den therapeutischen Bedarf von Hämophilie A-Patienten von Bedeutung sind, ist es unmöglich oder unangemessen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern.

Für diesen Fall bestimmt § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, dass Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind. In Verbindung mit § 5 Abs. 6 AM-NutzenV ist es demnach grundsätzlich möglich, auf Basis der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen,

pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) einen Nutznachweis zu führen.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie A, die damit einhergehenden besonderen Anforderungen der Zulassungsbedingungen für Gerinnungsfaktor-Präparate und durch die Art des durch Turoctocog alfa (NovoEight®) erzielten Zusatznutzens basiert der Nachweis des Zusatznutzens auf Unterlagen der Evidenzstufe V. In Folge wird für die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens lediglich ein „Anhaltspunkt“ beansprucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

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

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 (NovoEight®) ist in Deutschland zugelassen zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“.

Für die Zulassung von Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden zwei pharmakokinetische Studien, die klinischen Studien GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 sowie zwei Interimsanalysen einer Extensions-Studie mit Patienten aus GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 bei der Zulassungsbehörde eingereicht.

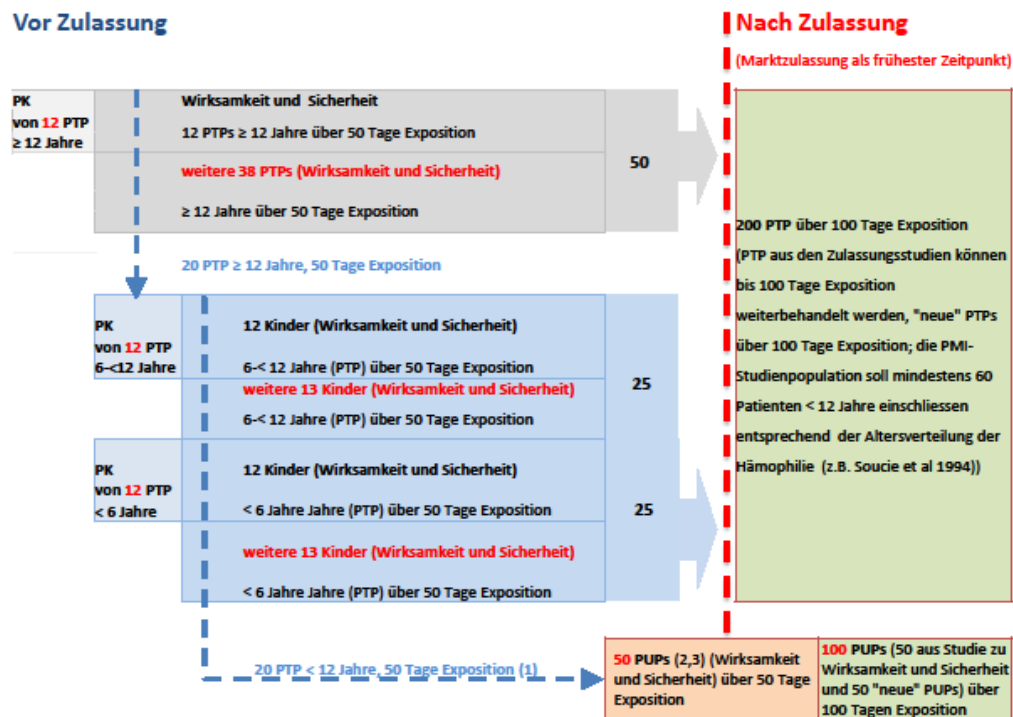
Die Anforderungen, die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) an die Zulassung von neuen Gerinnungsfaktor-Präparaten gestellt werden, sind von folgenden zwei Leitgedanken geprägt (1):

1. Der Nachweis einer erfolgreichen Substitution von Faktor VIII ist vorrangig durch pharmakokinetische Untersuchungen zu erbringen
2. Der Nachweis von klinischer Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit vor der Zulassung muss die limitierte Verfügbarkeit von Patienten mit dieser seltenen Krankheit berücksichtigen.

Entsprechend werden keine vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor oder nach der Zulassung von der EMA erwartet. Für die pharmakokinetischen Studien wird ein Vergleich mit der individuellen Therapie vor Studienteilnahme gefordert, wobei auch „historische“ Daten zu den jeweiligen Patienten akzeptiert werden. Im Vordergrund der Anforderungen an Wirksamkeit und Sicherheit stehen das Auftreten von Faktor VIII-Inhibitoren sowie die erfolgreiche Vermeidung und Behandlung von Blutungen, wobei Studien sowohl an Patienten ≥ 12 Jahre als auch < 12 Jahre, hier noch einmal unterteilt nach 6 - < 12 Jahre und < 6 Jahre, Voraussetzung für einen Zulassungsantrag sind.

Zusätzlich ist in einer Subgruppe von Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit bei operativen Eingriffen zu zeigen. Als weitere Endpunkte für die Wirksamkeit und Sicherheit werden z. B. genannt: Anzahl von Blutungsereignissen, Verbrauch von Faktor VIII bei der Prophylaxe und der Behandlung von Blutungsereignissen sowie Bewertung des Therapieansprechens bei schweren Blutungen durch den behandelnden Arzt. Weiterhin werden Studien nach der Zulassung gefordert. Der erwartete Umfang der vor Zulassung durchzuführenden Studien liegt bei mindestens 100 Patienten mit schwerer Hämophilie (jeweils 50 Patienten ab zwölf Jahre und unter zwölf Jahre mit mindestens 50 Expositionstagen („exposure days“ = Tage, an denen ein Faktor VIII-Präparat verabreicht wurde). Für die Studie nach Zulassung werden 200 Patienten mit schwerer Hämophilie und 100 Expositionstagen gefordert, wobei weiter behandelte Patienten aus Studien vor Zulassung unter Anrechnung der bereits stattgefundenen Expositionstage berücksichtigt werden können. Für die Langzeitprophylaxe bei ≥ 12 Jahre alten Patienten werden zusätzlich 6-Monats-Behandlungsdaten erwartet (1). Ein Überblick der Anforderungen der Zulassungsbehörde an neue Gerinnungsfaktor-Präparate ist der Abbildung 4-A zu entnehmen.

Abbildung 4-A: Überblick über die Anforderungen der Zulassungsbehörde an neue Gerinnungsfaktor-Präparate



PTP (previously treated patients): Patienten mit Vorbehandlung mit einem anderen Faktor VIII-Präparat

PUP (previously untreated patients): Patienten ohne Vorbehandlung mit einem anderen Faktor VIII-Präparat

PMI (post marketing investigation): Untersuchungen, die nach Marktzulassung durchgeführt werden

(1) Minimum von 10 Patienten < 6 Jahre und PK-Studie bei Kindern 0-< 12 Jahre abgeschlossen

(2) für aus Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate Fall-zu-Fall-Entscheidung

(3) Abschluss der Studie bei 50 PUPs nicht für initiale Dossiereinreichung erforderlich, aber für Zulassung bei PUPs für neue Präparate

Quelle: nach EMA 2011 (1)

Die klinischen Studien für Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden entsprechend dieser Richtlinie durchgeführt, wobei die Anzahl der untersuchten Patienten mit insgesamt 213 (150 Patienten ≥ 12 Jahre in GUARDIAN 1, 63 Patienten < 12 Jahre in GUARDIAN 3) deutlich über den oben genannten Anforderungen liegt, u.a. mit der Zielsetzung, einen ausreichend sicheren Schätzwert für die Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren zu ermitteln (1-seitige 97,5 % Konfidenzgrenze von 6,8 %). Die Extensionsstudie deckt bereits einen Teil der Forderungen der Richtlinie für den Zeitraum nach Zulassung ab.

Vor dem Hintergrund der Anforderungen der Zulassungsbehörde und der limitierten Anzahl von Patienten liegen für Turoctocog alfa (NovoEight®) mit Ausnahme einer pharmakokinetischen Studie ausschließlich einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien

vor. In Folge kann der Anforderung nicht entsprochen werden, einen direkten Vergleich gegen die ZVT darzustellen. Zu indirekten Vergleichen erkennt die Verfahrensordnung des G-BA ausschließlich adjustierte Vergleiche an. Anhand von einarmigen Studien lässt sich jedoch grundsätzlich kein adjustierter indirekter Vergleich vornehmen.

Da für die Zulassungsbehörde die vergleichende Pharmakokinetik-Studie als für eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten ausreichender Vergleich angesehen wird, ergibt sich für neue Faktor VIII-Präparate eine grundsätzliche und nicht überwindbare Differenz zwischen den Zulassungsanforderungen und den formalen Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA.

Zudem ist der patientenrelevante Nutzen von Turoctocog alfa (NovoEight®) an bedeutsamen Stellen in Kategorien begründet, die sich der Darstellung und Überprüfung in randomisierten, kontrollierten Studien entziehen. Hiervon insbesondere betroffen ist die Sicherheit der behandelten Hämophilie A-Patienten vor der Übertragung von nicht sicher durch die etablierten Inaktivierungsmethoden zu eliminierenden nicht-umhüllten Viren oder Prionen einschließlich der bislang unbekanntem Erreger. Für ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat der 3. Generation handelt es sich bei dieser Frage um einen CMC-Aspekt (Chemistry, Manufacturing, and Controls) und nicht um einen klinischen Aspekt. Zum Ausschluss der Übertragung von Viren sind klinische Studien demnach keine adäquate Herangehensweise. Aber auch für aus Plasma hergestellte Faktor VIII-Präparate sind klinische Studien inadäquat für die Einschätzung des von nicht-umhüllten Viren und Prionen einschließlich bislang unbekanntem Erregern ausgehenden Risikos. Eine ausführliche Erörterung dieses Aspektes findet sich in Modul 3.1.2 dieses Dossiers und führte mitbegründend zur Auswahl von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Weitere nicht in randomisierten, kontrollierten Studien abbildbare Kategorien sind die Verfügbarkeit von Faktor VIII-Präparaten, die durch die rekombinante Herstellung unabhängig vom Aufkommen an Spenderplasma gewährleistet wird.

Auch wenn diese Aspekte grundsätzlich nicht geeignet sind, im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien gemessen zu werden, sind sie dennoch ein bedeutsamer Bestandteil des therapeutischen Bedarfs in der Behandlung der Hämophilie A. So empfiehlt die Bundesärztekammer, den Einsatz der zur Verfügung stehenden Präparate unter dem Aspekt der Risiken durch Infektionsübertragungen vorzunehmen und verweist zugleich auf die begrenzten Ressourcen der aus Blutspenden gewonnenen Blutprodukte (2).

Auch Aspekte zur Erreichung des anerkannten Therapieziels der Integration der Patienten in ein normales soziales Leben (2) lassen sich nur teilweise über die Messung der Lebensqualität in klinischen Studien darstellen, während andere Bereiche erst im Versorgungsalltag abbildbar sind.

Sowohl unter Berücksichtigung der Leitgedanken der Zulassungsbehörden als auch in Hinblick auf die oben geschilderten Besonderheiten von Nutzenkategorien, die für den

therapeutischen Bedarf von Hämophilie A-Patienten von Bedeutung sind, ist es unmöglich oder unangemessen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern.

Für diesen Fall bestimmt § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, dass Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind. Die hierfür in Frage kommenden Evidenzstufen sind in § 5 Abs. 6 AM-NutzenV näher konkretisiert. Nach den Bestimmungen der AM-NutzenV ist es demnach grundsätzlich möglich, auf Basis der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) einen Nutznachweis zu führen.

Im vorliegenden Dossier sollen daher – neben der geforderten Recherche und Darstellung vorhandener Evidenz im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA – die folgenden Fragen beantwortet werden:

Welcher Zusatznutzen lässt sich für Turoctocog alfa (NovoEight®) bei der Behandlung der Hämophilie A in Bezug auf die Erfüllung des patientenrelevanten therapeutischen Bedarfs von Hämophilie A-Patienten in folgenden Punkten nachweisen:

- **Verbesserung der Versorgungssicherheit von Faktor VIII-Präparaten durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®)**
- **Integration der Hämophilie A-Patienten in ein normales soziales Leben**

Patientenpopulation

Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophilie A-Patienten.

Intervention

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa (NovoEight®).

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in Zulassungsstudien von Faktor VIII-Präparaten erhoben werden sind:

- Anzahl der Blutungen
- Ansprechen der Therapie auf schwere Blutungen / Dauer der Blutung
- Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren

- Lebensqualität

Es wird im Folgenden entsprechend den Vorgaben der Dossier-Vorlage systematisch geprüft, ob vergleichende Evidenz für Turoctocog alfa (NovoEight®) und die ZVT vorliegt.

Studientypen

Als Zulassungsstudien liegen abgesehen von pharmakokinetischen Untersuchungen ausschließlich nicht vergleichende, einarmige Studien vor. Auch wenn diese per se nicht geeignet sind, einen Nutznachweis entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung abzuleiten, soll die in den Zulassungsstudien gewonnene Evidenz ergänzend dargestellt werden.

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.

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Darstellung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Eine Übersicht der gewählten Kriterien ist der Tabelle 4-A zu entnehmen.

Patientenpopulation

Studien mit Patienten mit angeborener Hämophilie A wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten mit erworbener Hämophilie.

Begründung:

Die definierte Patientenpopulation entspricht der von der Zulassung von Turoctocog alfa (NovoEight®) umfassten Population.

Intervention

Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight®)

Begründung:

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Bewertung dieses Faktor VIII-Präparates.

Vergleichstherapie

Alle rekombinant hergestellten oder aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate.

Begründung:

Die Suche wurde nicht auf die von Novo Nordisk ausgewählte Vergleichstherapie (Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®])) eingeschränkt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Studien mit den folgenden, für die Behandlung der Hämophilie A in klinischen Studien erhebbaren, patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossen:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Häufigkeit der Blutungen, Dauer der Blutungen
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren, weitere UE

Begründung:

Die Kategorisierung der eingeschlossenen Endpunkte entspricht den Vorgaben des § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, nach denen "Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität" für die Nutzenbewertung maßgeblich ist.

Studientypen

Es wurde im ersten Schritt nach allen Studientypen gesucht. Ausgeschlossen wurden anschließend primäre Pharmakokinetik- oder Bioverfügbarkeitsstudien.

Es wurde vorrangig nach RCTs gesucht. Standen RCTs nicht zur Verfügung, wurden auch weitere vergleichende Studien berücksichtigt.

Begründung:

Es sollen sämtliche Studientypen aufgenommen werden, die grundsätzlich für einen Nutznachweis entsprechend den Anforderungen der Dossier-Vorlage geeignet sind.

Studiendauer

Es wurden keine Einschränkungen bzgl. der Studiendauer gemacht.

Begründung:

Die für die angeborene Hämophilie A erhebbaren Endpunkte geben keinen Anlass, die Studienauswahl hinsichtlich der Studiendauer zu beschränken.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienauswahl

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Patienten mit angeborener Hämophilie A	Patienten mit erworbener Hämophilie
Intervention	Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight®)	Keine Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight®)
Vergleichstherapie	Alle rekombinant hergestellten oder aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate	Vom Einschlusskriterium abweichende oder keine Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte in Bezug auf Mortalität: Gesamtüberleben Morbidität: Häufigkeit der Blutungen, Dauer der Blutungen Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren, weitere UE	Keiner der als Einschlusskriterium definierten Endpunkte oder primäre Pharmakokinetik-Studien
Studientypen	Alle vergleichenden Studien	nicht vergleichende Studien oder primäre Pharmakokinetik-Studien
Studiendauer	Alle	Keine

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Studien für die Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (NovoEight®) war nicht erforderlich. Für Turoctocog alfa (NovoEight®) liegen keine Zulassungen vor, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Auch sind die einarmigen Zulassungsstudien von Turoctocog alfa (NovoEight®) grundsätzlich nicht geeignet, einen adjustierten indirekten Vergleich vorzunehmen.

Dieser Abschnitt enthält folglich - wie auch Anhang 4-A - keine weiteren Angaben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden folgende öffentlich zugängliche Studienregister nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht:

- Datenbank der National Institutes of Health in den USA (<http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>). Die Suche wurde am 18.10.2013 durchgeführt.
- Suchportal International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) für klinische Studien. Die Suche wurde am 18.10.2013 durchgeführt.

Das geforderte Studienregister ClinicalStudyResults.org ist online nicht mehr zu erreichen, so dass eine Suche unmöglich war.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils angepassten Suchstrategie durchgeführt. Detaillierte Angaben zum Datum der Suche, zur Suchstrategie und zu den Ergebnissen der Suche sind in Anhang 4-B dokumentiert. Es wurden keine

generellen Einschränkungen (z. B. Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen zur Studienphase) der Recherche zu Turoctocog alfa (NovoEight®) vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 identifizierten Studien für Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 benannten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen kamen nicht zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. Titel und Abstracts waren in allen Fällen so eindeutig, dass der nächste Selektionsschritt – die Sichtung der Volltexte – nicht erforderlich war. Die selektierten Studien wurden mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen. Wären über die Studienregisterrecherche weitere, bisher nicht berücksichtigte Studien identifiziert worden, wären diese mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers in einen Studienpool zusammengeführt worden.

Ergebnisse für Abschnitt 4.2.3.2 werden nicht berichtet, da eine bibliographische Literaturrecherche zu Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht erforderlich war.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mit der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 konnten keine geeigneten Studien für den direkten Vergleich von Turoctocog alfa (NovoEight®) mit Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) oder auch anderen Faktor VIII-Präparaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte identifiziert werden. Zugleich konnten auch keine Studien für Turoctocog alfa (NovoEight®) identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit einem anderen rekombinant hergestellten oder einem aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparat erlauben.

Da für Turoctocog alfa (NovoEight®) zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich einarmige Studien vorliegen, existieren auch keine Studien, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich möglich wäre.

Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erübrigt sich somit.

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.

Mit der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 konnten keine geeigneten Studien für den direkten Vergleich von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) mit Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) oder auch anderen Faktor VIII-Präparaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte identifiziert werden.

Da für Turoctocog alfa (NovoEight[®]) zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich einarmige Studien vorliegen, existieren auch keine Studien, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich möglich wäre.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erübrigt sich somit.

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

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.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Mit der Studienregistersuche gemäß Abschnitt 4.2.3.3 konnten keine geeigneten Studien für den direkten Vergleich von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) mit Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) oder auch anderen Faktor VIII-Präparaten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte identifiziert werden.

Da für Turoctocog alfa (NovoEight[®]) zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich einarmige Studien vorliegen, existieren auch keine Studien, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich möglich wäre.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien erübrigt sich somit.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen

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

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.

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

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

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.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Entfällt, da keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

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 Analyseverfahren 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.

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

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

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

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

- *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.*

Da für Turoctocog alfa (NovoEight®) zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich einarmige Studien vorliegen, existieren auch keine Studien, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich möglich wäre.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche, also Vergleiche ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator, stellen gemäß der Dossier-Vorlage keine valide Analysemethoden dar und wurden deshalb nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme

Vor dem Hintergrund der Anforderungen der Zulassungsbehörde wurden im Zulassungsdossier keine randomisierten kontrollierten Studien übermittelt. Die Darstellung aller an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien (Zulassungsstudien), sämtlicher Studien im Anwendungsgebiet, für die Novo Nordisk Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war sowie die Darstellung der Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden erfolgt daher im Abschnitt 4.3.2 (Weitere Untersuchungen).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

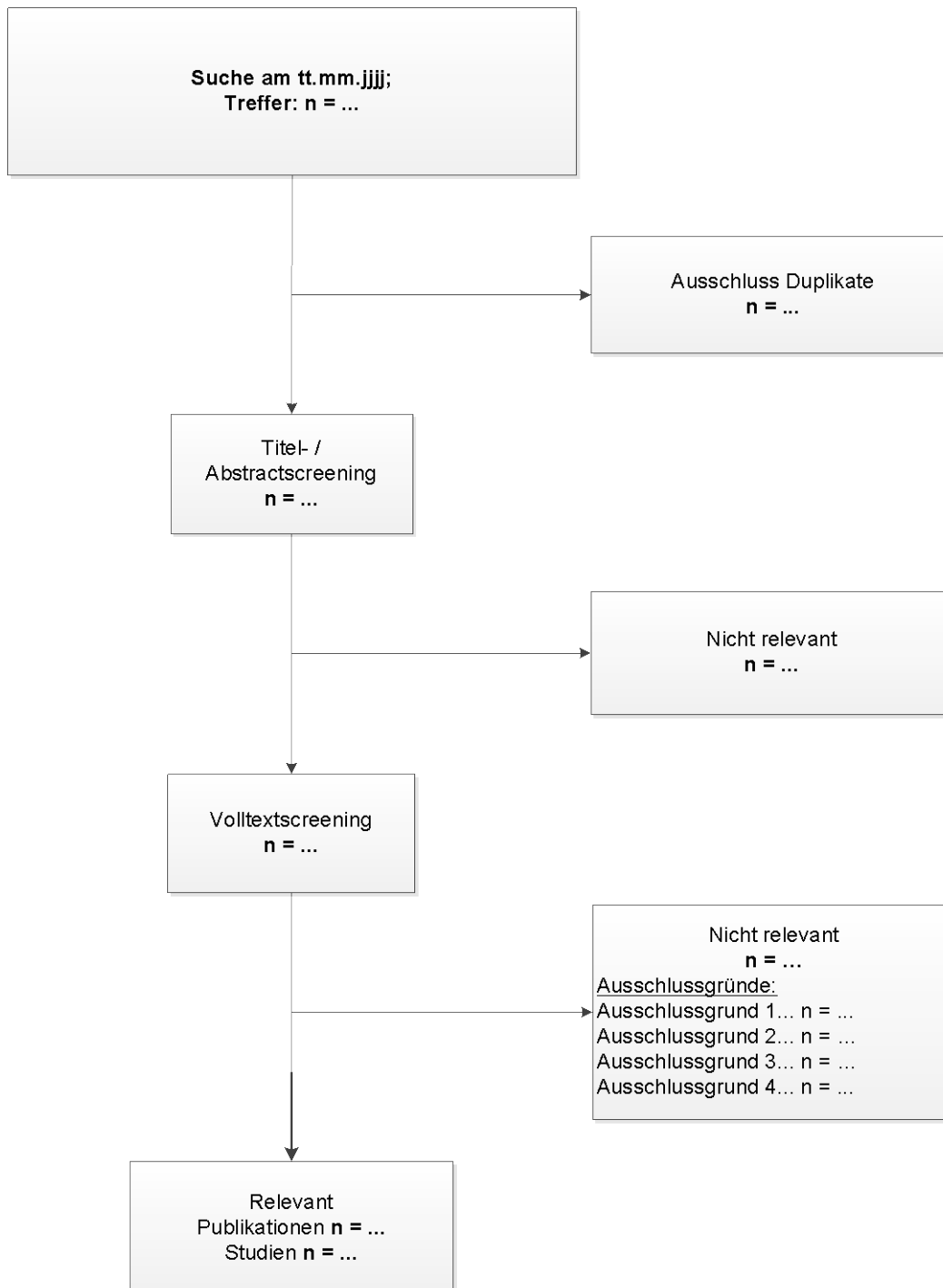
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 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 – entfällt



Für das zu bewertende Arzneimittel Turoctocog alfa (NovoEight®) war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossier zur

Nutzenbewertung erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen.

Daher wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Dieser Abschnitt enthält folglich - wie auch Anhang 4-C - keine weiteren Angaben.

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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.b)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 für das

zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

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

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

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, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

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

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung..

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

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

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Nicht zutreffend, da keine Meta-Analysen vorgenommen wurden, vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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, da keine Subgruppen-Analysen vorgenommen wurden, vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1.

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, da keine RCT vorliegen (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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. Benennen Sie

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

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden.

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, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 für indirekte Vergleiche – entfällt

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 die übliche 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.*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden, (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

4.3.2.2 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-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden (vgl. Hinweis unter Tabelle 4-1).

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. 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 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer / Expositionstage	Therapiearme
NCT00837356 (NN7008-3522) A Multi-centre, Multi-national Open-label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects With Haemophilia A (Phase 1)	ja	abgeschlossen	8 Monate (März-Oktober 2009) Jeweils 1 Einzeldosis von Octocog alfa der 3. rFVIII Generation sowie Turoctocog alfa, getrennt durch Wash-out-Periode von mindestens 4 Tagen	Turoctocog alfa Octocog alfa der 3. rFVIII Generation
NCT01365520 (NN7008-3893) Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients With Haemophilia A (Phase 1)	ja	abgeschlossen	4 Monate (Juni-September 2011) 1 Einzeldosis von Turoctocog alfa nach einer Wash-out-Periode von mindestens 4 Tagen nach vorangegangener Prophylaxe mit Turoctocog alfa	Turoctocog alfa
NCT01238367 (NN7008-3600) Multi-centre, Open-label, Non-randomised Single Dose Trial Investigating the Pharmacokinetics of N8 in Japanese Subjects With Haemophilia A (Phase 1)	ja	abgeschlossen	12 Monate (November 2010 – Oktober 2011) 1 Einzeldosis von Turoctocog alfa nach einer Wash-out-Periode von mindestens 4 Tagen nach vorangegangener Prophylaxe mit Turoctocog alfa	Turoctocog alfa
NCT01692925 (NN7008-4015) Multi-centre, Open-labelled Trial Investigating the	ja	abgeschlossen	4 Monate (Dezember 2012 – März 2013)	Turoctocog alfa

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer / Expositionstage	Therapiearme
Pharmacokinetics of Four Lots of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A (Phase 1)			Durchschnittlich 4 Wochen pro Patient (2 Einzeldosen von Turoctocog alfa im Abstand von 4 – 30 Tagen mindestens 4 Tage nach letzter Faktor VIII-Dosis)	
NCT00840086 (NN7008-3543) A Multi-centre, Open-label, Non-controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects With Haemophilia A. Sub-trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A (Phase 3)	ja	abgeschlossen	18 Monate (April 2009 – September 2011) Durchschnittlich 84,6 Tage pro Patient (Spannbreite 11 bis 172 Tage)	Turoctocog alfa
NCT01138501 (NN7008-3545) A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients With Haemophilia A (Phase 3)	ja	abgeschlossen	18 Monate (Juni 2010 – November 2011) Durchschnittlich 60 Tage pro Patient (Spannbreite 20 bis 104 Tage)	Turoctocog alfa
NCT00984126 (NN7008-3568) Safety and Efficacy of N8 in Prevention and	Ja (Interimsanalysen)	laufend	Voraussichtlich: 6 Jahre und 9 Monate	Turoctocog alfa

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer / Expositionstage	Therapiearme
On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A (Phase 3)			(Oktober 2009 – Juni 2016) Expositionstage mit Stichtag 01.09.2012 der Interimsanalyse: Durchschnittlich 205 Tage pro Patient (Spannbreite 1 bis 492 Tage)	
NCT01493778 (NN7008-3809) Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients With Haemophilia A (Phase 3)	Nein	laufend	Voraussichtlich: 5 Jahre und 10 Monate (September 2012 – Juni 2018) Expositionstage: Zeitpunkt der a priori geplanten 1. Interimsanalyse noch nicht erreicht	Turoctocog alfa

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde mit Stand 12.11.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: 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
NCT00837356 (NN7008-3522)	Primäre Pharmakokinetik-Studie (Phase-I)
NCT01365520 (NN7008-3893)	Nicht vergleichende Studie
NCT01238367 (NN7008-3600)	Nicht vergleichende Studie
NCT01692925 (NN7008-4015)	Nicht vergleichende Studie
NCT00840086 (NN7008-3543)	Nicht vergleichende Studie
NCT01138501 (NN7008-3545)	Nicht vergleichende Studie
NCT00984126 (NN7008-3568)	Nicht vergleichende Studie
NCT01493778 (NN7008-3809)	Nicht vergleichende Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Turoctocog alfa (NovoEight®) war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel)“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossier zur Nutzenbewertung erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen.

Daher wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Dieser Abschnitt enthält folglich - wie auch Anhang 4-C - keine weiteren Angaben.

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 4-21) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-23: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015	clinicaltrials.gov: NCT00984126 (3) ICTRP: NCT00984126 (4)	ja	n. d.
Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A	clinicaltrials.gov: NCT01692925 (5) ICTRP: NCT01692925 (6)	ja	n. d.
Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia_A	clinicaltrials.gov: NCT01493778 (7) ICTRP: EUCTR2011-001033-16-AT (8)	ja	n. d.
A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543	clinicaltrials.gov: NCT01238367 (9) ICTRP: NCT01238367 (10)	ja	n. d.
Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects	clinicaltrials.gov: NCT00837356 (11) ICTRP: NCT00837356 (12)	ja	n. d.
Safety and Efficacy of N8 in Haemophilia A Subjects (guardian™1)	clinicaltrials.gov: NCT00840086 (13) ICTRP: NCT00840086 (14)	ja	n. d.

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII (N8) in Previously Treated Male Children With Haemophilia A (guardian™ 3)	clinicaltrials.gov: NCT01138501 (15) ICTRP: NCT01138501 (16)	ja	n. d.
Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A	clinicaltrials.gov: NCT01365520 (17) ICTRP: EUCTR2010-023921-39-GB (18)	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-24: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es konnten keine Studien entsprechend den Anforderungen analog zu den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 identifiziert werden. Zum Nachweis des Zusatznutzens werden ausschließlich Unterlagen des Evidenzlevels V herangezogen.

Da die Zulassungsstudien nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird von einer formalen Darstellung abgesehen. Um dennoch Transparenz auch bzgl. der aus den Zulassungsstudien gewonnenen klinischen Ergebnisse zu ermöglichen, werden die Zulassungsstudien ergänzend im Anhang 4-H in Übersichtsform dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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.

Das gemäß europäischer Richtlinie durchgeführte Studienprogramm, das deutlich mehr Patienten als gefordert einschließt, belegt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und der Behandlung von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erübrigt sich, da die Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) entsprechen.

Ungeachtet der Tatsache, dass die Zulassungsstudien nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, sind im Anhang 4-H aus Gründen der Transparenz die drei wesentlichen klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten für Turoctocog alfa (NovoEight®) des pharmazeutischen Unternehmers zusammenfassend dargestellt.

Beruhend auf der Art der weiteren Untersuchungen, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden, erfolgt die Ergebnisdarstellung zu den weiteren Untersuchungen direkt in Abschnitt 4.3.2.4.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Entfällt, da der Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht auf in Studien erhobenen Endpunkten basiert.

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.

Beruhend auf der Art der weiteren Untersuchungen, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden, erfolgt die Ergebnisdarstellung zu den weiteren Untersuchungen direkt in Abschnitt 4.3.2.4

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

4.3.2.3.3.2 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.

Entfällt, da keine Subgruppenanalysen vorgenommen wurden.

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.

Versorgungssicherheit

Weltweit ist der Bedarf an Faktor VIII-Präparaten von 1,3 Milliarden Einheiten im Jahre 1984 auf 5,5 Milliarden Einheiten im Jahre 2008 angestiegen (19). Aufgrund von ansteigendem Fraktionierungs-Durchsatz nahm die Produktion von aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten im Verlauf von 18 Jahren von 1,3 auf 2,1 Milliarden Einheiten zu (19). Gleichwohl wird es zunehmend schwieriger, eine größere Menge an Faktor VIII aus dem Ursprungplasma zu gewinnen, so dass die Ertragsquote mit 5 - 10 % gering bleibt. Dies kann nach Auffassung von Hermans et al. bedeutende Konsequenzen für die Zukunft haben (19).

In Deutschland liegt der Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten derzeit bei 689,2 Mio I.E. p.a. und wird zu 55 % durch rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate gedeckt (20).

Hieraus wird deutlich, dass der Bedarf an Faktor VIII-Präparaten nur mit Hilfe von rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten gedeckt werden kann. Zugleich ist das Versorgungssystem auf einen relativ hohen Marktanteil für die aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparate ausgerichtet und somit von einem kontinuierlichen Spendeaufkommen abhängig.

Im Falle von nennenswerten Liefer- oder Produktionsausfällen in Teilbereichen der aktuell stabilen Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten sind kurzfristig eintretende Versorgungsengpässe denkbar. Hieraus können sich gravierende Konsequenzen entwickeln, wenn die Faktor VIII-Therapie von Patienten mit Hämophilie A beispielsweise bei Auftreten von Blutungen nicht mehr möglich sein sollte.

Derartige Liefer- oder Produktionsausfälle sind z. B. bei Auftreten von bisher nicht bekannten Erregern in Spenderplasmen denkbar. Anlässlich der ersten Fälle der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) in Europa beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) das PEI mit der Fragestellung, wie die Sicherstellung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu gewährleisten sei, wenn (weitere) Gruppen von Spendern auszuschließen seien und ob verstärkt auf rekombinant hergestellte Produkte zurückgegriffen werden könne (21). Bereits aus der Anfrage des BMG wird deutlich, dass Situationen, in denen kurzfristig stärker als zuvor auf rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate zugegriffen werden muss, keinesfalls hypothetisch sind. Die Empfehlung des PEI, keine grundsätzliche Umstellung auf rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate vorzunehmen, beruhte – neben der Einschätzung des Gesamtrisikos – auf der Tatsache, dass die damals verfügbaren rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate aufgrund der Verwendung von humanen Plasmaderivaten in der Formulierung ebenfalls ein Risiko für eine Prionen-Infektion bargen – ein Argument, dass für ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat der dritten Generation wie Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht zutrifft. Zudem wurde festgestellt, dass eine Versorgung unter vollständigem Verzicht auf aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparaten in Deutschland derzeit nicht möglich sei. So folgte das PEI, dass der Ausschluss von Spendewilligen nur in Betracht kommen kann, wenn die notwendige Versorgung gesichert ist.

Die Kriterien für den Ausschluss Spendewilliger sind in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ der BÄK vorgegeben (22). Hierbei ist neben konkreten Ausschlussgründen auch die „Rückstellung bei besonderen epidemiologischen Situationen angepasst an die entsprechende Situation“ vorgesehen. Infektionswellen mit bis dato unbekanntem Erregern oder auch Epidemien mit bislang eher regional auftretenden Erregern haben in den jüngst zurückliegenden Jahren zur Anordnung der Rückstellung von Personen von der Blutspende geführt. Die konkreten Anlässe waren das Auftauchen eines neuen Erregers aus der Familie der Coronaviren als Ursache des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) (23), eine Epidemie mit dem West-Nil-Virus

(WNV) (24) und auch die Pandemie mit Influenza A / H1-N1v-Viren („Schweinegrippe“) (25).

Auch wenn die Versorgung von Hämophilie A-Patienten von diesen besonderen epidemiologischen Situationen letztlich nicht beeinträchtigt wurde, zeigen allein die Anlässe aus den jüngst zurückliegenden Jahren, dass Situationen, die zum Ausschluss Spendewilliger und somit zu einem Rückgang des Spendeaufkommens führen, bei Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten mit Hämophilie A zwingend zu berücksichtigen sind.

Neben den amtlich veranlassten Ausschlüssen Spendewilliger aufgrund von epidemiologischen Anlässen benennt die Richtlinie der BÄK auch zeitlich begrenzte Rückstellungskriterien, wie z. B. den 4-wöchigen Ausschluss nach Abklingen der Symptome von Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte). Die seit Jahren geäußerten Sorgen der Gesundheitsbehörden bzgl. einer Influenza-Epidemie / Pandemie zeigen, dass jederzeit mit einer Situation zu rechnen ist, die das Spendeaufkommen in Deutschland spürbar beeinträchtigen kann. Bereits vor der Pandemie mit Influenza A / H1 - N1v-Viren („Schweinegrippe“) sind im letzten Jahrhundert drei weitere Influenzapandemien aufgetreten: Die „Spanische Grippe“ (1918 - 1920), die "Asiatische Grippe" (1957 - 1960) und die "Hongkong Grippe" (1968 - 1970). Aus dem von Bund und Ländern getragenen Nationalen Influenzapandemieplan geht hervor, dass eine Influenza-Pandemie sowohl „hinsichtlich ihrer Ausbreitungsdynamik als auch der zu erwartenden Erkrankungs- und Todesfälle wahrscheinlich das Ereignis mit dem höchsten akuten Gefahren-, Risiko- und Vulnerabilitäts-Potential unter den Bedrohungen durch natürliche Infektionserreger“ darstellt (26). Für den Fall einer Influenzapandemie werden „extreme Belastungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst und das medizinische Versorgungssystem“ erwartet (27). Am Beispiel der Krankenhäuser wird im Influenzapandemieplan aufgezeigt, dass eine an den Routinebedarf angepasste Ressourcenplanung schnell zu Überforderungen des Gesundheitssystem und Notsituationen in der Krankenversorgung führen kann, wenn unerwartet hohe Erkrankungszahlen auftreten (27). Letztlich können auch Erkrankungen des medizinischen Personals das Blutspendewesen in Zeiten einer Influenzapandemie stark beeinträchtigen.

Mit der Verordnung über die Änderung der Auswahlkriterien für Blut oder Blutbestandteile spendende Personen im Fall einer Influenza-Pandemie (28) (BluPanV) wurde 2009 eigens eine Rechtsverordnung erlassen, um der „Gefahr eines durch die Influenza - A(H1N1)-Pandemie verursachten Versorgungsengpasses“ entgegen zu wirken.

In derartigen Situationen ist eine weitere eigenständige und vom Spendeaufkommen unabhängige Faktor VIII-Produktion von immenser Bedeutung für die lückenlose Versorgung der Patienten mit Hämophilie A. Diese ist essentiell, wenn es sich wie bei der Hämophilie A um die Versorgung mit potentiell lebensrettenden Medikamenten handelt.

Mit dem Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) erhöht sich die Verfügbarkeit an Faktor VIII-Präparaten, unabhängig vom Spendeaufkommen und auf dem höchsten derzeit

verfügbaren Sicherheitsniveau. Hierdurch verbessert sich die Absicherung eines realen Risikos im Bereich der Versorgungssicherheit. Der hieraus resultierende Zusatznutzen ist patientenrelevant, da eine – auch vorübergehende – Einschränkung in der Versorgung von Hämophilie A-Patienten direkte Auswirkungen auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten hätte. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, da die Wahrscheinlichkeiten und die Ausmaße von Versorgungsengpässen nicht vorhersagbar sind. So geht auch die deutsche Pandemieplanung davon aus, dass „Zeitpunkt und das Ausmaß einer zukünftigen Influenzapandemie nicht vorhergesagt werden können“ und verweist zugleich auf Anzeichen für eine kurz bevorstehende Pandemie (27). Zugleich entzieht sich dieser Zusatznutzen der Darstellung im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien.

Integration in ein normales soziales Leben

Die Integration aller Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben ist eines der von der Bundesärztekammer in ihren Querschnittsleitlinien benannten vorrangigen Therapieziele in der Behandlung der Hämophilie und ergänzt die Therapieziele, die an der Behandlung der Erkrankung ausgerichtet sind (2). Der Begriff „soziale Integration“ ist in der Soziologie definiert als das aktive Teilnehmen an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten und dem Erfüllen der sozialen Rollen (29). Altersentsprechende soziale Aktivitäten mit Einfluss auf die soziale Integration sind unter anderem Sport, aber auch die Möglichkeit, an Reisen teilzunehmen (30-32).

Das Erreichen sozialer Integration ist ein herausforderndes Therapieziel über die gesamte Lebensspanne der Hämophilie-Patienten. Im Kindes- und Jugendalter sind angeborene chronische Erkrankungen – wie Hämophilie A – eine zusätzliche Herausforderung für eine gesunde psychische und soziale Entwicklung (33). So findet man in der Literatur Belege, dass Kinder und Jugendliche mit Hämophilie häufiger an Depressionen und sozialen Integrationsstörungen leiden als die gesunde Vergleichsgruppe (34-36).

Ebenso ist die soziale Integration im Erwachsenenalter bedeutsam. So berichten Björner et al. in einer dänische Studie über 64 % aller an Hämophilie Erkrankten eine abnehmende soziale Integration mit zunehmendem Lebensalter (37).

Als Dimension der Lebensqualität ist die Integration in ein normales Leben patientenrelevant, entfaltet ihre Bedeutung allerdings erst in längeren Zeiträumen unter Alltagsbedingungen. Daher entzieht sie sich der Darstellung im Rahmen von vergleichenden Studien, die angemessen durchgeführt werden könnten. Studien zeigen jedoch, dass eine erfolgreiche soziale Integration in jedem Alter die Lebensqualität im Alltag positiv beeinflusst (31).

Einschränkungen in der aktiven Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten und dem Erfüllen der sozialen Rollen sind nicht allein auf die gesundheitlichen Beeinträchtigungen der an Hämophilie A Erkrankten zurückzuführen, sondern ergeben sich auch aus der Notwendigkeit, Faktor VIII-Präparate im Alltag mit sich zu führen und den daraus resultierenden Limitationen. Das Mitführen der Faktor VIII-Präparate ist notwendig, um eine auftretende Blutung so schnell wie möglich zu behandeln. Dies fordern die aktuellen

Richtlinien der WFH zum Management der Hämophilie (38). Der Zeitraum bis zum Beginn der Behandlung wird von „so schnell wie möglich“ bis möglichst zwei Stunden benannt.

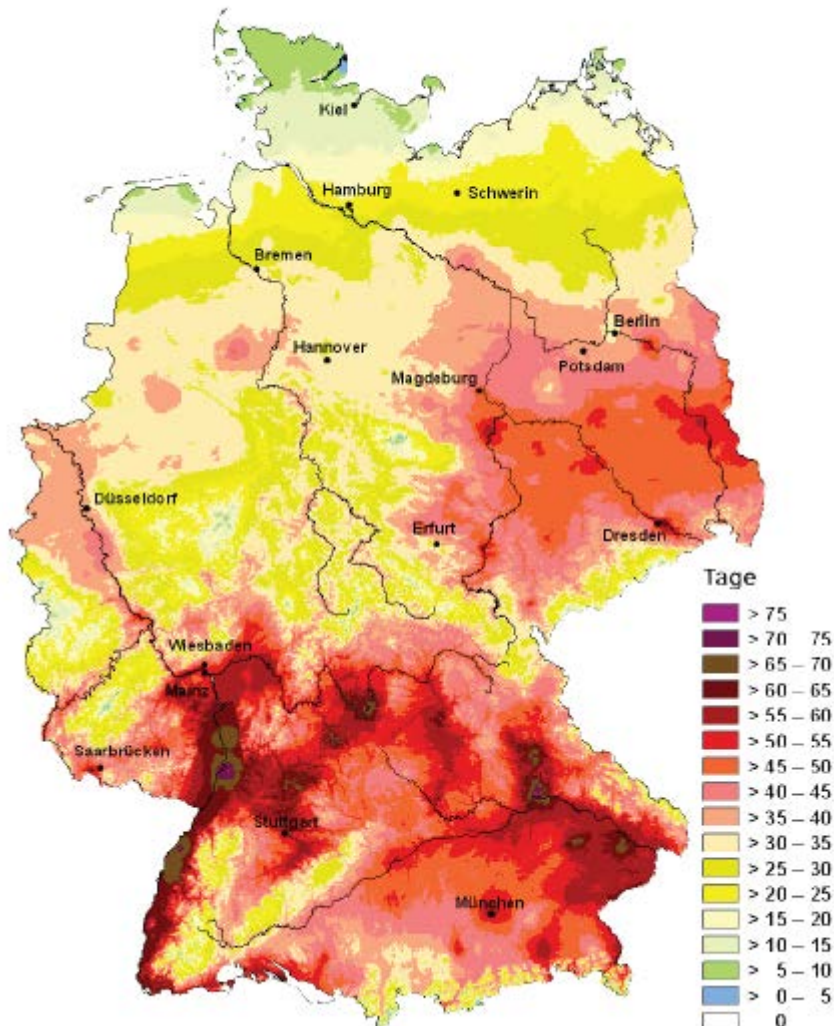
Eine bedeutende Einschränkung ist hierbei in der Temperaturlabilität von Faktor VIII-Präparaten zu sehen. Für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) sollte die Lagerung des Arzneimittels grundsätzlich im Kühlschrank (2° C – 8° C) erfolgen und kann einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25° C) aufbewahrt werden. Der Beginn und das Ende der Raumtemperaturlagerung sollten auf dem Umkarton vermerkt werden. Das Produkt darf nicht wieder gekühlt gelagert werden. Nach Rekonstitution zeigen die chemischen und physikalischen Daten eine Stabilität von über drei Stunden bei 25° C.

Hieraus folgt, dass bei Temperaturen >25° C vom Patienten bzw. dessen Eltern eine ausreichende Kühlung des nicht mehr im Kühlschrank gelagerten Präparates sichergestellt werden muss, damit die Umgebungstemperatur für das Präparat im zulässigen Temperaturbereich bis 25° C bleibt. Hierdurch ist die Handhabung des Arzneimittels für den Patienten zu Hause oder auf Reisen erschwert, denn das Faktor VIII-Präparat muss oftmals mitgeführt werden, so z. B. beim Sport oder anderen Aktivitäten, die mit erhöhter Verletzungsgefahr einhergehen oder wenn auf Reisen in Regionen mit Temperaturen > 25° C die Prophylaxe fortgeführt werden soll.

Diese Hindernisse in der Handhabung des Arzneimittels können zugleich die Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten einschränken und hierdurch die Lebensqualität der Hämophilie A-Patienten reduzieren.

Das Ausmaß der Einschränkungen, die sich aus den Vorgaben zur Aufbewahrung von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ergeben, kann anhand der Temperaturen nachvollzogen werden, die vom Deutschen Wetterdienst (DWD), dem nationalen meteorologischen Dienst der Bundesrepublik Deutschland, berichtet werden. Der DWD berichtet hierzu die Häufigkeit der „Sommertage“, die als Tage definiert sind, an denen das Maximum der Lufttemperatur mindestens 25,0° C beträgt. Aus Abbildung 4-B und Abbildung 4-C wird deutlich, dass bezüglich der Anzahl von Sommertagen sowohl regional als auch im Zeitverlauf deutliche Schwankungen zu verzeichnen sind. In 2012 betrug die Anzahl der Sommertage in Deutschland bis zu 75 Tage, wobei hohe Häufigkeiten von Sommertagen insbesondere im Süden und Süd-Osten Deutschlands zu verzeichnen sind.

Abbildung 4-B: Verteilung der Anzahl der Sommertage mit mindestens 25,0° C in Deutschland (Absolutwerte, 2012)

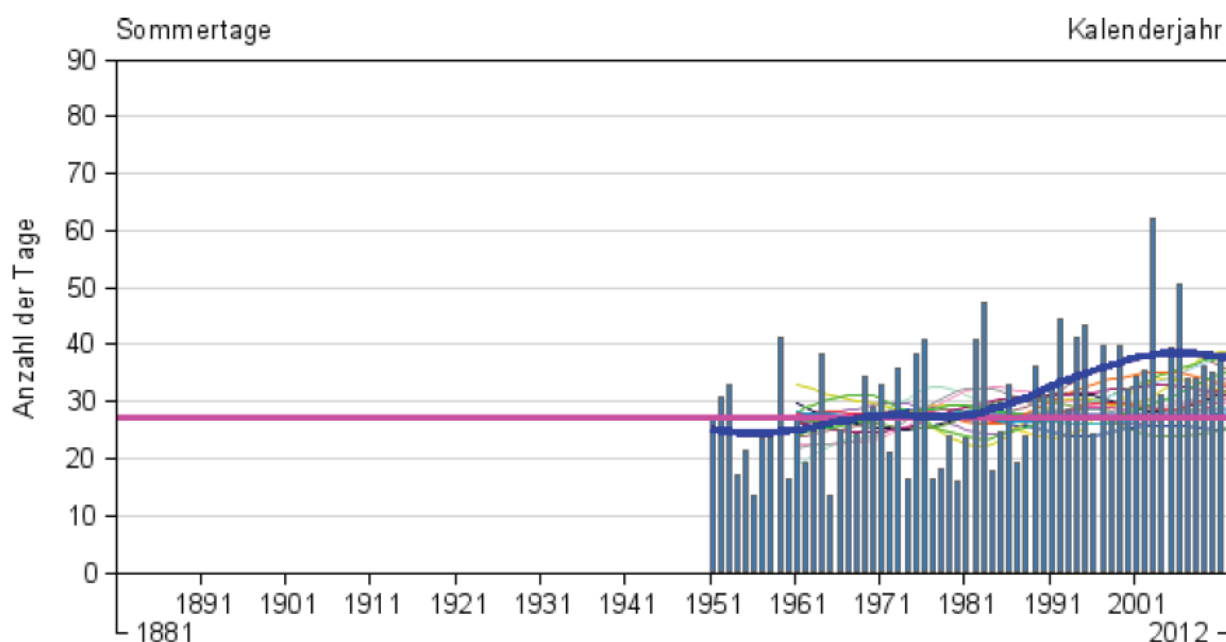


Quelle: Deutscher Wetterdienst 2013 (39)

In der Abbildung 4-C sind die deutschlandweiten Flächenmittelwerte der Anzahl der Sommertage über die Jahre 1951 bis 2012 aufgezeigt (blaue Linie). Zudem ist der deutschlandweite Mittelwert der Sommertage des Zeitraums 1961 - 1990 eingezeichnet (hellviolette Linie). Dieser Zeitraum wurde von der Weltorganisation für Meteorologie (WMO) als international gültige Referenzperiode festgelegt (40). Dieser 30-jährige Mittelwert wird daher als Normalwert betrachtet und beträgt in Deutschland 27,3 (\pm 8,8 Standardabweichung) Sommertage im Jahr. Der Verlauf der blauen Linie zeigt seit 1983 das Überschreiten dieses Normalwertes. Der deutschlandweite Flächenmittelwert der Sommertage liegt in den Jahren 1991 bis 2012 bei 37,3 Tagen (\pm 8,1 Tagen Standardabweichung).

Die deutschlandweiten Wetterdaten des DWD verdeutlichen das Ausmaß der Einschränkungen von Hämophilie A-Patienten hinsichtlich der Temperaturlabilität von Faktor VIII-Präparaten.

Abbildung 4-C: Flächenmittelwerte der Sommertage mit mindestens 25,0° C in Deutschland (1951 - 2012)



Quelle: Deutscher Wetterdienst 2013 (39)

Die Anzahl der Sommertage beinhaltet die Teilmenge der „heiße Tage“, an denen das Maximum der Lufttemperatur mindestens 30,0° C beträgt. Um das Ausmaß zu verdeutlichen, in dem die Vorteile von Turoctocog alfa (NovoEight®) zum Tragen kommen, ist die mittlere Anzahl der Tage abzuleiten, in denen das Maximum der Lufttemperatur zwischen 25,0° C und 30,0° C beträgt. Hierzu wird hier die Differenz von Sommertagen und heißen Tagen gebildet (Tabelle 4-B).

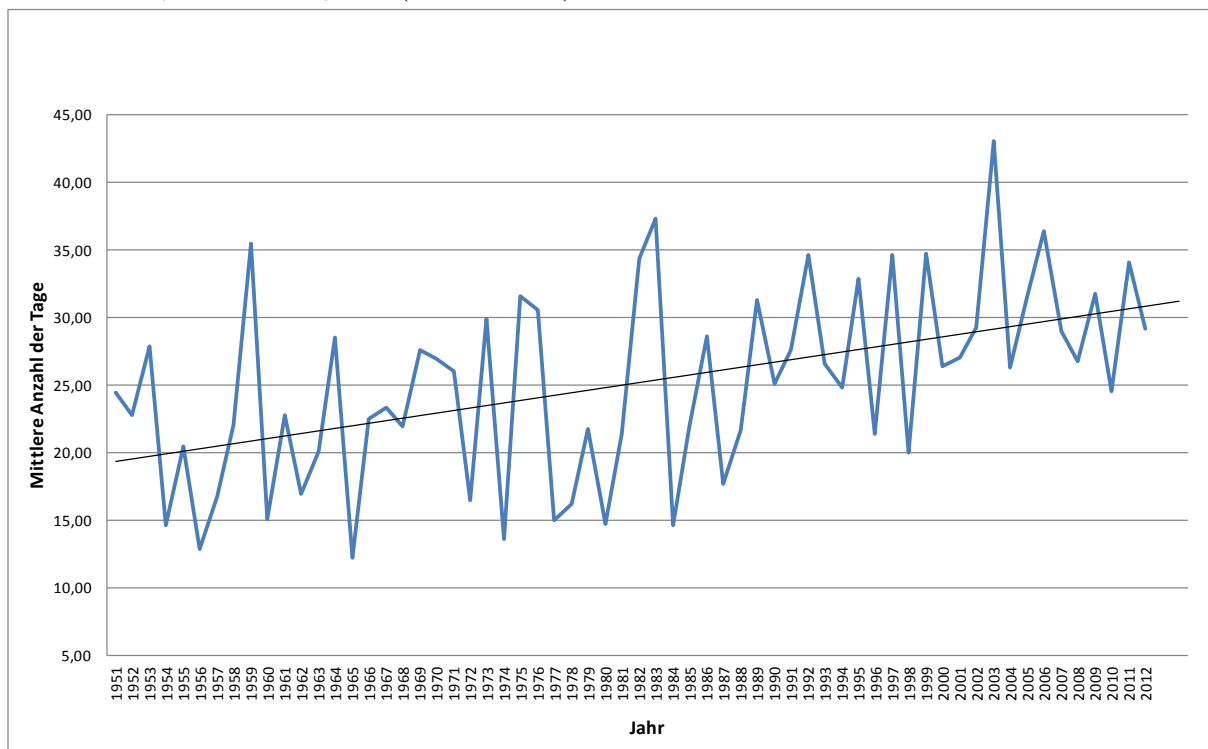
Tabelle 4-B : Mittlere Anzahl der Tage in Deutschland mit Temperaturen zwischen 25,0° C und 30,0° C (1991 - 2012)

	1991	1994	1997	2000	2003	2006	2009	2012
Mittlere Anzahl der Tage mit Temperaturen zwischen 25,0° C und 30,0° C	27,7	24,9	34,7	26,5	43,1	36,4	31,8	29,2
Quelle: Deutscher Wetterdienst 2013 (41)								

Hieraus ergeben sich von 1991 bis 2012 im Mittelwert 29,7 (\pm 5,3 Standardabweichung) Tage pro Jahr in Deutschland, an denen ein Hämophilie A-Patient mit Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) bei außerhäusigen Aktivitäten Maßnahmen zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung der mitgeführten Produkte zu beachten hat. Auch ein Ansteigen der Innenraumtemperatur über 25,0° C bei anhaltend hohen Außentemperaturen ist seitens des Patienten bzw. der Eltern zu beachten, wenn ein Verfall von außerhalb des Kühlschranks aufbewahrten Präparaten verhindert werden soll. Hierbei ist davon auszugehen, dass die Raumtemperatur im Sommer zwar über 25,0° C aber selten über 30,0° C ansteigt.

Betrachtet man die Entwicklung der mittleren Anzahl der Tage zwischen 25,0° C und 30,0° C in Deutschland über den gesamten Meßzeitraum (1951 - 2012), zeichnet sich ein deutlich steigender Trend ab. Es ist auf Basis der Daten des DWD in Zukunft mit einer steigenden Bedeutung von erhöhter Temperaturstabilität von Faktor VIII-Präparaten zu erwarten (Abbildung 4-D).

Abbildung 4-D: Trend der mittleren Anzahl der Tage in Deutschland mit Temperaturen zwischen 25,0° C und 30,0° C (1951 - 2012)

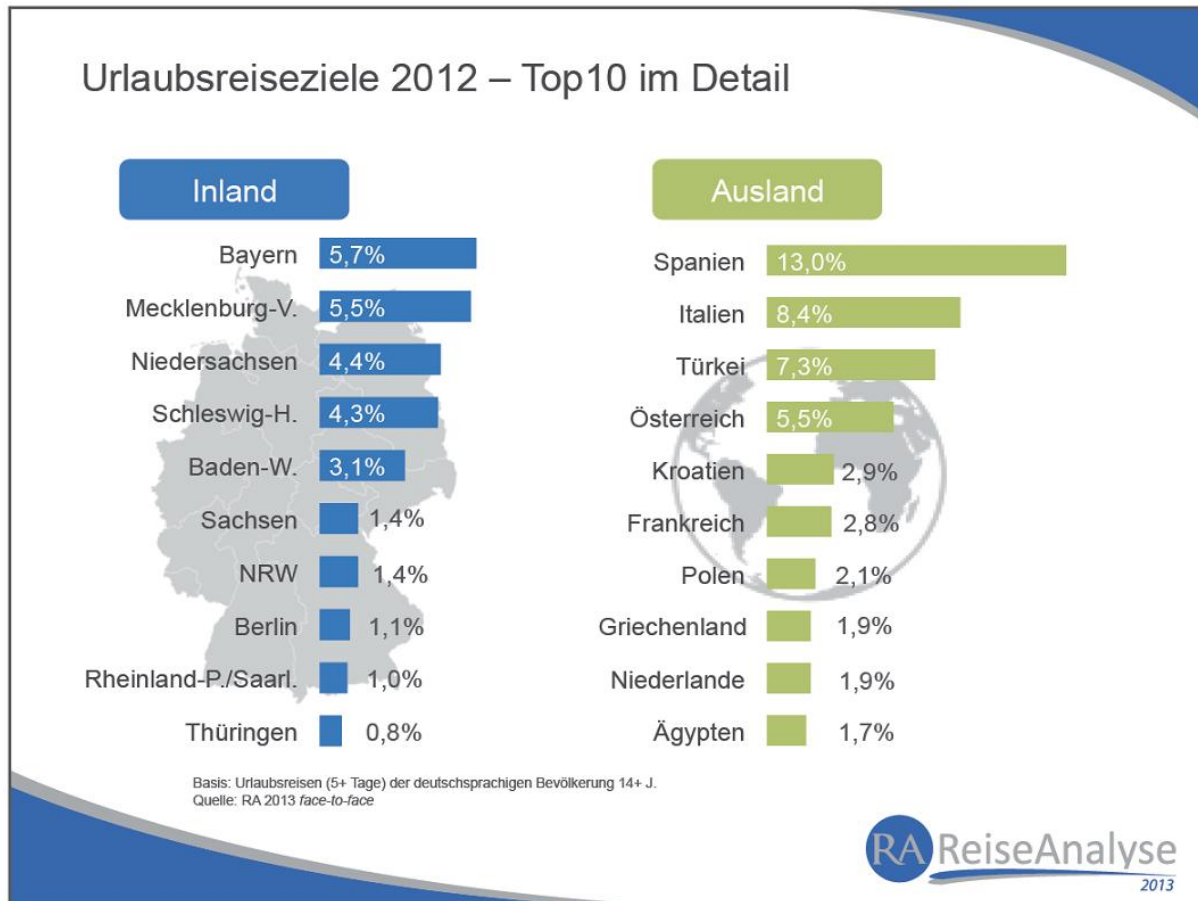


Quelle: nach Deutschem Wetterdienst 2013 (41)

Zu den Einschränkungen, die sich für Hämophilie A-Patienten aus der Handhabung von Faktor VIII-Präparaten ergeben, gehören weiterhin Einschränkungen, die die Reisetätigkeit betreffen. Die tourismuspolitischen Leitlinien der Bundesregierung erklären die Teilhabe aller

Bevölkerungskreise am Tourismus ungeachtet gesundheitlicher Einschränkungen zum Regierungsziel (42). Die traditionellen Reiseziele deutscher Touristen sind indes überwiegend an Ländern und Jahreszeiten ausgerichtet, in denen die Temperaturen deutlich über den Temperaturen in Deutschland liegen. Die Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen hat die Präferenzen für Reiseziele deutscher Touristen ermittelt, für Auslandsreisen führen die warmen Länder Spanien (13 %), Italien (8,4 %) und die Türkei (7,3 %) das Ranking mit deutlichem Vorsprung an (43) (Abbildung 4-E).

Abbildung 4-E: Urlaubsreiseziele der deutschsprachigen Bevölkerung (> 14 Jahre)



Quelle: Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen 2013 (43)

Die oben ausgeführten Folgen der mit einer Maximaltemperatur versehenen Aufbewahrungsvorgaben, die mit Einschränkungen an der Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten verbunden sind, sind für Turoctocog alfa (NovoEight®) aufgrund einer höheren Maximaltemperatur bedeutsam geringer als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®).

So kann Turoctocog alfa (NovoEight®) einmalig bis zu sechs Monate bei einer Raumtemperatur von kleiner oder gleich 30° C gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Der Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur sollte auf dem Umkarton vermerkt

werden. Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Aufbewahrung bis kleiner oder gleich 30° C für vier Stunden, bei Aufbewahrung zwischen 2° C – 8° C bis zu 24 Stunden gezeigt. Auch hier sind bei Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) die Vorgaben für den Patienten ungünstiger, da die chemische und physikalische Stabilität nur für über drei Stunden bei 25° C gezeigt wurde (44). Gleichwohl sollten beide Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort nach Rekonstitution verwendet werden. In der Fachinformation von Turoctocog alfa (NovoEight®) findet sich die folgende ergänzende Angaben, welche Möglichkeiten für die Anwender schafft, mit denen potentiell belastende Situationen im Zusammenhang mit dem Verfall einzelner Präparate verhindert werden können: *„Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung der Anwender und sollen eine Aufbewahrung für 4 Stunden bei ≤ 30 C oder für 24 Stunden bei 2 C - 8 C normalerweise nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hätte unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden.“* (45).

Hieraus ergeben sich deutliche Erleichterungen für Hämophilie A-Patienten, die auf eine Selbstbehandlung mit einem Faktor VIII-Präparat in ihrem alltäglichen Lebensumfeld angewiesen sind. Diese Erleichterungen betreffen sowohl Patienten mit Bedarfstherapie als auch Patienten mit einem prophylaktischen Therapieregime.

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 Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) entsprechen der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees).

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. 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.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa (NovoEight®) basiert nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine Endpunkt-bezogene Darstellung vorzunehmen. Der Zusatznutzen besteht aus einer Verbesserung der Versorgungssicherheit. Durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) als ein weiteres Faktor VIII-Präparat wird die Produktionsbasis um ein Präparat auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau erweitert, welche z. B. bei unerwarteten starken Rückgängen des Spendeaufkommens oder anderweitig ausgelösten Versorgungsengpässen von großer Bedeutung für patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und Mortalität sein kann.

Weiterhin basiert der Zusatznutzen von Turoctocog alfa (NovoEight®) auf einer verbesserten Integration betroffener Patienten in ein normales soziales Leben. Dieser Zusatznutzen beruht auf der gegenüber Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) erhöhten Temperatur für die Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks sowie der gezeigten physikalischen und chemischen Stabilität nach der Rekonstitution von Turoctocog alfa (NovoEight®). Hierdurch werden Einschränkungen in der Handhabung des Arzneimittels, die mit Einschränkungen an der Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten verbunden sein können, vermieden.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie A, die damit einhergehenden besonderen Anforderungen der Zulassungsbedingungen für Gerinnungsfaktor-Präparate und durch die Art des durch Turoctocog alfa (NovoEight®) erzielten Zusatznutzens basiert der Nachweis des Zusatznutzens auf Unterlagen der Evidenzstufe V. In Folge wird für die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens lediglich ein „Anhaltspunkt“ beansprucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

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 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten	nicht quantifizierbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend, da es sich bei Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-27: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche vorgenommen wurden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Turoctocog alfa (NovoEight®) entsteht ein Zusatznutzen durch Verbesserung der Versorgungssicherheit von Hämophilie A-Patienten hinsichtlich des Gesamtmarktes der in Deutschland vertriebenen Faktor VIII-Präparate sowie durch bessere Voraussetzungen für die Integration der Hämophilie A-Patienten in das normale soziale Leben.

Die Verbesserung der Versorgungssicherheit kommt in Situationen zum Tragen, bei denen durch Versorgungsengpässe keine ausreichende Menge an Faktor VIII-Präparaten für die Therapie von Hämophilie A-Patienten in Deutschland zur Verfügung steht oder bei denen ein Versorgungsengpass droht und deshalb bestimmte Sicherheitsmaßnahmen nicht eingeleitet werden können. Eine Studie, die das Ausmaß des Schadens für Hämophilie A-Patienten in solchen Fällen untersuchen würde, wäre offensichtlich unangemessen und ethisch unmöglich.

Eine verbesserte Integration der Hämophilie A-Patienten in das soziale Leben kommt erst in längeren Zeiträumen unter Alltagsbedingungen und bei Vorliegen von entsprechenden Witterungskonstellationen zum Tragen. Der valide Nachweis von Vorteilen hinsichtlich der

Lebensqualität in prospektiven, randomisierten klinischen Studien dürfte bereits an den zu geringen Patientenzahlen scheitern. Die zu geringen Patientenzahlen bei der Hämophilie A sind ein seitens der Europäischen Zulassungsbehörde EMA anerkanntes Faktum, das mit dementsprechend reduzierten Anforderungen für die Zulassung einhergeht (1).

Die Möglichkeit, den Nachweis für einen Zusatznutzen zu führen ist aber entsprechend der Rechtsverordnung hierdurch nicht grundsätzlich verwehrt. Vielmehr sieht § 5 Abs. 3 AM-NutzenV für diesen Fall Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe vor. Diese wurden vorliegend auf Basis des in § 5 Abs. 6 AM-NutzenV vorgesehenen Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) vorgenommen.

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.

Siehe Ausführungen in Abschnitt 4.5.2.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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.

Entfällt, da der Nachweis des Zusatznutzens nicht auf Surrogatendpunkten basiert.

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 Datenquellen auf.

Entfällt, da der Nachweis des Zusatznutzens nicht auf Studienergebnissen basiert.

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

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

1. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. London: 21 Jul 2011.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. 2008 [2013-06-21]; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf.
3. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015. 2013. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126>.
4. Novo N. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015 2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00984126>.
5. Novo Nordisk. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. 2013. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925>.
6. Novo N. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A 2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01692925>.
7. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. 2013. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778>.
8. Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A. 2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001033-16-AT>.
9. Novo Nordisk. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. 2011. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367>.
10. Novo Nordisk. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. 2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01238367>.
11. Novo Nordisk. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. 2009. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356>.
12. Novo Nordisk. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. 2013. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00837356>.

13. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of N8 in Haemophilia A Subjects. 2011. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086>.
14. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of N8 in Haemophilia A Subjects guardian™1. 2012. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00840086>.
15. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII (N8) in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. 2011. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501>.
16. Novo Nordisk. Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII (N8) in Previously Treated Male Children With Haemophilia A guardian™ 3. 2012. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01138501>.
17. Novo Nordisk. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. 2011. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520>.
18. Novo Nordisk A/S. Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A. 2012. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023921-39-GB>.
19. Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jul;83(1):11-20.
20. Paul-Ehrlich-Institut. Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2012 und Auswertungen über mehrere Jahre, Stand 29.07.2013. Langen: Paul-Ehrlich-Institut; 2013 [cited 2013 Sept 2]; Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText4>.
21. Paul-Ehrlich-Institut. Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" 2001. Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
22. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Zweite Richtlinien Anpassung 2010. 2010. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf>.
23. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln. Abwehr von Arzneimittelrisiken - Anordnung der Rückstellung von Personen von der Blutspende, die sich in den letzten vier Wochen in einem SARS-Endemiegebiet aufgehalten haben (vom 21. Mai 2003). *Bundesanzeiger Ausgabe 105*, Datum: 20030607. 2003.

24. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln. Änderung der Anordnung vom 2. September 2003 über den Ausschluss von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma (vom 25. Mai 2004). Bundesanzeiger Ausgabe 118, Datum: 20040629. 2004.
25. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln. Abwehr von Arzneimittelrisiken Stufe II; Verminderung des Risikos von A/H1N1-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und therapeutische Einzelplasmen (vom 29. April 2009). Bundesanzeiger Ausgabe 187, Datum: 20091111. 2009.
26. Robert Koch-Institut (RKI). Nationaler Pandemieplan, Teil II. Phasenorientierte Aufgaben und Handlungsempfehlungen (Stand: Mai 2007). 2007 [cited 2013 Sept 4]; Available from:
http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenzapandemieplan_II.pdf?__blob=publicationFile.
27. Robert Koch-Institut (RKI). Nationaler Pandemieplan Teil III. Wissenschaftliche Zusammenhänge der Pandemieplanung in Deutschland. Ein Bericht der Expertengruppe 'Influenza Pandemieplanung' am Robert Koch-Institut (Stand: Mai 2007). 2007 [cited 2013 Sept 4]; Available from:
http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/influenzapandemieplan_III.pdf?__blob=publicationFile.
28. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Änderung der Auswahlkriterien für Blut oder Blutbestandteile spendende Personen im Fall einer Influenza-Pandemie (Blutspende-Pandemieverordnung - BluPanV). Bundesgesetzblatt. 2009 December 23;80:3946.
29. Parsons T. Struktur und Funktion der modernen Medizin. Eine soziologische Analyse. In: Rene König MT, editor. Probleme der Medizin-Soziologie: Opladen; 1958. p. 10-57.
30. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2008 Nov;14 Suppl 6:45-51.
31. von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. Haemophilia. 2007 Sep;13 Suppl 2:38-43.
32. Wilhelm U. Behinderte Menschen im Urlaubssport - Eine Chance der sozialen Integration. Rehabilitation. 2000;39(5):283-8.
33. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. Thromb Haemost. 2009;101(4):674-81.
34. Celiker R, Kutsal YG, Oy B, Onur O, Gurgey A. Depression in children with hemophilic arthropathy and poliomyelitis: a preliminary report. Turk J Pediatr. 2000;42(1):27-30.
35. Gartstein MA, Short AD, Vannatta K, Noll RB. Psychosocial adjustment of children with chronic illness: an evaluation of three models. J Dev Behav Pediatr. 1999;20(3):157-63.

36. Hassan TH, Badr MA, Fattah NRA, Badawy SM. Assessment of musculoskeletal function and mood in haemophilia A adolescents: A cross-sectional study. *Haemophilia*. 2011;17(4):683-8.
37. Bjorner JB, Gandil P, Andersen T, Scheibel E. [Social conditions of hemophiliacs]. *Ugeskr Laeger*. 1992 Jan 20;154(4):179-83.
38. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012 Jan;19(1):e1-47.
39. Deutscher Wetterdienst (DWD). Deutscher Klimaatlas. Sommertage in Deutschland 2012 [cited 2013 October 23]; Available from: http://www.dwd.de/bvbw/appmanager/bvbw/dwdwwwDesktop?_nfpb=true&_pageLabel=P28800190621308654463391.
40. Deutscher Wetterdienst (DWD). Erläuterungen zu den Zeitreihendiagrammen (Trends). 2013 [cited 2013 October 23]; Available from: http://www.dwd.de/bvbw/appmanager/bvbw/dwdwwwDesktop?_nfpb=true&T179000135211305705199450gsbDocumentPath=Navigation%2FOeffentlichkeit%2FKlima__Umwelt%2FKlimaatlas%2FErlaeuterungen__neu%2FErlaeuterungen__trends__node.html%3F__nnn%3Dtrue&_pageLabel=P28600135211305704860354&switchLang=de.
41. Deutscher Wetterdienst (DWD). Sommer- und heiße Tage in Deutschland im Mittel von 1951-2012. 2013.
42. Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi). Tourismuspolitische Leitlinien der Bundesregierung Berlin: Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie; 2009 [cited 2013 October 23]. Available from: <http://www.bmwi.de/BMWi/Redaktion/PDF/S-T/tourismuspolitische-leitlinien-der-breg,property=pdf,bereich=bmwi,sprache=de,rwb=true.pdf>.
43. Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen (FUR) e.V. Reiseanalyse 2013. Erste Ausgewählte Ergebnisse der 43. Reiseanalyse zur ITB 2013. Kiel 2013 [cited 2013 October 22]; Available from: http://www.fur.de/fileadmin/user_upload/RA_2013/ITB/RA2013_ITB_Erste_Ergebnisse_DE.pdf.
44. Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012.
45. Novo Nordisk. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113127003/anx_127003_de.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Turoctocog alfa (NovoEight®) war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in dessen Indikation keine Zulassungen vorliegen, die

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.

mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, erfolgte die Suche nach registrierten Studien mit Turoctocog alfa (NovoEight®) in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO.

Bei der Suche wurde die „Advanced Search“ Funktion genutzt: Spezifische Suchbegriffe zur Indikation [condition] und Intervention [intervention] wurden verwendet. Um möglichst umfassend zu suchen, wurden keine weiteren Einschränkungen, wie z. B. zum Jahr oder zur Studienphase vorgenommen; die Selektion erfolgte manuell anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.3.4). Die Suche wurde am 18.10.2013 durchgeführt; sie erfolgte für Abschnitt 4.3.1.1.3.

Studienregister:	clinicaltrials.gov
Internetadresse:	http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche:	18.10.2013
Suchstrategie:	(“hemophilia A” OR "haemophilia A" OR "factor VIII deficiency") AND (Turoctocog OR NovoEight OR NN7008 OR NN-7008 OR “NN 7008”)
Treffer:	8

Tabelle 4-C (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Turoctocog alfa aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov

Status	NCT Nummer	Studie	Intervention	Sponsor/ Unterstütze r
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00984126	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT01692925	Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A	Turoctocog alfa 2000 IU/vial; vs. Turoctocog alfa 3000 IU/vial	Novo Nordisk
Rekrutierend	NCT01493778	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT01238367	A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT00837356	Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects	Advate® vs. Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT00840086	Safety and Efficacy of N8 in Haemophilia A Subjects (guardian™1)	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT01138501	Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII (N8) in Previously Treated Male Children With Haemophilia A (guardian™3)	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT01365520	A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A	Turoctocog alfa	Novo Nordisk

Studienregister: clinicalstudyresults.org

Internetadresse: Die Internetseite konnte nicht aufgerufen werden

Datum des Aufrufs: 18.10.2013

Suchstrategie: Keine Suchstrategie, da Internetseite nicht aufrufbar

Treffer: 0

Studienregister: ICTRP

Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>

Datum der Suche: 18.10.2013

Suchstrategie: (“hemophilia A” OR “haemophilia A” OR “factor VIII deficiency”)
[condition] AND (NN7008) [Secondary ID] AND „All” [Recruitment Status]

Treffer: 8

Tabelle 4-D (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Turoctocog alfa aus der Studienregistersuche in ICTR

Status	NCT Nummer	Studie	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
Laufend, nicht rekrutierend	NCT01692925	Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog alfa in Subjects With Haemophilia A	Turoctocog alfa 2000 IU/vial vs. Turoctocog alfa 3000 IU/vial	Novo Nordisk
Autorisierte Rekrutierung laufend oder abgeschlossen	EUCTR2011-001033-16-AT (NN7008-3809)	Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A	Turoctocog alfa 2000 IU/vial vs. Turoctocog alfa 250 IU/vial	Novo Nordisk A/S
Nicht rekrutierend	EUCTR2010-023921-39-GB (NN7008-3893)	Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A	Turoctocog alfa	Novo Nordisk A/S
Abgeschlossen	NCT01238367	A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT01138501	Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII	Turoctocog alfa	Novo Nordisk

Status	NCT Nummer	Studie	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
		(N8) in Previously Treated Male Children With Haemophilia A guardian™ 3		
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00984126	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT00840086	Safety and Efficacy of N8 in Haemophilia A Subjects guardian™1	Turoctocog alfa	Novo Nordisk
Abgeschlossen	NCT00837356	Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects	Advate® vs. Turoctocog alfa	Novo Nordisk

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Für das zu bewertende Arzneimittel Turoctocog alfa (NovoEight®) war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossier zur Nutzenbewertung erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen.

Daher wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Dieser Anhang enthält folglich keine weiteren Angaben.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-28 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht zutreffend, da keine abgebrochenen Studien für Turoctocog alfa (NovoEight®) vorliegen.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel - entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te 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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend, da keine placebokontrollierten oder aktivkontrollierten laufenden Studien für Turoctocog alfa (NovoEight®) vorliegen.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Es konnten keine Studien entsprechend den Anforderungen analog zu den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 identifiziert werden. Zum Nachweis des Zusatznutzens werden ausschließlich Unterlagen des Evidenzlevels V herangezogen. Da die Zulassungsstudien nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird von einer formalen Darstellung abgesehen. Um dennoch Transparenz auch bzgl. der aus den Zulassungsstudien gewonnenen klinischen Ergebnisse zu ermöglichen, werden die Zulassungsstudien ergänzend in Übersichtsform in Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> - entfällt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Entfällt, da zum Nachweis des Zusatznutzens keine Studien eingeschlossen wurden.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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.

Entfällt, da der Nachweis des Zusatznutzens nicht auf Studienergebnissen basiert.

Es konnten keine Studien entsprechend den Anforderungen analog zu den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 identifiziert werden. Zum Nachweis des Zusatznutzens werden ausschließlich Unterlagen des Evidenzlevels V herangezogen.

Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> – entfällt

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen – entfällt

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene – entfällt:**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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt – entfällt

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-H: Ergänzende Darstellung der wesentlichen Zulassungsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden aus Gründen der Transparenz die drei wesentlichen klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten für Turoctocog alfa (NovoEight®) des pharmazeutischen Unternehmers zusammenfassend dargestellt. Das Design und die Durchführung der Studien folgen den Vorgaben der Richtlinie der EMA (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009), d.h. es handelt sich um einarmige, nicht vergleichende Studien (vgl. 4.3.1).

Charakteristika der Phase III Studien mit Turoctocog alfa (NovoEight®)

Die wesentlichen Charakteristika der Studien GUARDIAN 1, GUARDIAN 3 und einer noch laufenden EXTENSIONS-Studie, die Patienten der beiden erst genannten Studien und einige zusätzliche Patienten aus zwei Pharmakokinetik (PK)-Studien einschließt, werden im Folgenden zusammengefasst. Es handelt sich um Studien der Phase III, wobei den Studien GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 entsprechend den Richtlinien der EMA jeweils eine PK-Studie vorausging (in GUARDIAN 3 als integrierte Substudie), deren Patienten im Rahmen der Phase III-Studien weiter behandelt wurden. Entsprechend den Richtlinien wurde eine Interim-Analyse nach den ersten 20 Patienten im Alter ≥ 12 Jahre mit Exposition über mindestens 50 Behandlungstage durchgeführt, bevor die Studie mit Kindern im Alter < 12 Jahre begonnen wurde.

In GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 wurden insgesamt 213 Patienten im Alter zwischen ein und 60 Jahren behandelt (Einschlusskriterien zwölf bis 65 Jahre in GUARDIAN 1 und 0 bis < 12 Jahre in GUARDIAN 3). In der EXTENSIONS-Studie wurden 188 Patienten behandelt, die ebenfalls zwischen ein und 60 Jahre alt waren.

GUARDIAN 1

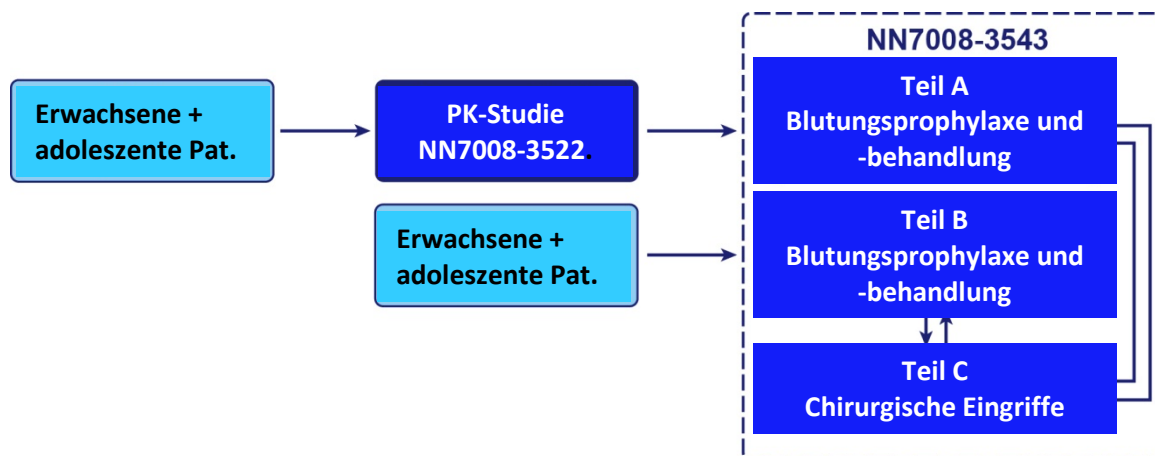
Multizentrische, offene, nicht-kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab zwölf Jahre mit Hämophilie A.

Die Studie (Abbildung 4-F) umfasst gemäß den Richtlinien der EMA zwei Substudien, zum einen für Patienten aus der vorherigen PK-Studie, für die erneut nach 3 – 6 Monaten ein pharmakokinetisches Profil bestimmt wurde (Teil A), zum anderen für Patienten, die sich im Rahmen der Studie einem operativen Eingriff unterzogen (Teil C) mit folgender Fragestellung: Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen während operativer Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie A.

Entsprechend ergeben sich drei Studien-Teile:

- Teil A: Patienten, die an der vorangegangenen PK-Studie teilgenommen haben
- Teil B: Patienten, die nicht an der vorangegangenen PK-Studie teilgenommen haben
- Teil C: Patienten aus Teil A oder Teil B, die sich einem kleineren oder größeren operativen Eingriff unterziehen mussten, der die tägliche Gabe von Faktor VIII über mindestens sieben Tage erforderlich machte.

Abbildung 4-F: Design der Studie GUARDIAN 1



Diese Studie wird auch als NN7008-3543 (Studienregisternummer NCT00840086) bezeichnet.

Die geplante Zahl der zu rekrutierenden und mit Turoctocog alfa (NovoEight®) behandelten Patienten betrug 140, davon 127 Patienten mit mindestens 50 Expositionstagen.

Studienziele und Endpunkte

Primärer Endpunkt

Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren ($\geq 0,6$ BE)

Ursprünglich war primärer Endpunkt der Studie die Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®). Aus Gründen der internationalen Akzeptanz der Studie wurde nach Rücksprache mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) die Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitor als primärer Endpunkt festgelegt.

Sekundäre Studienziele und dazugehörige Endpunkte:

- Klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A

- Als Endpunkte wurden erfasst: die annualisierte Anzahl von Blutungen, der Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) für die Prophylaxe von Blutungen pro Monat (I.E. / kg Körpergewicht), der Gesamtverbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) pro Monat (I.E. / kg Körpergewicht)
- Klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) bei der Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A
 - Als Endpunkte wurden erfasst: die Zeit bis zum Sistieren einer Blutung nach der ersten Dosis von Turoctocog alfa (NovoEight®), der Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) pro Blutungsepisode, die Anzahl der Infusionen pro Blutungsepisode und die Beurteilung des hämostatischen Effekts anhand von vier Ausprägungen:
 - Exzellent: Abrupte Schmerzlinderung und / oder eindeutige Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von ca. acht Stunden nach einer einzelnen Infusion
 - Gut: Deutliche Schmerzlinderung und / oder Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von ca. acht Stunden nach einer Infusion, jedoch möglicherweise mit der Notwendigkeit zu mehr als einer Infusion bis zur kompletten Aufhebung der Symptome
 - Moderat: Vermuteter bzw. geringer nützlicher Effekt innerhalb von ca. acht Stunden nach der ersten Infusion; üblicherweise mehr als eine Infusion notwendig
 - Kein Effekt: Keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Symptome
- Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von leichten bis mittelschweren und schweren Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A
 - Als sekundäre Endpunkte wurden erfasst: Vitalfunktionen, unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Veränderungen der Lebensqualität (PROs (patient reported outcomes)) im Vergleich von Screening (Teil A) oder Baseline (Teil B) zu Studienende
 - Es kamen die folgenden Skalen zum Einsatz: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire (HAEMO-QOL), Quality of Life in Adults with Haemophilia Questionnaire (HAEM-A-QOL), Haemophilia-specific Treatment Satisfaction Questionnaire (HEMO-SAT) und European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D), wobei sowohl altersspezifische Erhebungen als auch Erhebungen bei Eltern zur Lebensqualität ihrer erkrankten Kinder erfolgten.

- Pharmakokinetik von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) (Teil A):
 - Pharmakokinetisches Profils von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) zum Vergleich mit den Ergebnissen aus der Pharmakokinetikstudie NN7008-3522 anhand der folgenden Parameter: Faktor VIII-Konzentration 30 min nach Infusion der Prüfsubstanz geteilt durch die Dosis („Incremental Recovery“), terminale Halbwertszeit, AUC (area under the curve, Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) und Clearance (nur Patienten mit auswertbaren pharmakokinetischen Profilen in beiden Studien, NN7008-3522 und NN7008-3543, wurden für den Vergleich berücksichtigt)
- Für die Subgruppe von Patienten mit chirurgischem Eingriff (Teil C) wurde während und nach der Operation in gleicher Weise die Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) ermittelt, wie für Teil B beschrieben: Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren:
 - Hämostatischer Effekt anhand einer Vier-Punkte-Skala:
 - Während der Operation: Exzellent (Blutverlust geringer als erwartet), gut (Blutverlust wie erwartet), moderat (mehr Blutverlust als erwartet), kein Effekt (nicht kontrollierbare Blutung)
 - Nach der Operation: Exzellent (besser als erwartet bei dieser Art von Patienten und Operation), gut (wie erwartet bei dieser Art von Patienten und Operation), moderat (weniger als optimal bei dieser Art von Operation, ohne Wechsel des Behandlungsschemas), kein Effekt (Blutung wegen inadäquaten therapeutischen Ansprechens einer adäquaten Dosierung, Wechsel des Behandlungsschemas notwendig)
 - Tatsächlicher Turoctocog alfa (NovoEight[®])-Verbrauch zwischen Tag 1 und Tag 7 sowie in der Zeit von Tag 8 bis zur Wiederaufnahme der prophylaktischen Behandlung
 - Vergleich des tatsächlichen Blutverlustes zum erwarteten Blutverlust
 - Änderung der Hämoglobinkonzentration während und nach der Operation im Vergleich zum Ausgangswert
 - Volumen notwendiger Bluttransfusionen

Ein-und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten männlichen Geschlechts aufgenommen, die unter einer schweren Hämophilie A (Faktor VIII ≤ 1 %) litten und bei denen kein Faktor VIII-Inhibitor nachweisbar war. Die Patienten mussten für mindestens 150 Expositionstage (Tage, an denen

ein Faktor VIII-Präparat zur Prophylaxe oder Behandlung von Blutungen verabreicht wurde) vorbehandelt sein. Weitere wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien waren:

Einschlusskriterien:

- Alter von 12 – 65 Jahren
- Körpergewicht zwischen zehn und 120 kg
- Bereitschaft zur Durchführung einer Blutungsprophylaxe über 75 Expositionstage
- Keine Blutung bei erster Verabreichung der Prüfsubstanz zur Bestimmung des Konzentrationsanstiegs von Faktor VIII im Plasma
- Anamnestisch kein Nachweis von Faktor VIII-Inhibitor. Der Inhibitortiter sollte hierzu zumindest in den letzten acht Jahren regelmäßig gemessen worden sein (oder seit Beginn der Behandlung mit einem Faktor VIII-Präparat, wenn dieser Zeitpunkt weniger als acht Jahre zurück lag)
- Kein nachweisbarer Faktor VIII-Inhibitor ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten = BE) zum Zeitpunkt des Screenings
- HIV-seronegativ oder, falls HIV-seropositiv, Viruslast $< 400\,000$ Kopien / ml und $CD4^+$ -Lymphozyten-Anzahl ≥ 200 cells / μ l
- Zusätzlich für Teil C: Große oder kleine operative Eingriffe, bei denen Turoctocog alfa (NovoEight[®]) für mindestens sieben postoperative Tage benötigt wird

Ausschlusskriterien:

- Behandlung mit immunmodulierender Therapie oder einem Toleranz-induzierenden Behandlungsschema mit Faktor VIII
- Für Teil B: Behandlung mit einem Faktor VIII-Präparat bei einer leichten oder mittelschweren Blutung innerhalb von drei Tagen oder einer schweren Blutung innerhalb von einer Woche vor der ersten Dosis der Prüfsubstanz
- Behandlung mit Antikoagulantien eine Woche vor Beginn der Behandlung mit der Prüfsubstanz
- Nur Teil A: Behandlung mit Thrombozyten hemmenden Substanzen (einschließlich NSAIDs) eine Woche vor Beginn der Behandlung mit der Prüfsubstanz
- Behandlung mit anderen Faktor VIII-Präparaten oder Faktor VIII enthaltenden Produkten 48 Stunden vor Beginn der Gabe der Prüfsubstanz für die Messung der

Recovery (hier gab es eine Ausnahme für die ersten drei Patienten beim Teil A der Studie)

- Arterielle thrombotische Ereignisse in der Anamnese (Myokardinfarkt und intrakranielle Thrombosen)
- Operative Eingriffe im letzten Monat (mit Ausnahme von Katheter-Untersuchungen, Stent-Einlage, Anlegen eines Ports oder Zahnextraktion)
- Bestimmte Auffälligkeiten bei den Laborparametern (Thrombozytenzahl, ALT, Kreatinin im Serum)

Beim Nachweis eines Faktor VIII-Inhibitors unter der Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) mussten die betreffenden Patienten die Behandlung mit der Prüfsubstanz beenden.

Dosierungen

Teil A und B

Patienten, die in Teil A oder B der Studie eingeschlossen wurden, erhielten zur Prophylaxe von Blutungen eine vom Prüfarzt individuell angepasste Dosis. Initial wurde die Prophylaxe mit 20 I.E. / kg alle 2 Tage oder 3x wöchentlich begonnen mit dem Ziel, einen Talspiegel von mindestens 0,01 I.E. / ml zu erreichen. Die Dosis war individuell um 5 I.E. / kg anzuheben, wenn der Talspiegel unter 0,01 I.E. / ml lag. Wenn trotz eines Talspiegels von $\geq 0,01$ I.E. / ml eine Durchbruchblutung auftrat, musste die Dosis solange angehoben werden, bis es zu keiner Durchbruchblutung mehr kam. Somit war trotz der im Studienprotokoll dargestellten Dosisbereiche (20 - 40 I.E. / kg jeden 2. Tag oder 20 - 50 I.E. / kg 3x wöchentlich) keine feststehende Dosisobergrenze vorgegeben. Die Behandlungsdauer lag bei mindestens 75 prophylaktischen Expositionstagen (Tage ohne Vorliegen einer Blutung, an denen Turoctocog alfa (NovoEight®) verabreicht wurde). Die intravenöse Applikation für die Prophylaxe erfolgte in der Regel durch den Patienten selbst.

Im Fall einer akuten Blutung war eine Dosis von Turoctocog alfa (NovoEight®) vorgegeben, die zehn Minuten nach Infusion zu einer Faktor VIII-Plasmakonzentration von mindestens 0,50 I.E. / ml führen sollte. Für die Behandlung akuter schwerer Blutungen konnten höhere Dosierungen bis zu 200 I.E. / kg/Tag für bis zu 14 Tage verabreicht werden. Wenn erforderlich, konnte wiederholt dosiert werden. Patienten mit schweren Blutungen mussten im Krankenhaus behandelt werden. Die Entscheidung über die Einzeldosis und die Tagesdosis lag beim Prüfarzt. Wenn in dieser Situation die Behandlung mit einem anderen Faktor VIII-Präparat begonnen wurde, musste der Patient die Studienteilnahme beenden.

Teil A: Pharmakokinetik-Untersuchung zum Vergleich mit Werten aus der Studie NN7008-3522

Vor der pharmakokinetischen Untersuchung sollten die Patienten für mindestens vier Tage keine Studienmedikation erhalten haben. Turoctocog alfa (NovoEight®) wurde am Morgen (vorzugsweise vor 11 Uhr) als Einzelbolus von 50 I.E./kg intravenös über eine Injektionspumpe gegeben.

Teil C

Bei operativen Eingriffen wurde eine Initialdosis von Turoctocog alfa (NovoEight®) direkt vor Operation entsprechend den Standards der jeweiligen Klinik verabreicht; danach war bis zu Tag 7 nach der Operation die Dosis so zu wählen, dass eine minimale Plasmakonzentration (am Ende des Dosisintervalls) von 0,50 I.E./ml erreicht wurde. Ab Tag 8 wurde solange nach etablierten lokalen Standards behandelt, bis die prophylaktische Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) fortgeführt werden konnte.

Statistik

Für den primären Endpunkt, die Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren, wurde das 97,5 % einseitige obere Konfidenzintervall berechnet, wobei eine ausreichende Sicherheit angenommen wurde, wenn dieser Wert unterhalb 6,8 % lag.

Die Blutungsraten wurden aus der Anzahl der tatsächlich aufgetretenen Blutungen mit einem Poisson-Modell, das Überdispersion annimmt, geschätzt.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden mittels eines ANOVA-Modells ausgewertet und deskriptiv zu den Ergebnissen der PK-Studie verglichen, wobei nur Patienten berücksichtigt wurden, für die in beiden Studien ein PK-Profil ermittelt wurde.

Alle anderen Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet. Die Auswertungen für Wirksamkeit und Sicherheit erfolgten für alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.

GUARDIAN 3

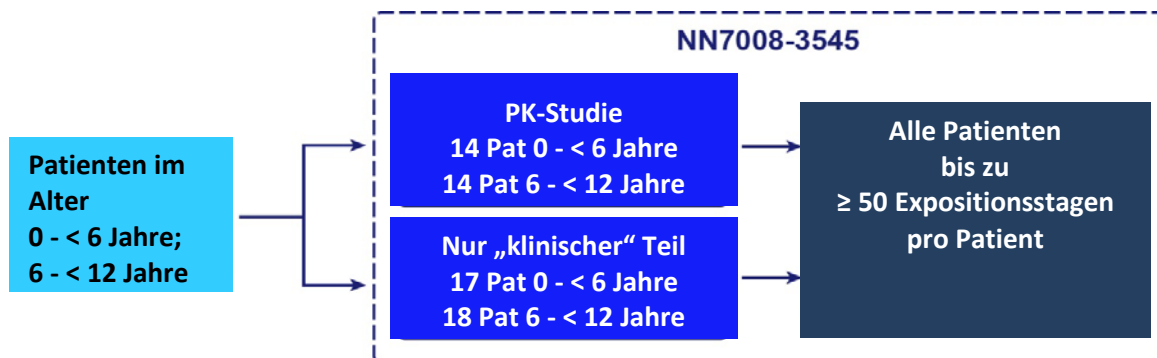
Multizentrische, offene, nicht-kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) bei vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A.

In diese Studie war eine pharmakokinetische Substudie integriert.

Die Studie wird auch als NN7008-3545 (Studienregisternummer NCT01138501) bezeichnet.

Die geplante Zahl der zu rekrutierenden und mit Turoctocog alfa (NovoEight®) behandelten Patienten betrug 60. Es wurden 65 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 63 Turoctocog alfa (NovoEight®) erhielten (Abbildung 4-G). Die Behandlungsdauer betrug mindestens 50 Expositionstage.

Abbildung 4-G: Design der Studie GUARDIAN 3



Studienziele und Endpunkte

Primärer Endpunkt

Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren ($\geq 0,6$ BE)

Sekundäre Studienziele und dazugehörige Endpunkte

- Klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A
 - Als Endpunkte zur Prophylaxe von Blutungen wurden erfasst: Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) (Gesamtverbrauch pro Patient und Monat sowie annualisiert; tatsächlicher Verbrauch für die Prophylaxe pro Monat), durchschnittliche Anzahl von Blutungen.
 - Als Endpunkte zur Behandlung von Blutungen wurden erfasst: die Beurteilung des hämostatischen Effekts (vier Ausprägungen: exzellent, gut, moderat, kein Effekt; Definitionen wie bei GUARDIAN 1), der Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) pro Blutungsepisode, die Anzahl der Turoctocog alfa (NovoEight®)-Infusionen pro Blutungsepisode
- Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A
 - Als Endpunkte wurden erfasst: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Veränderungen der Lebensqualität (PROs = patient reported outcomes) im Vergleich von Screening zu Studienende

- Es kamen die folgenden Skalen zum Einsatz: HAEMO-QOL und HEMO-SAT, wobei sowohl altersspezifische Erhebungen als auch Erhebungen bei Eltern zur Lebensqualität ihrer erkrankten Kinder erfolgten.
- Pharmakokinetik von Turoctocog alfa (NovoEight®)
 - Als Endpunkte zur Pharmakokinetik von Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden erfasst: Faktor VIII-Konzentration 30 Minuten nach Infusion der Prüfsubstanz geteilt durch die Dosis („Incremental Recovery“), terminale Halbwertszeit, AUC (area under the curve, Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) und Clearance

Ein- und Ausschlusskriterien:

In die Studie wurden pädiatrische Patienten männlichen Geschlechts im Alter von < 12 Jahre aufgenommen, die unter einer schweren Hämophilie (Faktor VIII ≤ 1 %) litten und bei denen kein Faktor VIII-Inhibitor nachweisbar war. Die Patienten mussten für mindestens 50 Expositionstage (Tage, an denen ein Faktor VIII-Präparat verabreicht wurde) vorbehandelt sein. Weitere wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien waren:

Einschlusskriterien:

- Körpergewicht ≥ 11 kg
- Kein Faktor VIII-Inhibitor ($\geq 0,6$ BE) beim Screening
- Dokumentierter negativer Faktor VIII-Inhibitor-Test oder dokumentierter Faktor VIII-Anstieg („Recovery-Test“) im Normalbereich innerhalb der ersten 50 Expositionstage
- HIV-seronegativ oder, falls HIV-seropositiv, Viruslast $< 400\,000$ Kopien / ml und $CD4^+$ -Lymphozyten-Anzahl > 200 cells / μ l

Ausschlusskriterien

- Bestehende oder geplante Behandlung mit immunmodulierender Therapie oder Chemotherapie
- Geplanter operativer Eingriff während der Studie (mit Ausnahme von Anlegen eines Ports, Zahnextraktion oder kleinen, unkomplizierten Notfalleingriffen)
- Bestimmte Auffälligkeiten bei den Laborparametern (Thrombozytenzahl, ALT, Kreatinin im Serum)

Beim Nachweis von Faktor VIII-Inhibitoren unter der Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) oder bei Initiierung einer Therapie mit anderen Faktor VIII-Präparaten oder

Faktor VIII enthaltenden Produkten mussten Patienten die Behandlung mit der Prüfsubstanz beenden.

Dosierungen

Die Patienten erhielten zur Prophylaxe von Blutungen entweder 25 - 50 I.E. / kg jeden 2. Tag oder 25 - 60 I.E. / kg 3x wöchentlich Turoctocog alfa (NovoEight®). Bei Patienten, die zuvor nur eine Bedarfstherapie erhalten hatten, wurde 25 I.E. / kg als initiale Prophylaxedosis empfohlen. Bei Patienten, die zuvor bereits eine Prophylaxe erhalten hatten, sollte der Prüfarzt die initiale Turoctocog alfa (NovoEight®)-Dosis basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten festlegen. Bei allen Patienten konnte die initiale Dosis auch anhand der Faktor VIII-Recovery oder des Faktor VIII-Talspiegels kalkuliert werden. Als Behandlungsdauer waren mindestens 50 Expositionstage (Tage, an denen Turoctocog alfa (NovoEight®) verabreicht wurde) vorgesehen. Dabei konnte der Prüfarzt bei Bedarf eine Anpassung der Dosis entsprechend des direkt vor der nächsten Dosis gemessenen Faktor VIII-Talspiegels vornehmen.

Im Fall einer akuten Blutung sollten die Patienten so schnell wie möglich behandelt werden. Im Fall leichter oder mittelschwerer Blutungen konnte die Behandlung zu Hause durchgeführt werden; im Fall schwerer Blutungen sollten die Patienten immer in der Klinik vorgestellt werden, die Behandlung aber möglichst bereits vorher (zu Hause) beginnen. Zur Behandlung von Blutungen war eine Dosis von Turoctocog alfa (NovoEight®) vorgegeben, die nach Infusion zu einer Plasmakonzentration von mindestens 0,50 I.E. / ml führen sollte. Höhere Dosierungen von bis zu 150 I.E. / kg / Tag konnten vom Prüfarzt je nach Blutungslokalisation, Schwere der Blutung und der klinischer Situation bestimmt werden. Diese Maximaldosis war auch für kleine operative Eingriffen bzw. Port-Implantationen vorgesehen, wobei der Prüfarzt erneut die Dosis selbst festlegen konnte.

Patienten, die am PK-Teil der Studie teilnahmen, erhielten jeweils eine Dosis ihres vorher zur Behandlung eingesetzten Faktor VIII-Präparates (konnte entfallen, wenn eine Ermittlung der Halbwertszeit innerhalb des letzten Jahres vorgenommen worden war) und beim darauf folgenden Studienbesuch eine Dosis von Turoctocog alfa (NovoEight®); beide Präparate wurden mit 50 I.E. / kg \pm 5 I.E. / kg als intravenöse Bolusinjektion (2 ml / min) dosiert.

Statistik

Für den primären Endpunkt, die Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren, wurde das 97,5 % einseitige obere Konfidenzintervall berechnet, wobei eine ausreichende Sicherheit angenommen wurde, wenn dieser Wert unterhalb 10,7 % lag.

Die Blutungsraten wurden aus der Anzahl der tatsächlich aufgetretenen Blutungen mit einem Poisson-Modell, das Überdispersion annimmt, geschätzt.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden für alle Patienten und für die beiden Altersgruppen (0 - < 6 Jahre und 6 - < 12 Jahre) mittels eines ANOVA-Modells ausgewertet

und eine vergleichende Darstellung der Ergebnisse zu dem während der Vorbehandlung verwendeten Faktor VIII-Präparat und zu Turoctocog alfa (NovoEight®) vorgenommen.

Alle anderen Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

EXTENSIONS-Studie

Die EXTENSIONS-Studie untersucht die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität $\leq 1\%$) ohne Inhibitoren. Sie wurde als multizentrische, offene, nicht-kontrollierte Studie für Patienten, die die Studien GUARDIAN 1 (NN7008-3543) oder GUARDIAN 3 (NN7008-3545), eine japanische Pharmakokinetik-Studie (NN7008-3600) oder eine Pharmakokinetikstudie zum Vergleich zweier Chargen (NN7008-3893) beendet hatten, durchgeführt. In einer Substudie bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterzogen, wurde zusätzlich die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight®) während operativer Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie A untersucht; in dieser Substudie konnte während eines operativen Eingriffe Turoctocog alfa (NovoEight®) entweder als Bolus oder als kontinuierliche Infusion gegeben werden.

Diese noch laufende Langzeit-Studie wird auch als NN7008-3568 (Studienregisternummer NCT00984126) bezeichnet.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse bezieht sich auf die 2. Zwischenanalyse der Studie, in die Daten bis zum 1. September 2012 eingingen.

Studienziele und Endpunkte

Primäre Endpunkte

Inzidenz des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren ($\geq 0,6$ BE).

In der Substudie für Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, war der primäre Endpunkt die Wirksamkeit, ermittelt über die Beurteilung des hämostatischen Effekts (vier Ausprägungen exzellent, gut, moderat, kein Effekt (Definitionen wie in der chirurgischen Substudie zur GUARDIAN 1-Studie)).

Sekundäre Studienziele und dazugehörige Endpunkte

- Klinische Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A
 - Als Endpunkte während der Prophylaxe von Blutungen wurden erfasst: annualisierte Blutungsrate in Relation zum prophylaktischen Behandlungszeitraum

- Als Endpunkte bei der Behandlung von Blutungen wurden erfasst: die Beurteilung des hämostatischen Effekts (vier Ausprägungen: exzellent, gut, moderat, kein Effekt), Definitionen wie bei GUARDIAN 1)
- In der Substudie für Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, waren sekundäre Endpunkte:
 - Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) (I.E. / kg) von Tag 1 - 7 und in der postoperativen Periode ab Tag 8 bis zur Weiterführung des Behandlungsschemas vor der Operation, Vergleich von tatsächlichem und erwartetem Blutverlust, Hämoglobinkonzentration vor, während und nach dem Eingriff und das Volumen notwendiger Bluttransfusionen
- Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen
 - Als Endpunkte wurden erfasst: Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein- und Ausschlusskriterien, Studienabbruchkriterien

In die Studie wurden Patienten männlichen Geschlechts der Studien GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 sowie Patienten aus einer japanischen Studie und der PK-Studie zum Vergleich zweier Chargen aufgenommen, die ihre Teilnahme an diesen Studien abgeschlossen hatten. Zur Berücksichtigung in der Substudie zu operativen Eingriffen mussten Patienten mindestens für 150 Expositionstage mit einem Faktor VIII-Präparat einschließlich Turoctocog alfa (NovoEight®) vorbehandelt sein und einen kleinen oder großen operativen Eingriff benötigen.

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich indirekt aus der Vorgabe, dass nur Patienten für eine Studienteilnahme in Betracht kamen, die zuvor in die o.g. Studien eingeschlossen worden waren.

Folgende Kriterien (Auswahl) führten zu einer Beendigung der Studienteilnahme, um die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit unter längerer Anwendung nicht zu beeinflussen: Nachweis von Faktor VIII-Inhibitoren ($\geq 0,6$ BE), chronisches Nierenversagen, ausgeprägte Leberfunktionseinschränkung, Einsatz anderer Gerinnungsfaktor-Präparate und anderer Faktor VIII enthaltenden Produkte (außer gefrorenes Frischplasma (FFP) und Kryopräzipitate in der Substudie zu operativen Eingriffen), Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien (Ausnahme: erlaubt in der chirurgischen Substudie).

Dosierungen

Die Patienten konnten zur Prophylaxe von Blutungen mit der einmal etablierten Turoctocog alfa (NovoEight®)-Dosis aus der jeweils vorangehenden Studie fortfahren. Dosishöhe und -häufigkeit wurden vom Prüfarzt festgelegt. Als Prophylaxe-Dosis waren entweder 20 - 50 I.E. / kg jeden 2. Tag oder 20 - 60 I.E. / kg 3x wöchentlich vorgesehen. Eventuelle Dosisanpassungen bei einzelnen Patienten basierten auf dem Talspiegel und einer Bewertung der klinischen Wirksamkeit der Faktor VIII-Therapie beim jeweiligen Patienten.

Im Fall einer akuten Blutung wurde ein Dosisbereich von Turoctocog alfa (NovoEight®) zwischen 20 - 50 I.E. / kg empfohlen. Gleichwohl konnte die Dosis in Abhängigkeit von Schwere und Lokalisation der Blutung auf bis zu 200 I.E. / kg / Tag angehoben werden. Ziel war eine Plasmakonzentration von mindestens 0,50 I.E. / ml nach der Turoctocog alfa (NovoEight®)-Injektion, wobei die initiale Dosis mit der folgenden Formel bestimmt wurde:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor VIII-Anstieg (I.E. / dl oder % vom Normalwert) x 0,5 (I.E. / kg pro I.E. / dl).

Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterzogen, konnten während der Operation entweder mit einer Bolusgabe oder mit einer kontinuierlichen Infusion Turoctocog alfa (NovoEight®) behandelt werden, wobei letztere Applikationsform nur für große elektive Eingriffe und bei entsprechender Erfahrung des Zentrums mit der kontinuierlichen Infusion vorgesehen war. Am Operationstag musste der Talspiegel bzw. der kontinuierliche Spiegel über 0,50 I.E. / ml liegen. Für die Tage 2 bis 7 wurde dieser Spiegel lediglich empfohlen. Ab Tag 8 konnte nach lokalen Richtlinien dosiert werden. Es konnten Turoctocog alfa (NovoEight®)-Dosierungen bis zu 200 I.E. / kg / Tag unter Berücksichtigung lokaler Richtlinien eingesetzt werden.

Statistik

Alle Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Phase III Studien

GUARDIAN I (NN7008-3543)

Es wurden 150 Patienten zwischen April 2009 und September 2011 in 48 Prüfbüros in 15 Ländern rekrutiert (Teil A und B). Davon hatten 22 Patienten vorher an der PK-Studie NN7008-3522 teilgenommen (Teil A), neun Patienten unterzogen sich im Rahmen der Studie einem operativen Eingriff (Teil C). 142 der 150 Patienten erhielten Turoctocog alfa (NovoEight®) über die vorgesehenen ≥ 75 Expositionstage. Bei den Screening-Untersuchungen fanden sich bei 55 % der Patienten klinisch relevante Befunde des Stütz- und Bewegungsapparates, bei 39 % der Patienten lagen positive Hepatitis-C-Virus-Tests und bei 8 % ein positiver HIV-Test vor (Tabelle 4-E).

Tabelle 4-E: Demografische und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie GUARDIAN 1 (NN7008-3543)

Studienteil	Teil A	Teil C	Teil A und B (alle Patienten)
Patientenzahl	22	9	150
Alter (Jahre)			
– Mittelwert \pm SD	24 \pm 7,88	25 \pm 6,53	28 \pm 11,79
– Median	22	25	25
– Minimum ; Maximum	13 ; 54	14 ; 36	12 ; 60
Körpergewicht (kg)			
– Mittelwert \pm SD	71,84 \pm 12,44	70,86 \pm 22,82	73,23 \pm 18,40
– Median	72,95	68,00	72,45
– Minimum ; Maximum	50,00 ; 100,00	32,70 ; 114,30	32,70 ; 120,00
Ethnie, N (%)			
– Weiß	21 (95,5%)	9 (100,0%)	121 (80,7%)
– Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)
– Asiatisch	1 (4,5%)	0 (0,0%)	20 (13,3%)
– Andere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,0%)
Ethnizität, N (%)			
– Hispanisch oder Lateinamerikanisch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	25 (16,7%)
– Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	22 (100,0%)	9 (100,0%)	125 (83,3%)
Adoleszente (12–<18 Jahre)			
Patientenzahl	2	1	24
Alter (Jahre)			
– Mittelwert \pm SD	15 \pm 2,83	14	14 \pm 1,64
– Median	15	14	14
– Minimum ; Maximum	13 ; 17		12 ; 17
Körpergewicht (kg)			
– Mittelwert \pm SD	61,00 \pm 7,07	32,70	52,62 \pm 12,67
– Median	61,00	32,70	52,50
– Minimum ; Maximum	56,00 ; 66,00		32,70 ; 95,00
Erwachsene \geq18 Jahre			
Patientenzahl	20	8	126
Alter (Jahre)			
– Mittelwert \pm SD	25 \pm 7,66	26 \pm 5,49	30 \pm 11,13

Studienteil	Teil A	Teil C	Teil A und B (alle Patienten)
– Median	23	25	27
– Minimum ; Maximum	19 ; 54	18 ; 36	18 ; 60
Körpergewicht (kg)			
– Mittelwert \pm SD	72,93 \pm 12,45	75,63 \pm 19,00	77,16 \pm 16,63
– Median	73,50	72,85	76,00
– Minimum ; Maximum	50,00 ; 100,00	50,30 ; 114,30	39,20 ; 120,00

Wirksamkeit

Während der Studie kam es zu 499 Blutungsereignissen (spontan oder durch ein Trauma bedingt), von denen die Mehrzahl (66,5 %) spontan auftrat. 90 % der Blutungen wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft. Die annualisierte Blutungsrate lag bei 6,50 Blutungen / Patient / Jahr mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 5,30 - 7,97 Blutungen / Patient / Jahr. Die geschätzte Rate spontaner Blutungen lag bei 4,32 mit 3,15 Blutungen / Patient / Jahr für adoleszente und 4,55 für erwachsene Patienten; die Rate traumatischer Blutung betrug 2,07 Blutungen / Patient / Jahr für adoleszente und 1,53 für erwachsene Patienten. Dabei unterschieden sich die Blutungsraten erheblich zwischen einzelnen Ländern und waren niedriger für Patienten mit guter Behandlungs-Compliance vs. Patienten mit geringerer Compliance. Die mittlere Blutungsrate bei den zehn in Deutschland behandelten Patienten (nur Erwachsene ab 18 Jahren) betrug 3,18 (95 % KI 1,33-7,58).

Der Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungen lag bei durchschnittlich 338 I.E. / kg / Patient / Monat (im Bereich von 222 bis 747 I.E. / kg / Patient / Monat). Der Verbrauch von Patienten mit guter Compliance war höher als bei Patienten mit geringerer Compliance.

Die Rate erfolgreicher Behandlungen von Blutungen (Blutungen, bei denen der hämostatische Effekt mit exzellent oder gut bewertet wurde) betrug 84,5 % (unter Ausschluss von Blutungen, für die hierzu keine Daten vorlagen); wurden die Blutungen, zu denen keine Daten vorlagen, in einem konservativeren Ansatz bei der Auswertung mit berücksichtigt, ergab sich die Rate erfolgreicher Behandlungen mit 80,8 %. 89,4 % der Blutungen wurden mit der Gabe von 1 - 2 Infusionen von Turoctocog alfa (NovoEight®) erfolgreich gestillt.

In Teil C der Studie war die Blutstillung bei allen neun Patienten erfolgreich (acht größere chirurgische Eingriffe und ein kleiner chirurgischer Eingriff).

Die Auswertungen zur Lebensqualität ergaben keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

Sicherheit

Bei keinem der Patienten konnte ein Faktor VIII-Inhibitor (primärer Endpunkt) nachgewiesen werden; das einseitige obere 97,5 % KI für die Inzidenz ergibt einen Wert von 2,46 %, deutlich unter dem vorgegebenen Wert für eine ausreichende Sicherheit der Behandlung von 6,8 %.

Insgesamt wurden 225 unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 100 Patienten (67 %) beobachtet, von denen die häufigsten Kopfschmerzen (15 Patienten), Nasopharyngitis (12 Patienten), Fehler bei der Dosierung (16 Patienten) oder Handhabungsfehler (zwei Patienten) bei der Verabreichung der Prüfsubstanz waren. Von 222 UEs, die während der prophylaktischen Anwendung der Prüfsubstanz berichtet wurden, wurden 17 Ereignisse vom Prüfarzt als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Gabe der Prüfsubstanz im Zusammenhang stehend bewertet; diese Ereignisse waren alle von geringem oder moderatem Schweregrad. Ein Fall von Erschöpfungssymptomatik (Fatigue) führte zum Studienabbruch durch den Patienten. Es wurden neun schwerwiegende UE (SUE) bei sieben Patienten (4,7 %) berichtet; dies waren Fälle von Hypertonie, Sinustachykardie und Schlaflosigkeit (diese drei SUE traten beim gleichen Patienten auf), eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, ein Anstieg der Leberenzymwerte, ein Verkehrsunfall, ein Sturz und zwei Fälle von Melaena.

Bei den neun Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, traten drei UEs mit geringem oder moderatem Schweregrad auf, deren Zusammenhang zur Prüfmedikation vom Prüfarzt als unwahrscheinlich bewertet wurde.

Es gab keine thromboembolischen Ereignisse und keine Fälle von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Turoctocog alfa (NovoEight®).

Im Bereich der Laborparameter und Vitalparameter zeigten sich keine klinisch als relevant beurteilten Veränderungen.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil, das 3 - 6 Monate nach der ersten Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight®) erhoben wurde, war mit dem Profil nach der ersten Dosis im Rahmen der vorangegangenen PK-Studie ermittelten Profil vergleichbar. Für den Vergleich wurden 15 Patienten ausgewertet.

GUARDIAN 3 (NN7008-3545)

Es wurden 65 Patienten in GUARDIAN 3 (NN7008-3545) zwischen Juni 2010 und November 2011 in 26 Prüfzentren in elf Ländern rekrutiert. 19 % der Patienten wurden in den USA in die Studie aufgenommen, 14 % in Brasilien, 13 % in Russland und 11 % in der Türkei, die Rekrutierung der verbleibenden Patienten verteilte sich auf weitere sieben Länder.

30 Patienten wurden für den in die Studie integrierten Pharmakokinetik-Teil rekrutiert und weitere 35 Patienten für den sogenannten „klinischen Teil“ (ohne vorherige Teilnahme am PK-Teil). 63 Patienten erhielten mindestens eine Dosis von Turoctocog alfa (NovoEight®), 59 Patienten erhielten Turoctocog alfa (NovoEight®) mindestens an 50 Expositionstagen (Abbildung 4-G). Die Verteilung zwischen den Altersgruppen war mit 31 Kindern in der Gruppe zwischen null und sechs Jahren und 32 Kindern in der Gruppe zwischen sechs und < 12 Jahren ausgewogen. Das mediane Alter betrug sechs Jahre, das mediane Körpergewicht 21,0 kg (Tabelle 4-F).

Tabelle 4-F: Demographische und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie GUARDIAN 3 (NN7008-3545)

Altersgruppe	0– <6 Jahre	6– <12 Jahre	Alle Patienten (0– <12 Jahre)
Patientenzahl	31	32	63
Alter (Jahre)			
– Mittelwert ±SD	3,65 ± 1,40	8,44 ± 1,85	6,08 ± 2,91
– Median	4,00	9,00	6,00
– Minimum ; Maximum	1,00 ; 5,00	6,00 ; 11,00	1,00 ; 11,00
Körpergewicht (kg)			
– Mittelwert ±SD	17,55 ± 3,17	31,46 ± 9,67	24,61 ± 10,04
– Median	18,00	29,10	21,00
– Minimum ; Maximum	11,70 ; 23,50	17,50 ; 56,00	11,70 ; 56,00
Ethnie, N (%)			
– Weiß	27 (87,1%)	26 (81,3%)	53 (84,1%)
– Asiatisch	2 (6,5%)	4 (12,5%)	6 (9,5%)
– Andere	2 (6,5%)	2 (6,3%)	4 (6,3%)
Ethnizität, N (%)			
– Hispanisch oder Lateinamerikanisch	11 (35,5%)	5 (15,6%)	16 (25,4%)
– Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	20 (64,5%)	27 (84,4%)	47 (74,6%)

Wirksamkeit

Während der Studie kam es zu 126 Blutungsereignissen, von denen die Mehrzahl (67 %) infolge eines Traumas auftrat. 91 % der Blutungen wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft, 6 % als schwer (Einstufung fehlte bei 3 % der Blutungen). 22 Patienten (35 %) hatten kein Blutungsereignis.

Die annualisierte Blutungsrate lag bei 5,33 Blutungen / Patient / Jahr mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 3,90 - 7,28. Die geschätzte Rate spontaner Blutungen war niedrig mit 1,69 Blutungen / Patient / Jahr, wobei sich für kleine Kinder (0 - < 6 Jahre) eine deutlich niedrigere Rate von 0,80 verglichen mit den älteren Kindern (6 - < 12 Jahre) mit 2,49 Blutungen / Patient / Jahr ergab. Die Rate traumatischer Blutungen wurde mit 3,55 Blutungen / Patient / Jahr geschätzt mit einem 95 %-KI von 2,51 - 5,03; bei kleinen Kindern lag die geschätzte Rate traumatischer Blutungen bei 3,93 Blutungen / Patient / Jahr im Vergleich zu 3,21 Blutungen / Patient / Jahr bei älteren Kindern. Dabei unterschieden sich die Blutungsraten erheblich zwischen einzelnen Ländern.

Der Verbrauch von Turoctocog alfa (NovoEight®) für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungen lag bei durchschnittlich 487 I.E. / kg / Patient / Monat (Bereich 286 - 765 I.E. / kg / Patient / Monat), wobei sich zwischen den Subgruppen nach Alter keine wesentlichen Unterschiede fanden. Durchschnittlich 462 I.E. / kg / Patient / Monat Turoctocog alfa (NovoEight®) wurde für die Prophylaxe von Blutungen benötigt.

Die Rate erfolgreicher Behandlungen von Blutungen (Blutungen, bei denen der hämostatische Effekt mit exzellent oder gut bewertet wurde) betrug 94,3 % (unter Ausschluss von Blutungen, für die hierzu keine Daten vorlagen); wurden die Blutungen, zu denen keine Daten vorlagen, in einem konservativeren Ansatz der Auswertung mit berücksichtigt, ergab sich die Rate erfolgreicher Behandlungen mit 92,1 %. 95,3 % der Blutungen wurden mit Gabe von 1 - 2 Infusionen von Turoctocog alfa (NovoEight®) erfolgreich gestillt.

Die Auswertung der altersspezifischen Lebensqualitäts-Fragebögen HAEMO-QOL für Eltern betroffener Kinder ergab eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert von 10,42 Punkten für Kinder im Alter von 4 - 7 Jahren und von 14,30 Punkten für die Altersgruppe 8 - 12 Jahre. Für die übrigen Auswertungen zur Lebensqualität ergaben sich keine wesentlichen Änderungen.

Sicherheit

Bei keinem der Patienten wurden Faktor VIII-Inhibitoren (primärer Endpunkt) festgestellt; das einseitige obere 97,5 % KI für die Inzidenz von Inhibitoren ergibt einen Wert von 6,06 %, deutlich unter dem vorgegebenen Wert für eine ausreichende Sicherheit der Behandlung von 10,7 %.

Insgesamt wurden 86 unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 32 Patienten (51 %) beobachtet, von denen die häufigsten Nasopharyngitis (fünf Patienten), Infektion der oberen Atemwege (fünf Patienten) sowie Fehler bei der Dosierung (vier Patienten) bzw. Paravasat am Injektionsort (ein Patient) waren. Zwei Ereignisse (Dosierungsfehler und Prellung) von geringem bzw. moderatem Schweregrad bei einem Patienten wurden vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Gabe der Prüfsubstanz im Zusammenhang stehend bewertet. Es wurden drei schwerwiegende UE (SUE) bei drei Patienten (4,8 %) berichtet; dies waren Fälle von Weichteilverletzung, viraler Gastroenteritis und einer mit einem Port-Katheter im

Zusammenhang stehenden Infektion. Der Zusammenhang zur Prüfmedikation wurde bei alle drei SUE vom Prüfarzt als unwahrscheinlich bewertet.

Es gab keine thromboembolischen Ereignisse und keine Fälle von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Turoctocog alfa (NovoEight®).

Im Bereich der Laborparameter und Vitalparameter zeigten sich keine klinisch als relevant beurteilten Veränderungen.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Turoctocog alfa (NovoEight®) war vergleichbar zu den Profilen der Faktor VIII-Präparate, mit denen die Patienten vor der Studie behandelt worden waren. Die pharmakokinetischen Parameter waren für kleine Kinder (0-< 6 Jahre) versus ältere Kinder (6-< 12 Jahre) ebenfalls vergleichbar.

EXTENSIONS-Studie (NN7008-3568)

Für die 188 Patienten der EXTENSIONS-Studie (NN7008-3568) wurden pro Patient im Durchschnitt 207 Dosen von Turoctocog alfa (NovoEight®) (Bereich 1 - 492 Dosen) dokumentiert, wobei durchschnittlich 200,5 Dosen / Patient für die Blutungsprophylaxe und 6,5 Dosen / Patient für die Blutungstherapie eingesetzt wurden. Die in dieser Studie ebenfalls mögliche Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) im Falle einer Blutung („on demand therapy“) wurde von keinem Patienten gewählt. Auch die Möglichkeit der kontinuierlichen Infusion von Turoctocog alfa (NovoEight®) während chirurgischer Eingriffe wurde nicht genutzt (Tabelle 4-G).

Tabelle 4-G: Demographische und Baseline-Charakteristika der Patienten der EXTENSIONS-Studie (NN7008-3568)

Altersgruppe	0- <6 Jahre	6- <12 Jahre	12-<18 Jahre	≥18 Jahre	Alle Patienten
Patientenzahl	27	28	23	110	188
Alter (Jahre) bei erster Gabe von Turoctocog alfa (NovoEight®)					
– Mittelwert ±SD	4,0 ± 1,3	8,5 ± 1,8	14,3 ± 1,6	30,1 ± 11,1	21,2 ± 13,9
– Median	4	9	14	27	20
– Minimum ; Maximum	1 ; 6	6 ; 11	12 ; 17	18 ; 60	1 ; 60
Körpergewicht (kg)					
– Mittelwert ±SD	18,9 ± 2,9	33,2 ± 10,2	55,4 ± 11,4	77,6 ± 16,4	59,8 ± 26,9
– Median	19,0	30,6	56,0	76,5	63,5
– Minimum ; Maximum	13,5 ; 24,1	19,0 ; 56,1	36,3 ; 88,0	46,9 ; 120,0	13,5 ; 120,0
Ethnie, N (%)					

Altersgruppe	0– <6 Jahre	6– <12 Jahre	12–<18 Jahre	≥18 Jahre	Alle Patienten
– Weiß	24 (88,9)	22 (78,6)	16 (69,6)	94 (85,5)	156 (83,0)
– Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0	1 (4,3)	0	1 (0,5)
– Asiatisch	2 (7,4)	4 (14,3)	2 (8,7)	14 (12,7)	22 (11,7)
– Andere	1 (3,7)	2 (7,1)	4 (17,4)	2 (1,8)	9 (4,8)
Ethnizität, N (%)					
– Hispanisch oder Lateinamerikanisch	9 (33,3)	2 (7,1)	10 (43,5)	12 (10,9)	33 (17,6)
– Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	18 (66,7)	26 (92,9)	13 (56,5)	98 (89,1)	155 (82,4)

Wirksamkeit

Bis zum 1. September 2012 kam es zu 752 Blutungsereignissen, aus denen sich eine geschätzte annualisierte Blutungsrate von 3,13 Blutungen / Patient / Jahr ergibt (95 % Konfidenzintervall: 2,61 - 3,76), die als niedrig beurteilt wird. Die Blutungsraten für die Altersgruppen lagen zwischen 2,30 Blutungen/Patient/Jahr für kleine Kinder und 3,38 Blutungen / Patient / Jahr für Erwachsene.

Die Rate erfolgreicher Behandlungen von Blutungen (Blutungen, bei denen der hämostatische Effekt mit exzellent oder gut bewertet wurde) betrug 88,3 % mit ähnlichen Raten für alle Altersgruppen. 90,2 % der Blutungen kamen nach 1 - 2 Infusionen von Turoctocog alfa (NovoEight®) zum Stillstand. Während der fünf chirurgischen Eingriffe betrug die Erfolgsrate 100 %.

Sicherheit

Bei keinem der Patienten konnten Faktor VIII-Inhibitoren (primärer Endpunkt) nachgewiesen werden.

Es wurden 459 unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 137 Patienten (73 %) beobachtet; dies entspricht einer Rate von 1,9 UE pro Patient / Behandlungsjahr. Die am häufigsten berichteten UEs waren Kopfschmerzen (0,12 Ereignisse / Patient / Behandlungsjahr, Nasopharyngitis (0,11 Ereignisse / Patient / Behandlungsjahr), Infektion der oberen Atemwege

(0,10 Ereignisse / Patient / Behandlungsjahr) und Gelenkschmerzen (0,07 Ereignisse / Patient / Behandlungsjahr). Von diesen UEs wurden 7 (4 Patienten) mit geringem oder moderatem Schweregrad vom Prüfarzt als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Gabe der Prüfsubstanz im Zusammenhang stehend bewertet. Drei UEs (Gelenkschmerzen, Erbrechen von Blut, Erbrechen) traten während chirurgischer Eingriffe auf.

Es wurden 13 SUEs (einschließlich eines Todesfalls durch eine rechts-frontale subdurale Blutung nach einem Trauma im Zusammenhang mit einem Überfall) für 11 Patienten berichtet. Der Zusammenhang zur Prüfsubstanz wurde für alle SUE vom Prüfarzt als unwahrscheinlich bewertet.

Für einen Patienten wurde wegen eines UE nach der ersten Dosis in dieser Studie die Studienteilnahme beendet (Grund für den Studienabbruch als „anderer“ angegeben).

Es gab keine thromboembolischen Ereignisse und keine Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Turoctocog alfa (NovoEight®).

Bei den Laborparametern und Vitalparametern zeigten sich keine klinisch als relevant beurteilten Veränderungen.

Zusammenfassung

Das gemäß europäischer Richtlinie durchgeführte Studienprogramm, das deutlich mehr Patienten als gefordert einschließt, belegt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) in der Prophylaxe und der Behandlung von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A.