Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simoctocog alfa (Nuwiq®)

Octapharma GmbH

Modul 4 A

Hämophilie A

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.10.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 6
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.1.1 Fragestellung ... 20
4.1.2 Datenquellen ... 20
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien ... 21
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen ... 22
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen ... 23
4.1.5.1 Bioäquivalenz/Pharmakokinetik ... 24
4.1.5.2 Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit ... 24
4.1.5.3 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa ... 29
4.1.5.3.1 Hohe Pathogensicherheit, die sich aus dem Herstellungsprozess ableitet ... 30
4.1.5.3.2 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum niedrigen immunogenen Potential von Simoctocog alfa ... 30
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ... 31
4.2 Methodik ... 32
4.2.1 Fragestellung ... 32
4.2.2 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 34
4.2.2.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 34
4.2.2.3 Suche in Studienregistern ... 35
4.2.2.4 Selektion relevanter Studien ... 36
4.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3.1 Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer ... 37
4.2.3.1.1 Patientenpopulation ... 38
4.2.3.1.2 Intervention ... 38
4.2.3.1.3 Vergleichstherapie (Comparator) ... 38
4.2.3.1.4 Endpunkte (Outcomes) ... 38
4.2.3.1.5 Studientyp ... 40
4.2.3.1.6 Studiendauer ... 41
4.2.3.2 Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien ... 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 45

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 47
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 47
4.2.5.2.2.1 Mortalität ... 47
4.2.5.2.2.2 Morbidität ... 48
4.2.5.2.2.3 Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung von inhibitorischen Antikörpern) ... 55
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.0 Besonderheiten bei der Durchführung von Studien im Anwendungsgebiet A ... 62
4.3.0.1 Studienprogramm des pU und Anforderungen der Behörde (EMA) ... 63
4.3.0.2 Besondere Herausforderungen in der Nutzenbewertung von Faktor-VIII-Präparaten ... 66
4.3.0.3 Erwartete Unterschiede zwischen einem neuen und einem etablierten Faktor-VIII-Präparat ... 68
4.3.0.3.1 Wirksamkeit ... 68
4.3.0.3.2 Sicherheit ... 68
4.3.0.3.2.1 Inhibitorische Antikörper ... 68
4.3.0.3.2.2 Übertragung von Pathogenen ... 71
4.3.0.3.3 Erwartete Unterschiede – Fazit ... 73
4.3.0.4 Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer Studie ... 73
4.3.0.4.1 Patientenzahl ... 74
4.3.0.4.2 Bereitschaft der Zentren an der Studie teilzunehmen ... 74
4.3.0.4.3 Einschluss der Patienten in konkurrierende Studien ... 74
4.3.0.4.4 Dauer und Größe der Studien (Finanzierbarkeit) ... 74
4.3.0.5 Fazit ... 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 84
4.3.1.2.1.1 Dosierungsempfehlungen in den Studien ... 89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 96
4.3.1.3.1 Pharmakokinetik – RCT ... 98
4.3.1.3.1.1 Verabreichte Dosis ... 103
4.3.1.3.1.2 Fläche unter der Kurve (AUC) ... 104
4.3.1.3.1.3 Andere pharmakokinetische Parameter ... 108

4.3.1.3.1.4 Zusammenfassung 117
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 118
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 118
4.3.2 Weitere Unterlagen 122
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 122
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 122
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 123
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 123
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 123
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 126
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 126
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 126
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 127
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 127
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 127
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 129
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 129
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 130
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 130
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 132
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 135
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 139
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 139
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 148
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 149
4.3.2.3.3.1 Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen 153
4.3.2.3.3.2 IVR (Pharmakokinetik) – weitere Untersuchungen 165
4.3.2.3.3.3 Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen 171
4.3.2.3.3.4 Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 176
4.3.2.3.3.5 Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen .. 185
4.3.2.3.3.6 Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen – weitere Untersuchungen 196
4.3.2.3.3.7 Mortalität – weitere Untersuchungen 202
4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 203
4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 216
4.3.2.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen zu Simoctocog alfa 216
4.3.2.3.4.1 Pharmakokinetik 216
4.3.2.3.4.2 Blutungsereignisse (Behandlung, Verbrauch, Prophylaxe) 219
4.3.2.3.4.3 Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen 222
4.3.2.3.4.4 Sicherheit und Verträglichkeit 223

4.3.2.3.5 Weitere Untersuchungen – Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PTPs) 224
4.3.2.3.5.1 Weitere Untersuchungen – Vergleich der Wirksamkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 227
4.3.2.3.5.2 Weitere Untersuchungen – Vergleich der Sicherheit und der Verträglichkeit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 238
4.3.2.3.5.3 Bildung inhibitorischer Antikörper 249
4.3.2.3.6 Zusammenfassung des Vergleichs von Simoctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 254
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 257
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 257
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 257
4.4.1.1 Studiendesign der eingeschlossenen Studien 258
4.4.1.1.1 GENA-01 und GENA-09 (Teil 1 der Studien) 258
4.4.1.1.2 GENA-01 (Teil2), GENA-03, GENA-08, GENA-09 (Teil2), GENA-04 259
4.4.1.1.3 Über die Studienergebnisse hinausgehende Überlegungen zum Zusatznutzen 260
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 260
4.4.2.1 Aussagen, die sich aus Ergebnissen klinischer Studien ableiten lassen 261
4.4.2.2 Hohe Pathogensicherheit, die sich aus dem Herstellungsprozess ableitet 267
4.4.2.3 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum niedrigen immunogenen Potential von Simoctocog alfa 267
4.4.2.4 Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen 268
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 270
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 270
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 270
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 271
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 271
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 272
4.5.4.1 Pharmakokinetik 274
4.5.4.1.1 „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ 276
4.5.4.1.2 “Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products” 277
4.5.4.1.3 “Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products” 278
4.5.4.1.4 Wesentliche Aussagen der Leitlinien 278
4.5.4.1.5 Den Aussagen der Leitlinien zugrunde liegende Evidenz 278
4.5.4.1.5.1 Zusammenhang zwischen Faktor-VIII-Plasmaspiegel und Blutungsereignissen und Wirksamkeit der Prophylaxe 280
4.5.4.1.5.2 Wissenschaftliche Grundlagen für die Dosierungen zur Bedarfsbehandlung 282
4.5.4.1.6 Validierung der Assays zur Bestimmung der FVIII:C 283

4.5.4.2 Inhibitorische Antiköper 284
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 286
4.7 Referenzliste 286
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 296
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 304
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 311
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 312
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 314
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 367

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien ... 21
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien ... 22
Tabelle 4-3: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population ... 24
Tabelle 4-4: Zusatznutzen auf Endpunktebene ... 25
Tabelle 4-5: Für die Bewertung von Simoctocog alfa relevante Endpunkte ([7, 8]) ... 38
Tabelle 4-6: Einschlusskriterien ... 42
Tabelle 4-7: Ausschlusskriterien ... 43
Tabelle 4-8: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa ... 49
Tabelle 4-9: Bewertung der Behandlung von akuten Gelenk- und Muskelblutungen nach [12] ... 49
Tabelle 4-10: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa (intraoperative Bewertung) ... 52
Tabelle 4-11: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa (postoperative Bewertung) ... 52
Tabelle 4-12: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen [12] ... 53
Tabelle 4-13: Nach Verfahrensordnung des G-BA geforderte Evidenz ... 63
Tabelle 4-14: Studienprogramm der EMA (vor der Zulassung) – Entsprechung durch den pU ... 67
Tabelle 4-15: Power-Berechnung verschiedener Szenarien (PTPs) ... 69
Tabelle 4-16: Power-Berechnung für verschiedene Szenarien (PUPs) ... 70
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT[a] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT[a] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT[d] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT[c] mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-25: Definition verschiedener Patientenpopulationen 96
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Pharmakokinetik 99
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-29: Tatsächliche verabreichte Dosen 103
Tabelle 4-30: Ergebnisse für AUC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; PK-PP-Population; beide Assays 104
Tabelle 4-31: Ergebnisse für andere pharmakokinetische Parameter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHR Assay); PK-PP-Population 108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Andere pharmakokinetische Parameter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OS Assay); PK-PP-Population 111
Tabelle 4-33: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), CHR Assay; PK-PP-Population 113
Tabelle 4-34: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), OS Assay; PK-PP-Population, N=22 114
Tabelle 4-35: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), Ergebnisse der Metaanalysen, CHR Assay; PK-PP-Population 117
Tabelle 4-36: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population 119
Tabelle 4-37: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), CHR Assay; PK-PP-Population 119
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 123
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 124
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 124
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 125
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 125
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 127
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 128
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 128

Tabelle 4-46: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 131
Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden 132
Tabelle 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern 136
Tabelle 4-49: Studienpool 138
Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 149
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-55: Definition verschiedener Patientenpopulationen 151
Tabelle 4-56: Patienten, die die Studien vorzeitig beendet haben 152
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen 153
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu PK-Parametern, CHR-Assay, 6 Monate– weitere Untersuchungen 155
Tabelle 4-59: Vergleich der PK-Parameter nach 6 Monaten mit den entsprechenden Parametern zu Beginn der Studie 157
Tabelle 4-60: GENA-03 (CHR Assay), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population N=26 157
Tabelle 4-61: GENA-03 (CHR), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population, Altersgruppe 2– 5 Jahre N = 13[a] 158
Tabelle 4-62: GENA-03 (CHR), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population, Altersgruppe 6– 12 Jahre N = 13[a] 159
Tabelle 4-63: Im Vergleich zum vorher verwendeten Präparat niedrigere oder höhere Werte, die im Rahmen der Pharmakokinetik-Analyse aufgefallen sind 161
Tabelle 4-64: Ratios der PK-Parameter zum Zeitpunkt 6 Monate im Verhältnis zum Studienbeginn; CHR-Assay – weitere Untersuchungen 162
Tabelle 4-65: Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate 163
Tabelle 4-66: Pharmakokinetik bei Kindern (2– 5 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=13) 164
Tabelle 4-67: Pharmakokinetik bei Kindern (6-12 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=12)) 164
Tabelle 4-68: Operationalisierung von IVR (Pharmakokinetik) – weitere Untersuchungen 165
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu IVR über die Zeit, CHR-Assay– weitere Untersuchungen 166

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu IVR, CHR-Assay, GENA-03, ITT-Population 168
Tabelle 4-71: Änderungen in den individuellen Simoctocog-alfa-Wiederfindungsraten von Visite 1 zu Monat 3 und Monat 6 (ITT Population, N=32) 169
Tabelle 4-72: IVR-Werte (in %/IU/kg) für Simoctocog alfa über die Zeit (CHR-Assay, IVR-Population, N=18) 169
Tabelle 4-73: IVR (Pharmakokinetik) aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate 170
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 171
Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 171
Tabelle 4-76: Lokalisation der Blutungen – weitere Untersuchungen 172
Tabelle 4-77: Anteil traumatischer BEs der insgesamt auftretender BEs 175
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 176
Tabelle 4-79: Bewertung der Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 177
Tabelle 4-80: Verbrauch bei der Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-81: Bewertung der Behandlung von Blutungsereignissen in GENA-03, aufgeteilt nach Altersgruppen 182
Tabelle 4-82: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung) 184
Tabelle 4-83: Mittlerer Verbrauch pro BE 184
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 185
Tabelle 4-85: Monatliche Rate an Blutungsereignissen während prophylaktischer Behandlung 187
Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Prophylaxe von Blutungsereignissen 188
Tabelle 4-87: Verbrauch bei der Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen 189
Tabelle 4-88: Häufigkeit von BEs während der Studie (PROPH-Population, N = 32) 191
Tabelle 4-89: Anzahl BEs pro Patient 192
Tabelle 4-90: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Prophylaxe) 193
Tabelle 4-91: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Kinder 193
Tabelle 4-92: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Erwachsene und Jugendliche 194
Tabelle 4-93: Jährliche Rate an Blutungsereignissen (ABR), Zusatzanalyse 194
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Prophylaxe von Blutungsereignissen bei chirurgischen Eingriffen – weitere Untersuchungen 196
Tabelle 4-95: Chirurgische Interventionen 197
Tabelle 4-96: Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen 201

Tabelle 4-97: Bewertung der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen 201
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen 202
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Mortalität 203
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 203
Tabelle 4-101: Ausmaß der Exposition der Patienten mit der Studienmedikation 207
Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-103: Möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende unerwünschte Ereignisse 211
Tabelle 4-104: Möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende unerwünschte Ereignisse 211
Tabelle 4-105: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 212
Tabelle 4-106: Bildung nicht inhibitorischer Antikörper gegen FVIII 214
Tabelle 4-107: Bildung nicht-inhibitorischer Antikörper 214
Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten) 215
Tabelle 4-109: Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate 217
Tabelle 4-110: Pharmakokinetik bei Kindern (2–5 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=13) 218
Tabelle 4-111: Pharmakokinetik bei Kindern (6-12 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=12)) 218
Tabelle 4-112: IVR (Pharmakokinetik) aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate 219
Tabelle 4-113: Anteil traumatischer BEs der insgesamt auftretender BEs 219
Tabelle 4-114: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung) 220
Tabelle 4-115: Mittlerer Verbrauch pro BE 220
Tabelle 4-116: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate und Beurteilung) 221
Tabelle 4-117: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Kinder 221
Tabelle 4-118: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Erwachsene und Jugendliche 222
Tabelle 4-119: Mittlerer Verbrauch bei prophylaktischer Behandlung 222
Tabelle 4-120: Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen 222
Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten) 223
Tabelle 4-122: Ergebnisse zu Bildung inhibitorischer Antikörper 224
Tabelle 4-123: Datengrundlagen 225
Tabelle 4-124: Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen 228
Tabelle 4-125: Verbrauch pro BE und Wirksamkeit der Prophylaxe 229
Tabelle 4-126: Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen 230

Tabelle 4-127: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung[a]) 232
Tabelle 4-128: Monatliche Rate an Blutungsereignissen in der Studie 069901 (Wirksamkeit der Prophylaxe) 233
Tabelle 4-129: Verbrauch pro BE 233
Tabelle 4-130: Monatliche Rate an Blutungsereignissen in der Studie 060201 234
Tabelle 4-131: Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen 234
Tabelle 4-132: Pharmakokinetik (PTPs) 236
Tabelle 4-133: Wirksamkeit von Simoctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PTPs) 237
Tabelle 4-134: Sicherheitsdaten zu Kogenate® – Übersicht 238
Tabelle 4-135:Sicherheitsdaten zu Kogenate® – Bildung von Antikörpern (Quelle: EPAR [104]) 240
Tabelle 4-136:Sicherheitsdaten zu Advate®-Übersicht 241
Tabelle 4-137:Sicherheitsdaten zu Advate® – Bildung von Antikörpern bei PTPs 244
Tabelle 4-138: Nebenwirkungen insgesamt und „häufige“ Nebenwirkungen (ausgenommen inhibitorische Antikörper) entsprechend der Fachinformationen von Octocog alfa 246
Tabelle 4-139: Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs 249
Tabelle 4-140: Bildung inhibitorischer Antikörper bei der Behandlung mit Kogenate® 250
Tabelle 4-141: Angaben in der Fachinformation zu Advate® zu inhibitorischen Antikörpern 252
Tabelle 4-142: Angaben in der Fachinformation zu Recombinate AF® zu inhibitorischen Antikörpern 252
Tabelle 4-143: Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Simoctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 255
Tabelle 4-144: Zusatznutzen auf Endpunktebene 262
Tabelle 4-145: Studienprogramm des pU –Nachweis des Zusatznutzens 268
Tabelle 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 270
Tabelle 4-147: Validität der Pharmakokinetik als Surrogat für die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten 275
Tabelle 4-148: Schweregrade der Hämophilie A (nach [18]) 279
Tabelle 4-149: Studien zur Korrelation der Pharmakokinetik mit klinischen Endpunkten und Aussagen zu Dosierungen/Schwellenwerten in den Leitlinien (Prophylaxe) 280
Tabelle 4-150: Aussagen zu Dosierungen bei Bedarfsbehandlung 282
Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien 286
Tabelle 4-152: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 312
Tabelle 4-153: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 313

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 315
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-01 317
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-03 329
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-08 339
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-09 348
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-04 358
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-01, Teil 1 368
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-01, Teil 2 372
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-03 383
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-08 394
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-09, Teil 1 404
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-09, Teil 2 408
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-04 418

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01 24

Abbildung 2: Von der Zulassungsbehörde (EMA) gefordertes Studienprogramm für neue Faktor-VIII-Präparate [7] (PTP=previously treated patient; PUP=previously untreated patient; PK=Pharmakokinetik; ED=Expositionstag) 65

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT und Studien, die vom Design Studien entsprechen, wie sie von der Zulassungsbehörde gefordert sind) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Abbildung 5: Meta-Analyse für Ratio AUCnorm aus RCT, CHR-Assay; Simoctocog alfa versus Kogenate® (Octocog alfa) 107

Abbildung 6: Meta-Analyse für Ratio C_{max}norm aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 115

Abbildung 7: Meta-Analyse für Ratio IVR aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 115

Abbildung 8: Meta-Analyse für Ratio $T_{1/2}$ aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 116

Abbildung 9: Meta-Analyse für Ratio MRT aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 116

Abbildung 10: Meta-Analyse für Ratio CL aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 116

Abbildung 11: Meta-Analyse für Ratio V_{SS} aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate® 117

Abbildung 12: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- und OS-Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01 121

Abbildung 13: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- und OS-Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-09 122

Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT und Studien, die vom Design Studien entsprechen, wie sie von der Zulassungsbehörde gefordert sind) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Abbildung 16: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01 261

Abbildung 17: Patientenfluss der Studie GENA-01 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen) 327

Abbildung 18: Patientenfluss der Studie GENA-01 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT) 328

Abbildung 19: Patientenfluss der Studie GENA-03 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen) 337
Abbildung 20: Patientenfluss der Studie GENA-03 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT) 338
Abbildung 21: Patientenfluss der Studie GENA-08 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen) 346
Abbildung 22: Patientenfluss der Studie GENA-08 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT) 347
Abbildung 23: Patientenfluss der Studie GENA-09 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen) 356
Abbildung 24: Patientenfluss der Studie GENA-09 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT) 357
Abbildung 25: Patientenfluss der Studie GENA-04 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen) 365
Abbildung 26: Patientenfluss der Studie GENA-04 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT) 366

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Jährliche Rate an Blutungsereignissen (annual bleeding rate)
ADR	Nebenwirkung (adverse drug reaction)
AE	Adverse event, unerwünschtes Ereignis
α-Gal	Gal-α1-3Galβ1-4GlcNAc-R
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AST	Aspartat-Amiontransferase
AUC	Area under the concentration curve, Fläche unter der Kurve
AUCnorm	Fläche unter der Kurve normiert auf die verabreichte Dosis
BÄK	Bundesärztekammer
BAV	Bovines Adenovirus
BE	Bleeding Episode (= Blutungsereignis, Blutungsepisode)
BE oder BU	Bethesda-Einheit oder Bethesda-Unit (Einheit zur Bestimmung des Ausmaßes der Inhibitorbildung); zur Unterscheidung der Blutungsepisode bei Verwendung mit Fußnote gekennzeichnet
BHK-Zellen	Zelllinie aus den Nieren eintägiger Goldhamster (Baby Hamster Kidney)
BLEED	Eine definierte Studienpopulation definiert als die Blutungsereignisse, die mit Simoctocog alfa behandelt wurden
BRSV	Bovines Respiratorisches Syncytialvirus
BVDV	Bovines Virusdiarrhoe-Virus
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
CD4+	CD = Cluster of differentiation, T-Zell-Typ
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHO-Zellen	Zelllinie aus Ovarien des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CHR (assay)	Chromogenic assay (chromogener Test)
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMV	Cytomegalievirus

CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E	Einheit
ED	Exposure day (=Expositionstag)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII
FVIII:C	Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität
h	Stunde
H_0	Nullhypothese
H_1	Alternativhypothese
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEK	Abkürzung für eine humane Nierenzelllinie („Human embryonic kidney“)
HEV	Hepatitis-E-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HPV	Humane Papillomviren
HPyV	Humane Polyomaviren
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
Human-cl rhFVIII	Synonym für Simoctocog alfa (in einer humanen Zelllinie produzierter rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor VIII)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

IDMC	Independent Data Monitoring Committee
I.E. (oder IE)	Internationale Einheit (s. IU)
ISCRN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
ITT	Intention to treat
IU	International unit oder Internationale Einheit
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IVR	In vivo recovery (Wiederfindungsrate)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
ml	Milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRT	Mean residence time (=mittlere Verweildauer)
N	Anzahl der Patienten (number of patients)
NAT	Nukleinsäureamplifikationstechnik
Neu5Gc	N-Glycolylneuraminsäure
OS (assay)	One stage assay, Einstufentest
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PK	Pharmakokinetik
pNA	para-Nitroanilin
PP	Per-protocol
PPV	Porcines Parvovirus
PROPH	Definierte Studienpopulation: die Patienten, die eine Prophylaxe erhalten haben
$p_{success}$	Anteil der erfolgreichen Behandlungen (als gut oder ausgezeichnet bewertet)
PT	Preferred Term
PTM	Posttranslationale Modifikation
PTP	Previously treated patient (vorbehandelte Patienten)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer gem. § 4 (18) AMG
PUP	Previously untreated patient (nicht vorbehandelte Patienten)

RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
S/D-Verfahren	Solvent-Detergent-Verfahren
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
T_{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TFG	Transfusionsgesetz
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
V_d	Volume of distribution, Verteilungsvolumen
V_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady-State
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Mit der Zulassung von Nuwiq® (Simoctocog alfa) ist der medizinische Nutzen des Arzneimittels bereits nachgewiesen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Qualität). Die Darstellung des medizinischen Nutzens ist nach § 35a SGB V Teil des Bewertungsverfahrens und Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens.

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V umfasst „insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung“. Vor diesem Hintergrund lautet die konkrete Fragestellung, die im Rahmen dieses Dossiers untersucht werden soll:

Welchen Zusatznutzen hat Simoctocog alfa (Nuwiq®) im Vergleich zu seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®/Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) bei der Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A?

Die Frage wird auf Basis der best verfügbaren Evidenz anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

4.1.2 Datenquellen

Relevante Datenquellen für die Beantwortung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Simoctocog alfa sind maßgeblich Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Der Studienpool der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf Basis der Ergebnisse einer bibliographischen Literaturrecherche, sowie einer Recherche in Studienregistern, auf seine Vollständigkeit geprüft und ggf. ergänzt.

Die Bewertung der klinischen Studien erfolgt nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa werden ergänzend Informationen der arzneimittelrechtlichen Zulassung und die behördlich genehmigten Produktinformationen, sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden herangezogen.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	**Patientenpopulation**	• Patienten mit Hämophilie A
E2	**Intervention**	• Simoctocog alfa
E3	**Vergleichstherapie**	• Es wird bei der Studienselektion keine Einschränkung auf eine definierten Komparator vorgenommen, um zu gewährleisten, dass keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden
E4	**Endpunkte**	• Eingeschlossen werden Studien, in denen mindestens einer der folgenden relevanten Endpunkte abgebildet ist: o Mortalität o Morbidität ▪ Pharmakokinetik ▪ Behandlung von Blutungsereignissen ▪ Prophylaxe von Blutungsereignissen ▪ Schmerzen ▪ Körperliche Funktionsfähigkeit und Belastbarkeit ▪ Hospitalisierung o Lebensqualität o Unerwünschte Ereignisse ▪ Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ▪ Unverträglichkeitsreaktionen und andere Nebenwirkungen ▪ Bildung inhibitorischer Antikörper
E5	**Studien- und Publikationstypen**	• Vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien, aber auch andere, nicht randomisierte kontrollierte Studien, die von Zulassungsbehörden geforderte Studien sind • Volltextpublikationen[a], Studienbericht oder im Studienregister[a] publizierte Ergebnisse vorliegend • Ergebnisse liegen in deutscher oder englischer Sprache vor
E6	**Studiendauer**	• Keine Einschränkung auf eine bestimmte Studiendauer

[a]Volltextpublikationen oder in Studienregistern publizierte Ergebnisse der Studien finden nur dann Berücksichtigung, wenn für die entsprechende Studie kein Studienbericht vorliegt. Bei Vorliegen eines

Studienberichtes ist dies die Primärquelle, die nur im Rahmen einer Qualitätssicherung mit den Angaben in den anderen Quellen abgeglichen wird.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien		
A1	**Patientenpopulation**	• Patienten mit anderen Erkrankungen (inklusive anderer Gerinnungsstörungen und erworbener Hämophilie)
A2	**Intervention**	• Andere Interventionen als Simoctocog alfa
A3	**Vergleichstherapie**	• Es wird bei der Studienselektion keine Einschränkung auf eine definierten Komparator vorgenommen, um zu gewährleisten, dass keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden
A4	**Endpunkte**	• Ausgeschlossen werden Studien, in denen keiner der unter „Einschlusskriterien“ genannten relevanten Endpunkte abgebildet ist
A5	**Studien- und Publikationstypen**	• Einzelfallberichte, retrospektive Studien, Querschnittsstudien • Keine Studienpublikation, sondern anderes Thema (z. B. biochemische Charakterisierung des Wirkstoffes) • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Poster • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	**Studiendauer**	• Es wird keine Einschränkung auf eine bestimmte Studiendauer vorgenommen

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

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa ist nicht quantifizierbar und lässt sich mit randomisierten klinischen Studien nicht zeigen. Gründe dafür sind Besonderheiten des Anwendungsgebietes und die Art des Zusatznutzens.

Um dieser speziellen Situation Rechnung zu tragen, wird folgende Methodik angewandt:

a) Alle Faktor-VIII-Präparate sind vorab in vitro getestet. Die Präparate werden gegen den WHO-Standard auf die spezifizierte Menge internationaler Einheiten (I.E.) eingestellt. Die Dosierung der Präparate orientiert sich an natürlichen FVIII:C-Plasmaspiegeln. Faktor-VIII-Präparate werden verwendet, um mangelnden oder fehlenden körpereigenen Faktor VIII zu ersetzen (substituieren). Diese besondere

Situation rechtfertigt den Nachweis der Bioäquivalenz verschiedener Faktor-VIII-Präparate auf Basis der pharmakokinetischen Profile.

b) Zu Pharmakokinetik-Endpunkten liegen Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor. Sind Ergebnisse aus mehreren Studien vorhanden, die für die Zusammenfassung in einer Metaanalyse geeignet sind, so werden die Ergebnisse in Metaanalysen mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird) zusammengefasst und bewertet.

c) Für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit werden Daten aus Zulassungsstudien herangezogen. Für die Zulassung eines Arzneimittels sind der zuständigen Zulassungsbehörde Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Arzneimittels nachzuweisen. Dementsprechend sind im Umkehrschluss Daten zur klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit den der Zulassung zugrunde liegenden Studienergebnissen zu entnehmen.

d) Auf Grundlage der unter b) und c) gezeigten Daten wird die vergleichbare Wirksamkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa bewertet. Dies erfolgt indem den Ergebnissen für das zu bewertende Arzneimittel Studienergebnisse, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Zulassungsbehörden veröffentlicht worden sind, gegenübergestellt werden.

e) Nach dem Nachweis der therapeutischen Äquivalenz erfolgt eine wissenschaftliche Diskussion des Herstellungsprozesses von Simoctocog alfa, der Produktion in einer humanen Zelllinie und die resultierenden positiven Implikationen für eine sichere Versorgung der Hämophilie-A-Patienten.

Die Studien, die als Evidenz herangezogen werden, werden im Rahmen einer systematischen Suche (bibliographische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifiziert. Um der besonderen Situation Rechnung zu tragen, werden zusätzlich zu randomisierten kontrollierten Studien auch andere Studien eingeschlossen, d. h. es wird bei der Recherche keine Einschränkung auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen. Alle eingeschlossenen Studien müssen vom Design die Anforderungen der Zulassungsbehörden für Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllen. Studien, die von den Zulassungsbehörden für den Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität gefordert werden, sind auch für die Nutzenbewertung relevant.

Die Studien werden auf Basis des CONSORT-Statements bewertet. Den Besonderheiten, die sich aus der Tatsache ergeben, dass es sich zum Teil nicht um RCT handelt, werden adäquat berücksichtigt (z. B. durch Erwägung der Verwendung eines abweichenden Bewertungsinstruments oder bei der Bewertung des Verzerrungspotentials)

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisdarstellung erfolgt analog zur beschriebenen Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens in folgenden Stufen:

- Bioäquivalenz (s. Punkt b) unter 4.1.4)
- Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Simoctocog alfa und Vergleich entsprechender Daten mit Octocog alfa (s. Punkt c) und d) unter 4.1.4)
- Weiterführende Diskussion (s. Punkt e) unter 4.1.4)

4.1.5.1 Bioäquivalenz/Pharmakokinetik

Für Simoctocog alfa konnte in zwei RCT (GENA-01 und GENA-09) gezeigt werden, dass Bioäquivalenz mit Octocog alfa (Kogenate®) besteht. Abbildung 1 zeigt beispielhaft den vergleichbaren Verlauf der Plasmakonzentrationen über die Zeit von Simoctocog alfa und Octocog alfa (Beispiel aus GENA-01, Vergleichspräparat ist Kogenate®). In Tabelle 4-3 sind als Beispiel die Ergebnisse der Einzelstudien für die AUCnorm dargestellt (primärer Endpunkt der Studien), weitere Ergebnisse sind zusammenfassend in die Tabelle 4-4 im folgenden Abschnitt 4.1.5.2 integriert.

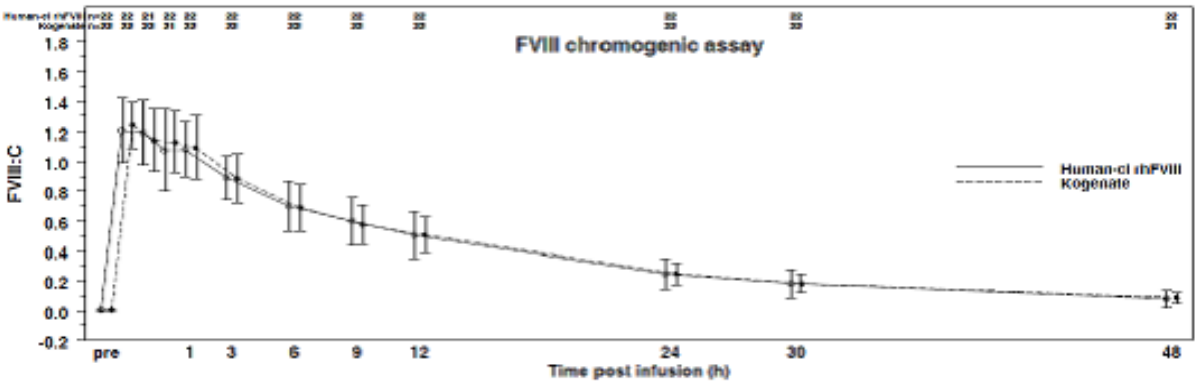


Abbildung 1: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01

Tabelle 4-3: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population

Datengrundlage	**Parameter**	**Geometrisches Mittel des Ratios [90 % KI]**	**Ergebnis der Metaanalyse [90 % KI]**
GENA-01; PK-PP-Population, N=22	AUCnorm	0,98 [0,87; 1,11]	
GENA-09; PK-PP-Population, N=22	AUCnorm	0,88 [0,82; 0,96]	
GENA-01 und GENA-09	AUCnorm		0,92 [0,85; 1,00]

4.1.5.2 Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde in 3 pivotalen (GENA-01, GENA-03, GENA-08) und 2 supportiven Studien (GENA-09, GENA-04) gezeigt. Die Ergebnisse der Studien sind in einem Bereich, wie für Faktor-VIII-Präparate erwartet (eine ausführliche Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.5). Die Ergebnisse sind zusammengefasst in der

folgenden Tabelle 4-4 dargestellt. Zusätzlich ist der Zusatznutzen, der sich auf Endpunktebene daraus ableitet, angegeben.

Tabelle 4-4: Zusatznutzen auf Endpunktebene

Endpunkt-kategorie/ Endpunkt	**Operationalisierung**	**Ergebnis/Effektschätzer/Spanne der beobachteten Mittelwerte**	**Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**	**Zusatznutzen**
Mortalität				
Mortalität	Todesfälle in den Studien	Es ist lediglich in einer Studie ein Todesfall aufgetreten. Der Grund war ein epileptischer Anfall, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation konnte nicht festgestellt werden.	Ergebnis entspricht dem Ergebnis für Simoctocog alfa. Weder das zu bewertende Arzneimittel noch die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen.
Morbidität				
Pharmakokinetik, CHR-Assay, Vergleich mit Kogenate®	Ratio AUCnorm	0,92 [0,85; 1,00][a]	Im direkten Vergleich mit Kogenate® zeigt sich ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil der Substanzen.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen.
	Ratio C_{max}norm	1,01 [0,97; 1,05] [a]		
	Ratio IVR	1,01 [0,97; 1,05] [a]		
	Ratio $T_{1/2}$	0,83 [0,76; 0,91] [a]		
	Ratio MRT	0,84 [0,79; 0,89] [a]		
	Ratio CL	1,09 [1,00; 1,18] [a]		
	Ratio Vss	0,93 [0,87; 1,00] [a]		
Pharmakokinetik, CHR-Assay (Daten aus der pivotalen Studie GENA-01[b]; 22 Patienten; Alter 12–65)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 22,6±7,8 Median (Spanne): 22,3 (8,37–38,1)	Kein zusätzlicher Vergleich nicht adjustierter Ergebnisse durchgeführt, da belastbare Daten aus RCT vorliegen.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 2,50±0,37 Median (Spanne): 2,46 (1,67–3,15)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 14,7±9,96 Median (Spanne): 12,5 (5,41–55,6)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 2,94±1,18 Median (Spanne): 2,66 (1,54–6,44)		

Pharmako-kinetik, CHR-Assay (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 13 Patienten; Alter 2–5)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 11,7±5,30 Median (Spanne): 10,5 (4,91–23,8)		
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,87±0,27 Median (Spanne): 1,82 (1,53–2,43)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 9,49±3,32 Median (Spanne): 8,16 (4,29–17,3)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 5,40±2,37 Median (Spanne): 5,11 (2,26–10,9)		
Pharmako-kinetik (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 12 Patienten; Alter 6–12)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 13,2±3,43 Median (Spanne): 12,8 (7,83–19,1)		
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,88±0,44 Median (Spanne): 1,94 (1,16–2,63)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 9,99±1,88 Median (Spanne): 9,90 (7,58–14,1)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 4,33±1,21 Median (Spanne): 4,22 (2,82–6,87)		
Wirksamkeit der Behandlung	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	61,7–100 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	0–8,1 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	
	BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten	81,3–96,8 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	

	Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat pro BE (IU/kg)	36,6–95,9	Vergleichbare Ergebnisse[c]	
Wirksamkeit der Prophylaxe	Monatliche Blutungsraten unter Prophylaxe	0,11–0,34 BE/Monat	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde.	86,4–100%	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.	
	Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde.	0–4,5 %	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.	
Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen	Bewertung der Prophylaxe als „ausgezeichnet“ oder „gut“	97,0 %[d]	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	11,1–65,6 %	Vergleichbare Ergebnisse, etwas höhere Raten (30–93,5 %)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich)
	Spezielle Sicherheitsrisiken	**Keine** schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für PTPs.	Keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für PTPs.	
	Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde)	3,7 %[d] (5/135 Patienten) 8 Ereignisse bei 135 Patienten[d] (entsprechend 0,06 Ereignisse/Patient)	Kogenate®: 17,8 % (13/73 Patienten)[f] 24 Ereignisse bei 73 Patienten[f] (entsprechend 0,33 Ereignisse/Patient) Advate®: keine konkrete Angabe zur Anzahl an Patienten mit Ereignissen[f] 93 Ereignisse bei 418 Patienten[f] (entsprechend 0,22 Ereignissen/Patient[i]) Recombinate AF®: keine konkrete Angabe[f]	
	„Häufige“ Nebenwirkungen	Keine Nebenwirkung mit der Einstufung	Bei Kogenate® traten „häufig“[h] auf[f]:	

	(ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde)	„sehr häufig“[ch] oder „häufig“[ch]	• Reaktionen an der Injektionsstelle • Überempfindlich-keitsreaktionen der Haut Bei Advate® traten „häufig“[ch] auf[f]: • Kopfschmerzen • Fieber Bei Recombinate AF® traten „häufig“[ch]auf[f]: • Schüttelfrost	
	Überempfindlich-keitsreaktionen	In den Studien mit Simoctocog alfa[d] (insgesamt 135 Patienten) sind **keine** anaphylaktischen Reaktionen aufgetreten.	Sowohl für Kogenate® als auch für Advate® und Recombinate AF® wurden (lt. Fachinformationen) schwere allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktischer Reaktionen) beobachtet.[g]	
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs	In den Studien mit Simoctocog alfa[d] (insgesamt 135 Patienten) sind **keine** inhibitorischen Antikörper aufgetreten	0–1 %[e]	
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs	Zum derzeitigen Zeitpunkt sind keine Daten für Simoctocog alfa verfügbar.	13,5–38,8 % (unter Ausschluss der ersten PUP-Studie: 31–38,8 %)	

[a]Ergebnis der Metaanalyse der Ergebnisse der Studien GENA-01 und GENA-09 und 90%-Konfidenzintervall

[b]Die Ergebnisse der Studien GENA-09 stimmen mit den Ergebnissen der Studie GENA-01 überein (Bioäquivalenz mit Kogenate®), die absoluten Werte der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch unterschiedlich. Bei GENA-09 handelt es sich um eine supportive Studie, die an einem einzigen Zentrum mit einem besonderen Patientenkollektiv (in der Vergangenheit unzureichend behandelte Patienten) durchgeführt wurde. Daher werden an dieser Stelle (Zusammenfassung) der Übersichtlichkeit halber nur die Werte aus der pivotalen Zulassungsstudie GENA-01 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse der Studie GENA-09 finden sich in Modul 4.3.1.

[c]Die angegebene Einschätzung basiert auf den von Zulassungsbehörden verfassten (z. B. EPAR) oder genehmigten (FI, Produktinformation) Dokumenten. Konkrete Daten zu Recombinate AF® sind aufgrund der Unvollständigkeit der Daten bei Wirksamkeitsendpunkten nicht berücksichtigt.

[d]Ergebnis aus den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 gemeinsam. Die geplante Interimsanalyse der laufenden Studie GENA-21 (nachdem 30 Patienten die Abschlussvisite absolviert haben, 6 Monate nach Beginn der prophylaktischen Behandlung) ist bereits ausgewertet. Bei den 30 beobachteten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Nebenwirkung oder die Bildung von Inhibitoren beobachtet.

[e]Daten aus den Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Kogenate® 0/71 Patienten (0 %), Advate® 1/108 Patienten (1 %), Recombinate AF® 0/71 Patienten (0 %)
[f]Quelle: Fachinformation
[g]Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind in den Fachinformationen zu Advate® und Recombinate AF® nicht enthalten, bei Kogenate® sind sie als „selten" klassifiziert
[h]sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich ((≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000)
[i]Angaben inklusive Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs, nach Abzug von 16 Inhibitor-Fällen ergibt sich eine Rate von 0,18 Ereignissen/Patient
MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation (Standardabweichung)

In Bezug auf die Bildung inhibitorischer Antikörper gegen Faktor VIII ist bei rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten mit einer Inzidenz von ca. 30 % zu rechnen. In den offiziellen Informationen der Zulassungsbehörden (EMA und FDA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen die Raten zwischen 13,5 % und 38,8 %. Für Simoctocog alfa liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

Die Verträglichkeit von Nuwiq® scheint entsprechend der Ergebnisse der Zulassungsstudien besser zu sein als die der Octocog-alfa-Präparate, da weniger Nebenwirkungen aufgetreten sind.

In den Studien mit Simoctocog alfa sind keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet worden (für Octocog-alfa-Präparate sind solche Ereignisse bekannt). Auch Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen für Simoctocog alfa ein niedriges Risiko von Immunogenität an [1].

4.1.5.3 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa

Die vorgeschriebene Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simoctocog alfa umfassend darzustellen. In Bezug auf die Pathogensicherheit (Vermeidung eines Ereignisses, in Endpunkten nicht adäquat abbildbar) sind die im Herstellungsprozess implementierten Sicherheitsschritte zu berücksichtigen. Simoctocog alfa ist darüber hinaus das erste rekombinante Faktor-VIII-Produkt, das in einer humanen Zelllinie produziert wurde. Daraus resultiert ein Protein, das ausschließlich humane Glykosylierungen aufweist, vollständig sulfatiert ist und als Konsequenz eine hohe Affinität zu vWF hat. Diese Eigenschaften könnten ein niedriges immunogenes Potential begründen. Daten aus klinischen Studien gibt es für diesen Vorteil zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht.

Nuwiq® wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten, menschlichen, embryonalen Nierenzellen (HEK) der Zelllinie HEK-293F hergestellt. Materialien menschlichen oder tierischen Ursprunges werden weder während der Herstellung noch dem fertigen Produkt hinzugefügt [1]. Damit enthält auch das fertige Produkt keinerlei tierische Proteine, die eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen könnten.

4.1.5.3.1 Hohe Pathogensicherheit, die sich aus dem Herstellungsprozess ableitet

Eine hohe Pathogensicherheit des Präparates wird durch mehrere voneinander unabhängige Verfahren gewährleistet:

a) Auswahl der Ausgangsmaterialien [2]

- Keine Verwendung von Spenderblut, sondern Produktion in Zellkultur
- Anzucht der Zellen in serumfreiem Medium
- Keine tierischen oder humanen Materialien im Produktionsverfahren

b) Testungen der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Bulks auf Pathogen-Kontaminationen [2]

- Umfangreiche Testung der Zellbanken, Produktionszellen und des Bulks[1] [3]

c) Pathogeninaktivierungs und -entfernungsschritte im Herstellungsprozess [2]

- Virusinaktivierung durch Solvent-Detergent-Verfahren
- Virus-/Prionenentfernung durch Nanofiltration mit 20-nm-Filter

Aufgrund der Virusübertragungen (Hepatitiden und HIV) in den 1980er- und Anfang der 1990er-Jahre lehnen noch heute viele Patienten die Verwendung plasmatischer Präparate ab. Durch die Verwendung eines rekombinanten Präparates mit zusätzlichen unabhängigen Prozessschritten zur Gewährleistung einer optimalen Pathogensicherheit wird den Patienten ein sicheres Gefühl für die dauerhafte Behandlung ihrer Erkrankung gegeben. Dadurch wird zusätzlich zu der bestmöglichen Sicherheit auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht.

4.1.5.3.2 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum niedrigen immunogenen Potential von Simoctocog alfa

Zusätzlich zu den Ergebnissen aus klinischen Studien des zu bewertenden Arzneimittels und der Gegenüberstellung mit Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte in vitro gezeigt werden, dass die Bindungsaffinität zu vWF von Simoctocog alfa größer ist als die anderer rekombinanter Faktor-VIII-Präparate [4]. Für diese hohe Bindungsaffinität ist wahrscheinlich u. a. die vollständige Sulfatierung der Tyrosinseitenkette Y1680 verantwort-

[1] Tests auf Abwesenheit von Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen und Viren.
Beispiele für durchgeführte Tests:
- Test auf Sterilität
- PCR auf z. B. HIV-1&2, HTLV-1&2, EBV, CMV, HHV, HPV, HPyV, HBV, HCV, Parvovirus B19
- In-vitro-Tests in Zellkultur und In-vivo-Tests in Mäusen (säugende und erwachsene Mäuse) und embryonierten Hühnereiern
- In-vitro-Tests auf bovine und porcine Viren (z. B. BVDV, BAV, BRSV, Tollwut, PPV, HEV)

lich [5]. Als Konsequenz bindet Simoctocog alfa direkt an vWF anstatt frei im Blut zu zirkulieren, wodurch die Möglichkeit eines Angriffs durch das Immunsystem verringert wird.

Durch die Produktion in einer humanen Zelllinie hat das Produkt ausschließlich humane Glykosylierungen [5]. Dadurch fehlen nicht-humane Epitope wie

- Neu5Gc (die Sialinsäure N-Glykolylneuraminsäure [„sialic acid N-glycolylneuraminic acid, (Neu5Gc)“]) und
- terminales α-Gal (Galα1-3Galβ1-4GlcNAc-R),

die das immunogene Potential einer Substanz erhöhen können.[2]

Die Vermeidung der Bildung inhibitorischer Antikörper ist ein wichtiges Ziel bei der Einführung neuer Faktor-VIII-Präparate. Die Bildung inhibitorischer Antikörper ist ein unerwünschtes Ereignis und führt im schlimmsten Fall zum kompletten Wirkverlust der Präparate, was mit schwerwiegenden Symptomen (Morbidität) einhergehen und im Extremfall bis zum Tod führen kann (Mortalität).

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und Octocog alfa wurde belegt. Darauf aufbauend wurde die vergleichbare klinische Wirksamkeit ergänzend dargestellt. Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa ergibt sich aus dem innovativen Herstellungsprozess, der als Kernelement die Produktion in einer humanen Zelllinie und effektive Schritte zur Pathogeninaktivierung und –abreicherung beinhaltet. Die Produktion in der humanen Zelllinie führt dazu, dass das fertige Produkt vollständig sulfatiert und frei von atypischen Glykosylierungen ist, die das immunogene Potential erhöhen können.

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa liegt in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (Bildung von Inhibitoren) und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen begründet. Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen noch keine Studienergebnisse zur Bildung inhibitorischer Antikörper vor, das Sicherheitsprofil wurde in einarmigen, nicht kontrollierten Studien untersucht. Damit lässt die wissenschaftliche Datenlage zum derzeitigen Zeitpunkt keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu, das Ausmaß ist entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV jedoch beträchtlich[3].

[2] Dadurch, dass die posttranslationalen Modifikationen (PTM) durch eine humane Zelllinie vorgenommen werden, werden für humane Proteine atypische Glykosylierungen wie die Sialinsäure N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) oder terminales Galα1-3Galβ1-4GlcNAc-R (α-Gal) vermieden.

[3] § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV:”ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der

Einen Beleg, der nach Kriterien wissenschaftlicher Evidenz der höchsten Stufe erfolgt, kann es für die Vorteile von Simoctocog alfa nicht geben. Entsprechend § 5 Absatz 7 Nr. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [6] ist ein Zusatznutzen, der zwar vorliegt, dessen Ausmaß auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Datengrundlage jedoch nicht bewertet werden kann, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich zusammenfassend für Simoctocog alfa einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich)**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Mit der Zulassung von Nuwiq® (Simoctocog alfa) ist der medizinische Nutzen des Arzneimittels bereits nachgewiesen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Qualität). Die Darstellung des medizinischen Nutzens ist nach § 35a SGB V Teil des Bewertungsverfahrens und Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens.

Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen" [6]

Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V umfasst „insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung“. Vor diesem Hintergrund lautet die konkrete Fragestellung, die im Rahmen dieses Dossiers untersucht werden soll:

Welchen Zusatznutzen hat Simoctocog alfa (Nuwiq®) im Vergleich zu seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®/Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) bei der Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A?

Die Frage wird auf Basis der best verfügbaren Evidenz anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Die best verfügbare Evidenz im speziellen Anwendungsgebiet A (Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A) sind nicht nur RCT, sondern auch einarmige, offene klinische Studien. Eine ausführliche Erläuterung erfolgt unter Abschnitt 4.2.3.1.5.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet A sind dies:

- Mortalität
- Morbidität
    - Pharmakokinetik (AUC, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, V_{SS}, CL, IVR)
    - Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen (Ansprechen auf die Therapie gemessen an der Kontrolle der Blutung und der Linderung der Schmerzen)
    - Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen (Häufigkeit und Schwere bzw. Ausmaß von Blutungen, z. B. in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge von Traumata)
    - Schmerzen (z. B. im Zusammenhang mit akuten bzw. chronischen Blutungen oder mit Dysfunktionen organischer oder arthrotischer Genese)
    - Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Belastbarkeit (z. B. im Hinblick auf Gelenk- und Muskelfunktion bzw. -beweglichkeit, Organfunktion sowie Zahn- bzw. oraler Gesundheitsstatus)
    - Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtraten (AEs, SAEs, AEs, die zum Behandlungsabbruch führten)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Immunogenität
  - Unverträglichkeitsreaktionen und andere Nebenwirkungen.

Eine Erläuterung über die Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte erfolgt unter Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.2 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).

4.2.2.1 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.

4.2.2.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials

(Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Es wird eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. In weiteren themenspezifischen Datenbanken wird nicht gesucht.

Von den beschriebenen Vorgaben wird **nicht** abgewichen.

Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es werden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen. Es wird eine Beschränkung auf in deutscher oder englischer Sprache vorgenommene Ergebnisse vorgenommen. Die internationale Sprache der Wissenschaft ist Englisch. Für eine aktuelle Bewertung in Deutschland sind möglicherweise auch in Deutsch publizierte Daten relevant, so dass diese ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden.

4.2.2.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgt in den folgenden Registern:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)
- International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN, www.controlled-trials.com)

4.2.2.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.2.2 und 4.2.2.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der erhaltenen Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 dargelegte Kriterien.

Die Selektion erfolgte in mehreren Schritten:

- Im ersten Schritt wurde nicht relevante Treffer nach einem Screening der Titel und Abstracts bereits ausgeschlossen.
- Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet.
- Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.
- Abweichende Ergebnisse der beiden Personen, wurden in Diskussion geklärt, bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

4.2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

4.2.3.1 Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Simoctocog alfa herangezogen werden, orientieren sich an der unter 4.2.1 definierten Fragestellung.

Diese Fragestellung wird entsprechend dem PICOS-Schema (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcome, **S**tudy Design) genauer spezifiziert.

4.2.3.1.1 Patientenpopulation

Die Patientenpopulation, die für die Bewertung für den medizinischen Zusatznutzen von Simoctocog alfa (Nuwiq®) relevant ist, leitet sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, wie in Abschnitt 4.1 der Fachinformation dargestellt, ab:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden." [1]

Dementsprechend werden alle Patienten mit angeborener Hämophilie A eingeschlossen. Eine Altersbeschränkung wird nicht vorgenommen, Simoctocog alfa kann bei Patienten jeden Alters angewendet werden.

Hämophilie A wird in drei Schweregrade unterteilt (schwer, moderat, mild), je nachdem ob und ggf. wieviel Faktor VIII-Restaktivität vorhanden ist (s. Modul 3.2). Die Zulassung von Simoctocog alfa ist nicht auf einen Schweregrad beschränkt, so dass für den Einschluss von Studien in dieser Hinsicht keine Einschränkungen vorgenommen werden.

Die Bewertung des Zusatznutzens bezieht sich nur auf „substitutionspflichtige" Hämophilie-A-Patienten (s. Modul 3.2.4), diese Einschränkung wird für die Suche nach relevanten Studien nicht vorgenommen. Bei der Datenextraktion und Analyse muss die Eignung der Patientenpopulation und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext überprüft und gegebenenfalls diskutiert werden.

4.2.3.1.2 Intervention

Die zu betrachtende Intervention ist Simoctocog alfa. Synonym für Simoctocog alfa ist „Human-cl rhFVIII", dies ist die in den Studien des pU verwendete Abkürzung für den in einer humanen Zelllinie biotechnologisch hergestellten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII Simoctocog alfa.

4.2.3.1.3 Vergleichstherapie (Comparator)

Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Kogenate® (Octocog alfa), da für dieses Faktor-VIII-Präparat direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Andere Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa (Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) werden bei der Recherche ebenfalls berücksichtigt.

4.2.3.1.4 Endpunkte (Outcomes)

Für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Simoctocog alfa sind die in der folgenden Tabelle 4-5 dargestellten Endpunkte relevant.

Tabelle 4-5: Für die Bewertung von Simoctocog alfa relevante Endpunkte ([7, 8])

Endpunktkategorie/Endpunkt	Erhebung/Messinstrument
Mortalität	

Endpunktkategorie/Endpunkt	Erhebung/Messinstrument
Mortalität	• Gesamtrate an Todesfällen
Morbidität	
Pharmakokinetik-Parameter	• AUC (Fläche unter der Kurve), bzw. AUCnorm • $T_{1/2}$ (Halbwertszeit) • C_{max} (Maximalkonzentration) • T_{max} (Zeit bis zum Erreichen der Maximal-konzentration) • MRT (mittlere Verweildauer) • V_{SS} (Verteilungsvolumen im Steady State) • CL (Clearance) • IVR (Wiederfindungsrate)
Behandlung von Blutungsereignissen	• Wirksamkeit der Behandlung (Ansprechen auf die Therapie gemessen an der Kontrolle der Blutung und der Linderung der Schmerzen)
Prophylaxe von Blutungsereignissen	• Häufigkeit von Blutungsereignissen pro Zeiteinheit • Schwere und Ausmaß von Blutungen (z. B. in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge von Traumata) • Wirksamkeit der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen (Einschätzung der Wirksamkeit: die Blutung entspricht der Blutung, die bei einem «normalen» (nicht an Hämophilie A erkrankten) Patienten zu erwarten gewesen wäre, bis hin zu nicht zu kontrollierender Blutung)
Schmerzen	• Z. B. in Zusammenhang mit akuten bzw. chronischen Blutungen oder mit Dysfunktionen organischer oder arthrotischer Genese
Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Belastbarkeit	• Z. B. im Hinblick auf Gelenk- und Muskelfunktion bzw. -beweglichkeit, Organ-funktion sowie Zahn- bzw. oraler Gesundheits-status
Hospitalisierung	• Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen, die sich aus der Erkrankung oder der Behandlung der Erkrankung ergeben
Lebensqualität	
Lebensqualität	• Generische Fragebögen (z. B. SF-36, EQ-5D) und/oder • Krankheitsspezifische Fragebögen (z. B.

Endpunktkategorie/Endpunkt	Erhebung/Messinstrument
	HAEMO-QoL)
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtraten	• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
	• Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
	• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten
Immunogenität	• Bildung inhibitorischer Antikörper
Unverträglichkeitsreaktionen und andere Nebenwirkungen	• Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängen, „adverse drug reactions (ADR)“) • Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen

4.2.3.1.5 Studientyp

Nach § 5 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. [2]Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. [3]Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. […] [4]Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“ [6]

Soweit **möglich** sollen für die Nutzenbewertung Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten herangezogen werden, d. h. randomisierte kontrollierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten solcher Studien. Da es sich bei der Hämophilie A um eine seltene Erkrankung handelt und bei der Substitution des mangelnden Blutgerinnungsfaktors VIII um eine besondere Form der Therapie, sind in dem Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers randomisierte kontrollierte Studien oftmals jedoch **nicht möglich** und für eine valide Bewertung des Nutzens auch **nicht erforderlich**. Dies spiegelt sich in den Anforderungen an Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet wider. Diese besondere Situation wird in Abschnitt 4.3.0 genauer ausgeführt.

Um die vorhandene Evidenz umfassend zu erfassen, wird in den Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion entsprechend auch keine Beschränkung auf ausschließlich RCT vorgenommen. Eingeschlossen werden sowohl RCT als auch andere Studien, die von Design

und Durchführung Studien darstellen, wie sie von den Zulassungsbehörden für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Faktor-VIII-Präparates gefordert werden.

4.2.3.1.6 Studiendauer

Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer. Vergleichbare Pharmakokinetik lässt sich über relativ kurze Zeiträume belegen, für andere Endpunkte sind längere Studiendauern für ein valides Ergebnis notwendig. Die geeignete Studiendauer ist im vorliegenden Anwendungsgebiet dementsprechend stark abhängig von den betrachteten Endpunkten. Aus diesen Gründen wird bei der Informationsbeschaffung keine Einschränkung in Bezug auf die Studiendauer vorgenommen, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch eine nicht optimale Studiendauer muss dann gegebenenfalls bei der Auswertung der betroffenen Endpunkte diskutiert werden.

4.2.3.2 Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-6: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		
E1	**Patienten-population**	• Patienten mit Hämophilie A
E2	**Intervention**	• Simoctocog alfa
E3	**Vergleichs-therapie**	• Es wird bei der Studienselektion keine Einschränkung auf einen definierten Komparator vorgenommen, um zu gewährleisten, dass keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden
E4	**Endpunkte**	• Eingeschlossen werden Studien, in denen mindestens einer der folgenden relevanten Endpunkte abgebildet ist: o Mortalität o Morbidität ▪ Pharmakokinetik ▪ Behandlung von Blutungsereignissen ▪ Prophylaxe von Blutungsereignissen ▪ Schmerzen ▪ Körperliche Funktionsfähigkeit und Belastbarkeit ▪ Hospitalisierung o Lebensqualität o Unerwünschte Ereignisse ▪ Gesamtraten ▪ Bildung inhibitorischer Antikörper ▪ Unverträglichkeitsreaktionen und andere Nebenwirkungen
E5	**Studien- und Publikationstypen**	• Vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien, aber auch andere, nicht randomisierte kontrollierte Studien, die von Zulassungsbehörden geforderte Studien sind • Volltextpublikationen[a], Studienbericht oder im Studienregister[a] publizierte Ergebnisse vorliegend • Ergebnisse liegen in deutscher oder englischer Sprache vor
E6	**Studiendauer**	• Keine Einschränkung auf eine bestimmte Studiendauer

[a]Volltextpublikationen oder in Studienregistern publizierte Ergebnisse der Studien finden nur dann Berücksichtigung, wenn für die entsprechende Studie kein Studienbericht vorliegt. Bei Vorliegen eines Studienberichtes ist dies die Primärquelle, die nur im Rahmen einer Qualitätssicherung mit den Angaben in den anderen Quellen abgeglichen wird.

Tabelle 4-7: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien		
A1	**Patientenpopulation**	• Patienten mit anderen Erkrankungen (inklusive anderer Gerinnungsstörungen und erworbener Hämophilie)
A2	**Intervention**	• Andere Interventionen als Simoctocog alfa
A3	**Vergleichstherapie**	• Es wird bei der Studienselektion keine Einschränkung auf eine definierten Komparator vorgenommen, um zu gewährleisten, dass keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden
A4	**Endpunkte**	• Ausgeschlossen werden Studien, in denen keiner der unter „Einschlusskriterien“ genannten relevanten Endpunkte abgebildet ist
A5	**Studien- und Publikationstypen**	• Einzelfallberichte, retrospektive Studien, Querschnittsstudien • Keine Studienpublikation, sondern anderes Thema (z. B. biochemische Charakterisierung des Wirkstoffes) • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Poster • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	**Studiendauer**	• Es wird keine Einschränkung auf eine bestimmte Studiendauer vorgenommen

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

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

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgt nach der oben beschriebenen Methodik, von dem Vorgehen wird nicht abgewichen.

Dementsprechend erfolgt erst eine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene unter Berücksichtigung von Randomisierung, ggf. Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerter Berichterstattung und sonstiger Aspekte.

Nach Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene werden einzelne Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene beleuchtet. Lediglich für die Endpunkte, die im

Rahmen randomisierter kontrollierter Studien erhoben werden, wird eine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene vorgenommen.

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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] 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.

Für die Bewertung randomisierter kontrollierter Studien wird das CONSORT-Statement (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) zugrunde gelegt [9] (s. Anhang 4E).

Nicht randomisierte Interventionsstudien sollen gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des TREND-Statements [10] folgen. Das TREND-Statement baut auf dem CONSORT-Statement auf. Da es für die Bewertung nicht randomisierter Studien konzipiert ist, fehlen Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8–10 des CONSORT-Statements). Zusätzlich sind im TREND-Statements Items eingeführt, die den nicht randomisierten Charakter der Studie berücksichtigen (Item 8: Assignment Method, Item 10: Unit of analysis und Item 15: Baseline equivalence) und helfen sollen, das durch die fehlende Randomisierung auftretende Verzerrungspotential für den Gruppenvergleich besser beurteilen zu können. Die Studien, die für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa herangezogen werden, sind entweder RCT oder solche Studien, die von den Zulassungsstudien gefordert werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind dies unkontrollierte Studien, so dass kein Gruppenvergleich stattfinden kann. Dementsprechend ist für die Bewertung dieser Studien das TREND-Statement nicht besser geeignet als das CONSORT-Statement.

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien soll gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des STROBE-Statements folgen [11]. Auch das STROBE-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und es gibt einen großen Anteil an Überschneidungen zwischen den Items. Ein Vergleich der Items, die in CONSORT- und STROBE-Statement gelistet werden, zeigt, dass eine Darstellung der Studienkonzeption, der Auswahl der Studienteilnehmer und der Methodik in jedem Fall gefordert ist. Zusätzliche Items, die im STROBE-Statement Berücksichtigung finden, sind die Diskussion der Studienergebnisse inklusive der Limitationen die die Studie aufweist, die bei der Publikation einer Beobachtungsstudie nicht fehlen sollten.

Fazit (Vorgehen im vorliegenden Dossier)

Für alle Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wird für die Darstellung der Methodik das CONSORT-Statement verwendet.

Wenn es sich nicht um RCT handelt, wird bei den entsprechenden Items „Nicht zutreffend“ vermerkt.

Handelt es sich um nicht randomisierte interventionelle Studien mit zwei Gruppen, die miteinander verglichen werden, werden zusätzlich die Items 8, 10 und 15 des TREND-Statements berücksichtigt.

Handelt es sich um nicht kontrollierte Studien mit lediglich einer Gruppe wird bei der Bewertung des Verzerrungspotentials berücksichtigt, ob die Limitationen der Studie adäquat diskutiert worden sind.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den relevanten Studien (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04) sind nur männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen worden. Dabei sind als Patienten mit schwerer Hämophilie A Patienten definiert, deren Faktor-VIII-Restaktivität im Blutplasma ≤ 1 % ist.

Insgesamt sind Patienten in einem Alter von 2–75 Jahren eingeschlossen worden. Es handelt sich bei der Hämophilie A um eine angeborene, X-chromosomal vererbte Erkrankung. Damit sind vorwiegend männliche Personen betroffen, eine Einschränkung nach Altersgruppen gibt es nicht.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der genannten Studien werden in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt. Im Anschluss an diese Darstellung werden die Ergebnisse der Studien gemeinsam diskutiert. Die Darstellung umfasst dabei alle patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erfasst worden sind. Von den oben genannten Vorgaben wird nicht abgewichen.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in den Simoctocog-alfa-Studien abgebildet:

- Mortalität
- Morbidität
    - Pharmakokinetik-Parameter
    - Behandlung von Blutungsereignissen
    - Prophylaxe von Blutungsereignissen
- Unerwünschte Ereignisse

Lebensqualität, Schmerzen, Körperliche Funktionsfähigkeit und Hospitalisierungen sind in den für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa relevanten Studien nicht erhoben worden (nähere Erläuterungen dazu folgen unter 4.2.5.2.2.2).

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in jeder Studie erhoben wird (Dokumentation der auftretenden Todesfälle). Entsprechend der nahezu normalen Lebenserwartung der gut behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (s. Modul 3.2.1) wird im Verlauf einer klinischen Studie für die Bewertung eines Faktor-VIII-Präparates nicht mit einer erhöhten Mortalität gerechnet.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Die Morbidität der Patienten zeigt sich durch das Auftreten von Blutungsepisoden [oder Blutungsereignissen (BEs)], die damit auch die wichtigen klinischen Endpunkte in Zulassungsstudien definieren. Die Wirksamkeit eines Faktor-VIII-Konzentrates zeigt sich auf der einen Seite durch die Verminderung an Blutungsereignissen durch die prophylaktische Behandlung (Prophylaxe von Blutungsereignissen), durch die effektive Verhinderung unkontrollierter Blutungen bei chirurgischen Eingriffen (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen) und durch das Ansprechen auf die Therapie beim Auftreten akuter BEs. Diese Faktoren definieren auch die Endpunkte, die in einer Zulassungsstudie erhoben werden. Mit akuten BEs sind in der Regel auch Schmerzen verbunden, das Ansprechen auf die Therapie beinhaltet auch diesen Aspekt. Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit sind im Bereich der Hämophilie A wichtige Aspekte, die jedoch eher langfristig die Patienten beeinflussen. Im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien, v. a. in einarmigen nicht kontrollierten Studien wie sie im Anwendungsgebiet vorliegen, wird für diese Bereiche kein Informationsgewinn erwartet, weswegen sie in den vorliegenden Studien auch nicht als Endpunkte definiert worden waren.

4.2.5.2.2.2.1 Behandlung von Blutungsereignissen

Blutungsereignisse können durch eine Verletzung/ein Trauma bedingt sein oder spontan auftreten. Spontane BEs betreffen zu einem großen Teil Gelenke (aber auch Muskeln und andere Bereiche des Körpers) und führen zu Schmerzen und einer Einschränkung der Beweglichkeit. Jedes auftretende BE erhöht das Risiko für erneute Ereignisse, die dasselbe Gelenk (in der Fachliteratur ist der Begriff „target joint“ verbreitet) oder Organ betreffen und das Risiko für bleibende Schäden. Je schlechter der Patient auf die Behandlung anspricht, d.h. je länger und intensiver die damit verbundene Entzündungsreaktion ausfällt, desto größer ist auch das Risiko für Folgeschäden.

Bei Auftreten eines BE wird mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelt, die Wirksamkeit der Behandlung wird nach verschiedenen Kategorien bewertet, die sowohl die Schmerzen als auch den notwendigen Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat zur Überwindung des Blutungsereignisses berücksichtigt. Die EMA schreibt für diesen Endpunkt vor, dass für mindestens 50 Expositionstage (Exposure Days, EDs) eine Beobachtung der Patienten stattfinden soll, in der das Ansprechen auf die Therapie durch Patienten (oder durch die Behandler, falls die Therapie im Krankenhaus vorgenommen wird) beurteilt wird. Dabei soll das Ansprechen nach folgenden Kategorien bewertet werden: „kein Ansprechen“, „moderat“, „gut“, „ausgezeichnet“ [7]. Dieser Vorgabe wird in den Studien mit Simoctocog alfa gefolgt, die genauen Operationalisierungen der Kategorien sind in der folgenden Tabelle 4-8 angegeben.

Tabelle 4-8: Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa

Kategorie	**Ansprechen**
Ausgezeichnet	Sofortige Schmerzstillung und/oder Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Infusion, es wird nur eine einzige Infusion benötigt
Gut	Deutliche Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von 8–12 Stunden nach einer Infusion, bis zu 2 Infusionen werden für eine komplette Beendigung der Blutung benötigt
Moderat	Wahrscheinlicher oder geringer positiver Effekt innerhalb von ungefähr 12 Stunden nach der ersten Infusion. Es werden mehr als zwei Infusionen für eine komplette Aufhebung der Symptome benötigt
Kein Ansprechen	Keine Verbesserung innerhalb von 12 Stunden oder Verschlechterung der Symptome, es werden mehr als zwei Infusionen für eine komplette Aufhebung der Symptome benötigt

Die Operationalisierungen sind in allen für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa eingeschlossenen Studien identisch. Die Operationalisierung in den Simoctocog-alfa-Studien entspricht weitestgehend den Definitionen, auf die sich führende internationale Experten [Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)] in einem aktuellen Konsensuspapier zu Definitionen in der Hämophilie A geeinigt haben [12] (s. folgende Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Bewertung der Behandlung von akuten Gelenk- und Muskelblutungen nach [12]

Kategorie	**Ansprechen**
Ausgezeichnet	Vollständige Schmerzstillung innerhalb von ungefähr 8 h und/oder komplette Aufhebung der Symptome der Blutung nach der initialen Injektion, ohne dass in den folgenden 72 h weitere Substitutionstherapie für die Behebung dauerhafter Symptome und Anzeigen im gleichen Gelenk notwendig gewesen wäre.
Gut	Signifikante Schmerzstillung und/oder Verbesserung der Symptome der Blutungen innerhalb ungefähr 8 h nach einer einzigen Injektion, für die vollständige Aufhebung aller Symptome ist innerhalb von 72 h jedoch mehr als die eine Injektion notwendig.
Moderat	Moderate Schmerzstillung und/oder Verbesserung der Symptome der Blutung innerhalb von 8 h nach der initialen Injektion und es werden innerhalb von 72 h mehr als eine Injektion gebraucht, ohne dass die Symptome vollständig verschwinden.
Kein Ansprechen	Keine oder nur minimale Verbesserung, oder Verschlechterung des Zustandes innerhalb von 8 h nach der initialen Injektion.

Unterschiede in den Definitionen bestehen in der Zeitspanne, innerhalb derer für ein moderates oder fehlendes Ansprechen die Bewertung vorgenommen wird. Die Bewertung für einen Zeitraum von 8 Stunden, 8–12 Stunden oder 12 Stunden bewegt sich in einem vergleichbaren Rahmen.

4.2.5.2.2.2.2 Prophylaxe von Blutungsereignissen

Jedes auftretende Blutungsereignis (BE) stellt eine Gefahr für den Patienten dar. Zum Beispiel zerebrale BEs und unkontrollierbare BEs können ein unmittelbares Mortalitätsrisiko für den Patienten darstellen. Aber auch BEs, die gut behandelt werden können, machen das betroffene Organ/Gelenk anfälliger für erneute Blutungen („target joint“) und erhöhen somit das Risiko für dauerhafte Schäden und Behinderungen.

Die Wirksamkeit einer Prophylaxe zeigt sich dadurch, dass nur sehr niedrige Raten monatlicher BEs auftreten.

Basierend auf den klinischen Erfahrungen mit anderen Faktor-VIII-Präparaten wird die Wirksamkeit der Prophylaxe mit einer objektiven Vierpunkteskala bewertet, dabei gilt:

- Ausgezeichnet: weniger als 0,75 spontane Blutungsereignisse pro Monat
- Gut: zwischen 0,75 und 1 spontane Blutungsereignisse pro Monat
- Moderat: zwischen 1 und 1,5 spontane Blutungsereignisse pro Monat
- Schlecht: mehr als 1,5 spontane Blutungsereignisse pro Monat

Die Operationalisierungen sind in allen für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa eingeschlossenen Studien identisch.

Informationen und Einschätzungen zu erwarteten Werten für die ABR mit und ohne Prophylaxe lassen sich aus Studien ableiten, die Prophylaxe-Behandlungs-Regime mit Bedarfsbehandlung vergleichen. In der SPINART-Studie [(12–50 Jahre, schwere Hämophilie A (FVIII:C <1%)] wurden z. B. in der Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung 27,9 BE/Patient/Jahr beobachtet [13], Collins et al. berichten 41 BE/Patient/Jahr[7] bei erwachsenen Patienten (30–45 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C <1%) [14] und Valentino et al. beobachteten eine ABR von 43,9 bei Patienten mit FVIII:C <2% in einem Alter von 7–59 Jahren [15].

In einer jüngeren Patientengruppe mit einem niedrigeren Blutungsrisiko (Einschlusskriterien: FVIII:C <2%, <30 Monate alt, weniger als 2 Gelenkblutungen, normale Befunde für die Gelenke in bildgebenden Verfahren, normale Gelenkfunktion) berichteten Manco-Johnson et al. eine mediane ABR von 17,1 BE/Patient/Jahr [16]. Auch in einer weiteren Studie mit

[7] Im Median 20,5 BEs innerhalb von 6 Monaten unter Beobachtung.

Kindern (1–7 Jahre), war die mediane ABR ohne Prophylaxe-Therapie mit 12,0 BE/Patient/Jahr sehr niedrig [17].

Ohne Prophylaxe liegen die erwarteten medianen ABR dementsprechend zwischen 12 und 45 BE/Patient/Jahr mit einer starken Abhängigkeit von der Patientengruppe. Mit Prophylaxe wurde in den zitierten Studien eine mediane ABR zwischen 0 und 4 BE/Patient/Jahr beobachtet [13-17].

Auf Basis der beobachteten Werte kann eine Prophylaxe-Therapie, die die beobachtete ABR unter 12 BE/Patient/Jahr senkt, als gut wirksam eingestuft werden. Mit 2 und mehr BE/Monat (entsprechend ≥24 BE/Jahr) erreicht man eine ABR, die in dem Bereich liegt, was von der Größenordnung auch ohne Prophylaxe erwartet wird. Dementsprechend wird eine monatliche Blutungsrate von mehr als 1,5 BE pro Monat als schlecht wirksam eingestuft.

4.2.5.2.2.2.3 Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Bei Patienten mit Hämophilie A sind chirurgische Eingriffe, die per definitionem mit einer Verletzung einhergehen, eine Herausforderung, die ohne Behandlung zu unkontrollierbarem Blutverlust führen kann.

Ein neues Faktor-VIII-Präparat muss bei guter Wirksamkeit die Operation von Hämophilie-A-Patienten möglich machen, was in klinischen Studien gezeigt werden muss.

Um die Wirksamkeit des Präparates zu zeigen sollen entsprechend Leitlinie der EMA [7] bei der Bewertung folgende Aspekte mit berücksichtigt werden:

- Wirksamkeit der Hämostase
- Blutverlust
- Notwendigkeit von Transfusionen

Dies ist in den Simoctocog-alfa-Studien erfolgt, die Operationalisierung ist in den folgenden Tabellen Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 angegeben. Die Bewertung erfolgt getrennt nach dem intraoperativen und postoperativen Ansprechen auf die Prophylaxe.

Tabelle 4-10: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa (intraoperative Bewertung)

Kategorie	**Ansprechen**
Ausgezeichnet	Der intraoperative Blutverlust war niedriger oder vergleichbar wie es im Mittel für einen Patienten mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird.
Gut	Der intraoperative Blutverlust war höher als im Mittel für einen Patienten mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird, aber niedriger als man maximal für einen entsprechenden Patienten erwarten würde.
Moderat	Der intraoperative Blutverlust war höher als im Mittel für einen Patienten mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird, aber die Hämostase war unter Kontrolle.
Kein Ansprechen	Die Hämostase war nicht unter Kontrolle, eine Änderung des Gerinnungsfaktor-Therapieregimes war notwendig.

Tabelle 4-11: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa (postoperative Bewertung)

Kategorie	**Ansprechen**
Ausgezeichnet	Keine postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Alle postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) konnten mit Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise kontrolliert werden, wie es für die Art des Eingriffs erwartet würde.
Gut	Keine postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Die Kontrolle von postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) erforderte eine erhöhte Dosierung oder zusätzliche Infusionen von Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise wie es für die Art des Eingriffs nicht erwartet würde.
Moderat	Auftreten von postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Die Kontrolle von postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) erforderte eine erhöhte Dosierung oder zusätzliche Infusionen von Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise wie es für die Art des Eingriffs nicht erwartet würde.
Kein Ansprechen	Intensive unkontrollierte postoperative Blutungen und Sickerblutungen. Die Kontrolle der postoperativen Blutungen erforderte den Einsatz eines alternativen Faktor-VIII-Präparates.

Die Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen erfolgt unter Berücksichtigung der Hämostase, des Blutverlustes und der Notwendigkeit erhöhter Dosen von Faktor-VIII-Präparaten oder einer Änderung des Therapieregimes. Die Bewertung des Therapieerfolgs berücksichtigt sowohl das intra- als auch das postoperative Ansprechen.

Die Operationalisierung in den Simoctocog-alfa-Studien entspricht weitestgehend den Definitionen, auf die sich führende internationale Experten [Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Hamostasis (ISTH)] in einem aktuellen Konsensuspapier zu Definitionen in der Hämophilie A geeinigt haben [12] (s. Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Bewertung der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen [12]

Kategorie	**Ansprechen**
Ausgezeichnet	Intraoperativer und postoperativer Blutverlust sind ähnlich (innerhalb 10%) des erwarteten Blutverlustes eines nicht-hämophilen Patient und es werden keine zusätzlichen (nicht eingeplanten) Dosen an FVIII/FIX/“bypassing agents“ benötigt und Transfusionen mit Blutkomponenten erfolgen in einem ähnlichen Rahmen wie für nicht-hämophile Patienten.
Gut	Intraoperativer und/oder postoperativer Blutverlust leicht erhöht im Vergleich zu den erwarteten Werten für den nicht-hämophilen Patient (innerhalb von 10–25%), aber der Unterschied wird durch Operateur/Anästhesist/Relevante Gesundheitsfachkraft als klinisch nicht signifikant bewertet, gezeigt dadurch, dass keine zusätzlichen (nicht eingeplanten) Dosen an FVIII/FIX/“bypassing agents“ benötigt wurden und Transfusionen mit Blutkomponenten in einem ähnlichen Rahmen wie für nicht-hämophile Patienten erfolgen.
Moderat	Intraoperativer und/oder postoperativer Blutverlust erhöht (25-50%) gegenüber dem erwarteten Wert bei einem nicht-hämophilen Patienten und zusätzliche Behandlung ist notwendig, z. B. zusätzliche (ungeplante) Dosen an FVIII/FIX/“bypassing agents“ oder erhöhter Verbrauch an Blutkomponenten (innerhalb der zweifachen Dosierung) im Vergleich zum vorab geschätzten Bedarf an Transfusionen.
Kein Ansprechen	Signifikanter intraoperativer und/oder postoperativer Blutverlust, der substanziell höher ist (>50%) wie für einen nicht-hämophilen Patienten erwartet. Der Blutverlust macht einen Eingriff notwendig und kann durch andere operative/medizinische Probleme abgesehen von Hämophilie nicht erklärt werden. Der Blutverlust führt zu unerwartetem Blutdruckabfall oder es wird unerwartet ein Transfer auf eine Intensivstation notwendig aufgrund des Blutens oder dem substanziell erhöhten Bedarf an Blutkomponenten (mehr als zweimal so viel) im Vergleich zum vorab geschätzten Bedarf an Transfusionen.

4.2.5.2.2.2.4 Pharmakokinetik

Pharmakokinetik-Parameter sind im Anwendungsgebiet Hämophilie A entsprechend der Leitlinie der EMA zur Durchführung von Studien mit neuen Faktor-VIII-Präparaten wesentliche Wirksamkeitsendpunkte (Surrogate), die die Grundlage bilden, auf der eine Bewertung der klinischen Wirksamkeit stattfinden kann [7]. Für die Auswertung müssen geeignete pharmakokinetische Kenngrößen herangezogen werden:

"Appropriate pharmacokinetic data (incremental recovery, half-life, area under the curve (AUC), and clearance) are the most important surrogate endpoints for efficacy of a new factor VIII product. Furthermore, clinical efficacy of factor VIII treatment (e.g. prophylaxis, on demand) should be assessed during a period of a minimum of 50 exposure days by the patients themselves and treating physicians." [7]

Es handelt sich bei der Therapie der Hämophilie A um ein Indikationsgebiet, in dem aufgrund eines genetischen Defektes fehlendes körpereigenes Protein (Faktor VIII) dem Körper zugeführt (substituiert) wird. Die Wirksamkeit des neuen rekombinanten Gerinnungsfaktors Simoctocog alfa muss der Wirksamkeit von nativem oder bereits etablierten Faktor-VIII-Präparaten entsprechen. Faktor-VIII-Präparate werden auf den WHO-Standard eingestellt (FVIII:C der entsprechenden Charge, angegeben in Internationalen Einheiten I.E.), die Dosis orientiert sich an den natürlichen Faktor-VIII-Spiegeln. Dies bildet eine solide Basis, auf derer die Feststellung, dass das pharmakokinetische Profil einer neuen Substanz dem eines bereits etablierten Präparats entspricht, eine wertvolle und valide Aussage zur Wirksamkeit der Substanz zulässt.

Der Zusammenhang zwischen den erreichten Plasmaspiegeln und der Wirksamkeit ist wissenschaftlicher Konsens. Sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die Dosierung der Präparate richten sich nach diesem Kriterium [7, 12, 18, 19].

Eine formale Validierung von Surrogatendpunkten ist auch vom G-BA nicht immer zwingend gefordert, wie sich bei den Nutzenbewertungen von Telaprevir und Boceprevir gezeigt hat. Auch ohne formale Validierung ist bei der Behandlung der Hepatitis C das dauerhafte virologische Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [20, 21]. Diese Einstufung ist sinnvoll, auch wenn der Zusammenhang nur aus Beobachtungsstudien ableitbar ist. Es ist selbstverständlich, dass die Eradikation des Virus, der die Krankheit hervorruft, einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Die Eradikation des Virus ist auch das primäre Ziel der Therapie.

Bei der Substitutionstherapie mit fehlendem/mangelndem körpereigenem Gerinnungsfaktor ist von einer ähnlichen „selbstverständlichen" Relevanz von pharmakokinetischen Parametern auszugehen. Im Gegensatz zu einer Eradikation eines Krankheitserregers wird hier ein fehlendes körpereigenes Protein ersetzt. Durch den Mangel des Proteins wird das Krankheitsbild der Hämophilie A ausgelöst. Mit den Pharmakokinetik-Endpunkten wird das aktive Protein am Wirkort in wirksamen Konzentrationen nachgewiesen. Die Durchführung einer formalen Validierung ist vor dem Hintergrund der bestehenden Sicherheit der Aussage und der Schwere der Erkrankung nicht zu fordern.

Die Korrelation zwischen der Zeit, die ein Patient FVIII:C-Plasmaspiegel unterhalb von 1 % hat und der auftretenden Rate von Blutungsereignissen konnte in einer Studie gezeigt werden [22]. Auch für die von BÄK und EMA festgelegten Dosierungen, die zur Prophylaxe und Behandlung eingesetzt werden, gibt es wissenschaftliche Evidenz dafür, dass die festgelegten Werte mit einer klinischen Wirksamkeit korrelieren [15, 16, 23-27]. Bei den verschiedenen Pharmakokinetik-Parametern handelt es sich um valide Surrogatendpunkte, weitere Angaben zur Validität und Patientenrelevanz werden unter 4.5.4 gemacht.

4.2.5.2.2.3 Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung von inhibitorischen Antikörpern)

Die Wirksamkeit des neuen rekombinanten Gerinnungsfaktors Simoctocog alfa muss der Wirksamkeit von nativem oder bereits etablierten Faktor-VIII-Präparaten entsprechen. Per definitionem kann die Wirksamkeit jedoch nicht „besser“ sein als der natürliche Faktor VIII, der substituiert wird, so dass sich Unterschiede zwischen den Präparaten in erster Linie auf Sicherheit, Verträglichkeit und Versorgungssicherheit beziehen.

Ein Risiko, das mit der Verwendung von Produkten, die aus humanem Plasma gewonnen werden, einhergehen kann, ist die Übertragung von Pathogenen. Auch für Faktor-VIII-Präparate wird dieser Sicherheitsaspekt viel diskutiert. „Pathogensicherheit“ ist im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht als patientenrelevanter Endpunkt aufgenommen, da sich dieser Endpunkt in klinischen Studien nicht adäquat abbilden lässt. Die Patientenrelevanz der Pathogenübertragung bleibt davon unberührt: Eine sichere Anwendung der Präparate und kein Risiko der Übertragung von (im schlimmsten Fall lebensbedrohlichen) Infektionen ist selbstverständlich für die Patienten relevant. Diese Situation (Patientenrelevanz ist vorhanden, die Operationalisierung als Endpunkt jedoch nicht möglich) wird auch durch die EMA anerkannt. Die EMA konstatiert, dass die Sicherheit rekombinanter Produkte bezüglich viraler Kontamination vernünftigerweise nur durch das Testen viraler Marker innerhalb des Herstellungsprozesses sowie das Implementieren von Virusinaktivierungs- und entfernungsschritten in den Prozess geschehen [7]. Detailliert wird dieser Aspekt in Abschnitt 4.3.0.3.2.2 aufgegriffen.

Unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien erfasst, um die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen. Dazu werden auftretende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA codiert und dokumentiert. Ausgewertet werden Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängen und damit im betrachteten Anwendungsgebiet von besonderem Interesse sind.

Von besonderem Interesse bei der Beurteilung eines neuen Faktor-VIII-Präparates ist wesentlich das immunogene Potential einer neuen Substanz. Dieses wird über die Beobachtung der Bildung inhibitorischer Antikörper erfasst. Inhibitorische Antikörper neutralisieren die Wirkung von Faktor-VIII-Molekülen. Je nach Art und Umfang der Bildung solcher Inhibitoren führt dies zu einer Wirkabschwächung bis zum vollständigen Wirkverlust.

Bei einer schwerwiegenden Erkrankung wie Hämophilie A ist der Wirkverlust der Substitutionstherapie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu werten. Inhibitorische Antikörper stellen die derzeit größte Herausforderung bei der Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[8] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] 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 Heterogenität[10] 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).

[8] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[9] *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.*
[10] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Aus einarmigen Studien stehen keine Effektschätzer in Relation zu einem Komparator zur Verfügung. Absolute Ereignishäufigkeiten aus unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven werden beschreibend nebeneinandergestellt, jedoch nicht metaanalytisch zusammengefasst.

Bei Endpunkten, für die Daten aus vergleichenden Studien vorhanden sind, werden die Operationalisierungen und Auswertungen auf Vergleichbarkeit überprüft. Ergibt diese Überprüfung eine generelle methodische Vergleichbarkeit der Ergebnisse, werden diese metaanalytisch zusammengefasst.

Für die Diskussion werden ausschließlich die Ergebnisse von Metaanalysen mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird) herangezogen.

Für die Beurteilung der Heterogenität der in Metaanalysen zusammengefassten Studien wurde primär die Überschreitungswahrscheinlichkeit p_Q auf Grundlage der Cochrane Q-Statistik herangezogen. In der Regel wird nach IQWiG-Methodik „von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,2 liefert. Es spielt auch die Lage der Effekte eine Rolle. Zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, dann kann auch die Zusammenfassung heterogener Ergebnisse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten zu einer Nutzenaussage führen. [28].“ Dieser Methodik wird prinzipiell gefolgt, d. h. bei Vorliegen von Heterogenität (nach Ergebnis des p_Q-Wertes) wird auf Basis der Lage der Effektschätzer eine Bewertung vorgenommen.

Das I^2-Maß wird zusätzlich präsentiert.

Das I^2-Maß dient zur groben Einschätzung der Heterogenität, folgende Aussagen zur Heterogenität leiten sich aus dem entsprechenden Wert ab [28, 29]:

- 0 – 40 % = wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität
- 30 – 60 % = mittelmäßige Heterogenität
- 50 – 90 % = substanzielle Heterogenität und
- 75 – 100 % = erhebliche Heterogenität

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

GENA-01: Die Auswertungen zur Pharmakokinetik wurden in der Studie GENA-01 zusätzlich ohne die Patienten aus Bulgarien ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Zusatzauswertung weichen nicht maßgeblich von den Ergebnissen der Gesamtauswertung ab. Die zusätzliche Analyse begründete sich auf der Tatsache, dass drei Patienten aus Bulgarien unplausible Verlaufskurven der FVIII:C-Konzentration aufwiesen, die Ergebnisse dieser Analysen unterscheiden sich nicht maßgeblich von den Ergebnissen der Auswertung der PK-PP-Population/ITT-Population; für die Ergebnisse sei auf den Studienbericht verwiesen [26].

In den Studien GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 wurden je nach Fragestellung (Prophylaxe, Blutungen, chirurgische Eingriffe, …) unterschiedliche Populationen für die Bewertung herangezogen. Dies ist der Art der betrachteten Ereignisse geschuldet, bzw. dass z. B. die Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen bei den (vorab nicht planbaren) auftretenden Blutungsereignissen bewertet wird und auch die Wirksamkeit einer Prophylaxe im Rahmen chirurgischer Interventionen nur dann bewertet werden kann, wenn chirurgische Eingriffe notwendig werden. Diese Auswertungen unterschiedlicher Populationen werden an dieser Stelle nicht als Subgruppenanalysen gewertet.

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht durchführbar. Die überwiegende Mehrheit der Hämophilie-A-Patienten ist männlichen Geschlechts, da es sich um eine X-chromosomal vererbte Krankheit handelt. In die Studien sind zu 100 % männliche Patienten eingeschlossen worden.

Hämophilie A wird in drei verschiedene Schweregrade aufgeteilt (mild, moderat und schwer). In die Studien wurden zu 100 % Patienten mit schwerer Hämophilie eingeschlossen. Eine auswertbare Analyse von Pharmakokinetik-Parametern lässt sich bei Patienten mit Faktor-VIII-Restaktivität nicht machen. Des Weiteren ist zum Erhalten valider Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit das Auftreten einer ausreichenden Anzahl an Blutungsereignissen notwendig.

Die verschiedenen Altersgruppen, für die Simoctocog alfa angewendet werden kann, werden berücksichtigt. Für eine Untersuchung der Zentrums- und Ländereffekte sind die Studien zu klein.

GENA-01: Abgesehen von der Analyse unter Ausschluss der Patienten aus Bulgarien, wie unter 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ausgeführt, wurden in GENA-01 keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder post hoc durchgeführt.

GENA-03: Die Ergebnisse der Studie GENA-03 werden für die Gesamtpopulation sowie getrennt nach den beiden Altersgruppen 2–5 Jahre und 6–12 Jahre durchgeführt. Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder post hoc durchgeführt.

GENA-08: Eine Subgruppenanalyse der IVR für die Altersgruppen 12–<18 Jahre und 18 Jahre oder älter war geplant, wurde aber nicht durchgeführt, da keine Patienten unter 18

Jahre in die Studie aufgenommen wurden. Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder post hoc durchgeführt.

GENA-09 und GENA-04: Es wurde keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder post hoc durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], 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 ist[15].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

[11] *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.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[16] *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:

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Entfällt, es werden keine indirekten Vergleiche 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)

4.3.0 Besonderheiten bei der Durchführung von Studien im Anwendungsgebiet A

Hämophilie A ist eine seltene Erkrankung mit einer niedrigen Neuerkrankungsrate. Dies erschwert die Durchführung klinischer Studien, die den Anforderungen einer Nutzenbewertung nach § 35a entsprechen, bzw. macht sie unmöglich. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA wären für den Nachweis des Zusatznutzens idealerweise „randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen“ [30], die nicht nur einen direkten Vergleich mit dem Komparator darstellen, sondern auch so viele Patienten einschließen müssen, dass signifikante Effekte für patientenrelevante Endpunkte festgestellt werden können.

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa basiert auf der Verwendung einer humanen Zelllinie: Das immunogene Potential des Wirkstoffes soll so gesenkt werden[17] [5]. In dem Herstellungsprozess wird darüber hinaus gänzlich auf die Verwendung von humanem und tierischem Material verzichtet und es werden effektive Methoden zur Virusinaktivierung (S/D-Verfahren) und -entfernung (20 nm Nanofiltration zur Pathogenabreicherung) angewendet [2]. Dies minimiert das Risiko der Übertragung von Pathogenen.

Um diesen Zusatznutzen mit einem Evidenzgrad der Stufe I zu belegen, müsste eine randomisierte, kontrollierte, direkt vergleichende Studie mit Simoctocog alfa als Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Komparator durchgeführt werden, die in Bezug auf diese beiden Endpunkte (Bildung inhibitorischer Antikörper und Pathogensicherheit) valide Aussagen zulässt.

[17] Dadurch, dass die posttranslationalen Modifikationen (PTM) durch eine humane Zelllinie vorgenommen werden, werden für humane Proteine atypische Glykosylierungen wie die Sialinsäure N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) oder terminales Galα1-3Galβ1-4GlcNAc-R (α-Gal) vermieden. Damit können keine inhibitorischen Antikörper gebildet werden, die spezifisch gegen diese nicht-humanen Epitope gerichtet sind.

Eine solche Studie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht durchführbar (s. folgende Abschnitte 4.3.0.2 bis 4.3.0.5). Daher wird der Zusatznutzen auf Basis der vorliegenden (best verfügbaren) Evidenz bewertet. Mit den vorliegenden Studien wird die vergleichbare Wirksamkeit (auf Basis der Pharmakokinetik) von Simoctocog alfa und Kogenate® in zwei RCT belegt. Des Weiteren wird gezeigt, dass die Behandlung mit Simoctocog alfa wirksam und sicher ist. Damit ist Simoctocog alfa in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit anderen Faktor-VIII-Präparaten mindestens gleichwertig. Dies ist die Basis, auf der der Zusatznutzen, der nicht in RCT gezeigt werden kann, diskutiert wird.

Tabelle 4-13: Nach Verfahrensordnung des G-BA geforderte Evidenz

Angabe in der Verfahrensordnung des G-BA	**Kommentierung**
5. Kapitel § 5 (3) «[2]Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.» [30]	• Die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die zugrunde liegenden klinischen Studien liegen vor. • Diese Daten bilden die Basis für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa.
5. Kapitel § 5 (5): „[2]Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens **randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien** zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 durchgeführt wurden. [3]Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen **indirekten Vergleich** gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.“ [30]	• Direkt vergleichende RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für Pharmakokinetik-Endpunkte vor. • Es gibt keine Studien, die sich für indirekte Vergleiche eignen.
5. Kapitel § 5 (3): «[3]Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.» [30]	• Es ist sowohl unmöglich als auch unangemessen, für alle Endpunkte Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern.

4.3.0.1 Studienprogramm des pU und Anforderungen der Behörde (EMA)

Die frühe Nutzenbewertung stützt sich gemäß AM-NutzenV auf die Zulassungsstudien, die durch den pU durchgeführt worden sind: „Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung von neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. [6]“ Basis

sind dementsprechend die Studien, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden. In dem speziellen Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers (Hämophilie A) gibt es eine Leitlinie der EMA, die das geforderte Studienprogramm sehr genau vorschreibt [7]. Ein dieser Leitlinie entsprechendes Studienprogramm muss damit die Grundlage für die Nutzenbewertung sein.

Das vorgeschriebene Studienprogramm startet mit Studien zur Pharmakokinetik an Patienten mit schwerer Hämophilie A, die ≥12 Jahre alt und bereits mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt sind (PTPs = previously treated patients).

Nach Vorliegen der ersten Pharmakokinetik (PK)-Daten für die älteren Patienten (mindestens für 20 PTPs≥12 Jahre) starten PK-Untersuchungen an Kindern (6–12 Jahre und <6 Jahre).

Zusätzlich zum wesentlichen Wirksamkeitsendpunkt Pharmakokinetik werden in den Studien die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der Präparate bewertet.

Studien an nicht vorbehandelten Patienten (PUPs = previously untreated patients) werden erst nach Vorliegen ausreichender Daten für vorbehandelte Patienten (sowohl Erwachsene als auch Kinder) durchgeführt, d. h. erst nachdem Daten für mindestens 50 PTPs (≥12 Jahre) und 20 Kinder (<12 Jahre) mit jeweils mindestens 50 EDs (Expositionstage) vorliegen [7].

Das Konzept der verschiedenen klinischen Studien zur Bewertung von Faktor-VIII-Präparaten im Zulassungsverfahren oder in der Nachzulassungsphase ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.

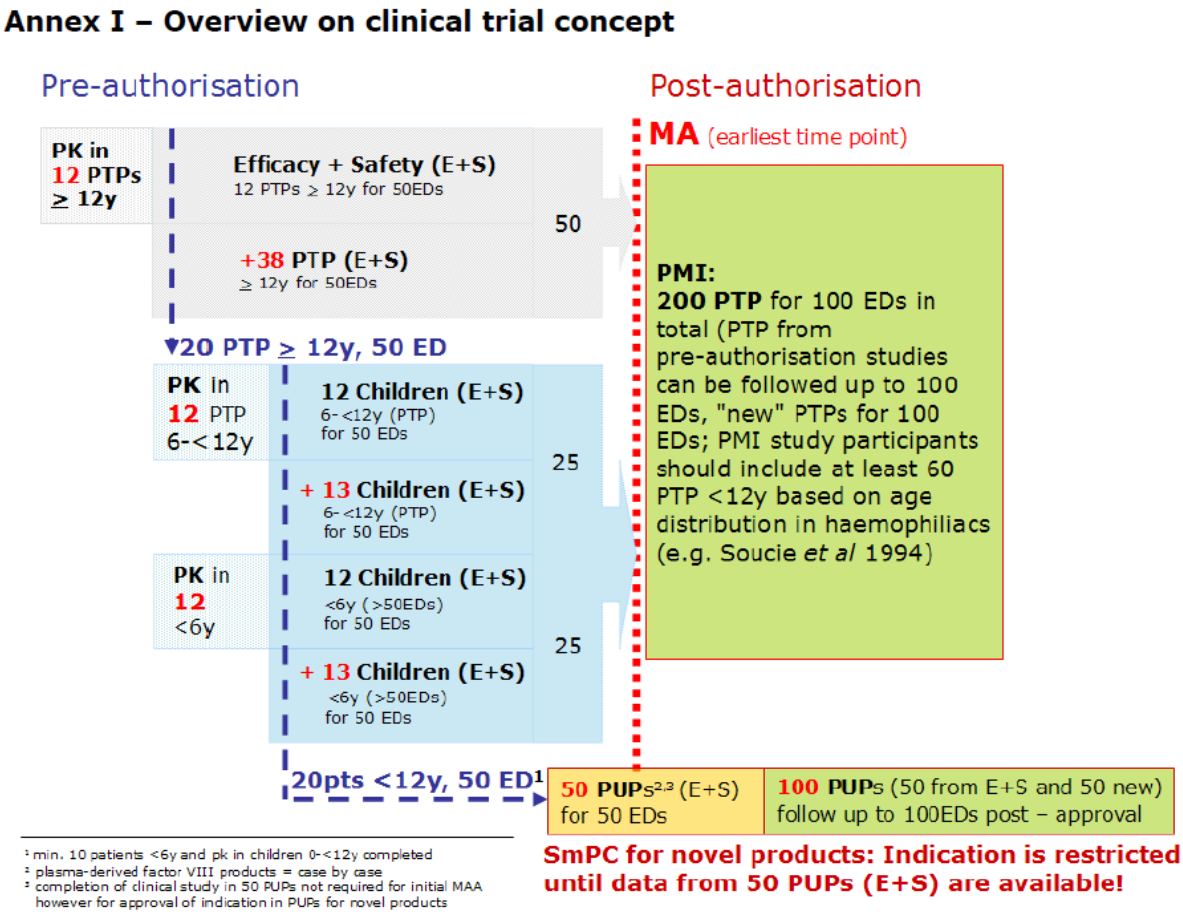


Abbildung 2: Von der Zulassungsbehörde (EMA) gefordertes Studienprogramm für neue Faktor-VIII-Präparate [7] (PTP=previously treated patient; PUP=previously untreated patient; PK=Pharmakokinetik; ED=Expositionstag)

Ein Vergleich mit anderen Präparaten ist nur für die Pharmakokinetik vorgesehen. Dies findet idealerweise in einem Crossover-Studiendesign statt, damit

a) ein individueller Vergleich der PK-Parameter für jeden Patienten möglich ist und

b) weniger Patienten rekrutiert werden müssen.

Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit wird in der Regel ein einarmiges Studiendesign verwendet. Im Gegensatz zur Pharmakokinetik ist es dafür notwendig, Daten über einen längeren Zeitraum zu sammeln, da eine ausreichende Anzahl an Blutungsereignissen und Operationen auftreten muss, um die Wirksamkeit der Behandlung adäquat zu bewerten. Abgesehen von der Studiendauer und der geforderten Anzahl an Studienteilnehmern, kann in parallelen Gruppen nicht gewährleistet werden, dass in gleichem Ausmaß Operationen notwendig werden oder eine ähnliche Anzahl an auftretenden Blutungen erreicht wird. Eine Vergleichbarkeit paralleler Gruppen in Bezug auf die zu behandelnden Ereignisse, die nicht vorgeplant werden können, kann so nicht gewährleistet werden.

Vergleichende Studien sind zur Beantwortung dieser medizinischen Fragestellung nicht zielführend.

4.3.0.2 Besondere Herausforderungen in der Nutzenbewertung von Faktor-VIII-Präparaten

In Bezug auf die Nutzenbewertung sieht sich ein pU mit einem neuen Faktor-VIII-Präparat zur Behandlung der Hämophilie A mit verschiedenen Problemen konfrontiert.

Es gibt keine Alternative zu dem von den Zulassungsbehörden geforderten Studienprogramm. Ergänzende Studien für die Nutzenbewertung müssten – wenn nötig und möglich – zusätzlich durchgeführt werden. Das vorgeschriebene Studienprogramm der EMA basiert auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens und berücksichtigt verschiedene krankheitsspezifische Aspekte:

- Die Wirkung der Faktor-VIII-Präparate ist bekannt und es handelt sich um die Substitution eines körpereigenen Proteins. Auf dieser Basis muss in erster Linie belegt werden, ob mit dem neuen Präparat gegenüber etablierten Präparaten bei gleicher Dosis vergleichbare Plasmaspiegel an Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:C) erreicht werden können.

  ->Erster Schritt: Vergleich der Pharmakokinetik mit bereits zugelassenen Präparaten (Nachweis der Bioäquivalenz)

- Die Pharmakokinetik-Parameter sind Surrogatparameter für die Wirksamkeit der Faktor-VIII-Präparate. Deswegen muss zusätzlich zu den Pharmakokinetik-Parametern als wichtigste Wirksamkeitsparameter getestet werden, ob die Behandlung mit dem neuen Präparat tatsächlich erfolgreich verläuft. Darüber hinaus können sich die Sicherheitsprofile der Präparate (unabhängig von der Faktor-VIII-Aktivität) unterscheiden.

  ->Zweiter Schritt: Bewertung der klinischen Wirksamkeit (Prophylaxe, Behandlung auftretender Blutungsereignisse, Prophylaxe von Blutungen im Rahmen von chirurgischen Interventionen) und Sicherheit der Therapie.

- Von Hämophilie A betroffene Patienten sind von Geburt an erkrankt. Die Krankheit kann nicht geheilt werden. Daher kann eine Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten jeden Alters notwendig sein. Dementsprechend werden sowohl erwachsene Patienten als auch Kinder im Studienprogramm eingeschlossen. Je jünger die Patienten sind, desto später im Zulassungsverfahren werden sie in klinische Studien aufgenommen, d. h. erst zu einem Zeitpunkt, wo bereits klinische Informationen über das neue Präparat vorliegen.

Das Studienprogramm des pharmazeutischen Unternehmers erfüllt die Anforderungen der EMA (s. nachfolgende Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Studienprogramm der EMA (vor der Zulassung) – Entsprechung durch den pU

Studie	**Vergleich**	**Studie des pU**
PK in PTPs ≥12 Jahre	bereits zugelassenes Faktor-VIII-Präparat	GENA-01, GENA-09[a]
Wirksamkeit und Sicherheit ≥12 Jahre	kein Komparator	GENA-01, GENA-08, GENA-09 (und Extension: GENA-04)[a]
PK in PTPs 6–12 Jahre	vorher verwendetes Faktor-VIII-Präparat	GENA-03
Wirksamkeit und Sicherheit in PTPs 6–12 Jahre	kein Komparator	GENA-03
PK in PTPs <6 Jahre	vorher verwendetes Faktor-VIII-Präparat	GENA-03
Wirksamkeit und Sicherheit in PTPs <6 Jahre	kein Komparator	GENA-03

[a]GENA-09 (und die Extensionsstudie GENA-04) sind zusätzlich zu den von der EMA geforderten Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 durchgeführt worden, die die primären pharmakokinetischen und klinischen Wirksamkeitsuntersuchungen für die Zulassung darstellen. GENA-09/GENA-04 liefern zusätzliche unterstützende Daten für Patienten mit schwer geschädigten Gelenken und hohen Blutungsraten in der medizinischen Vorgeschichte.

Nach Zulassung eines Faktor-VIII-Präparates werden weitere Studien (u. a. an PUPs[18]) durchgeführt.

Jede für die Nutzenbewertung herangezogene Studie muss entweder Teil des Zulassungsstudienprogramms sein oder zusätzlich dazu konzipiert und durchgeführt werden. Im letzteren Fall kann sie in der zeitlichen Abfolge jedoch in der Regel nicht zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vorliegen, da die Rekrutierung im Fall einer seltenen Erkrankung wie der Hämophilie A schwierig ist und die Zulassungsstudien naturgemäß die erste Priorität haben müssen.

Darüber hinaus muss die Überlegung erfolgen, ob eine solche Studie grundsätzlich durchführbar wäre, wie das Studiendesign aussehen müsste und welche Unterschiede zwischen den Präparaten überhaupt zu erwarten wären. Dies wird in den folgenden Abschnitten 4.3.0.3 bis 4.3.0.5 diskutiert.

[18] Eine „PUP-Studie“ mit Simoctocog alfa läuft bereits (GENA-05) und wird voraussichtlich 2018 abgeschlossen sein.

4.3.0.3 Erwartete Unterschiede zwischen einem neuen und einem etablierten Faktor-VIII-Präparat

4.3.0.3.1 Wirksamkeit

Alle rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate wirken wie das native Protein, das bei den Hämophilie-A-Patienten nicht oder nicht in ausreichendem Umfang vorhanden oder aktiv ist. Die fehlende Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität wird durch die Präparate substituiert. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht. Die Dosierung der Präparate erfolgt nach Internationalen Einheiten (International Units = I.U.), die durch Normierung auf den WHO-Standard bestimmt werden.

4.3.0.3.2 Sicherheit

4.3.0.3.2.1 Inhibitorische Antikörper

Bei Faktor-VIII-Präparaten handelt es sich um sehr sichere Präparate, die grundsätzlich mit geringen Nebenwirkungsraten und wenig gravierenden Sicherheitsrisiken verbunden sind [1, 31-39]. Das wichtigste schwerwiegende und je nach Patientengruppe auch häufige unerwünschte Ereignis ist jedoch das Auftreten inhibitorischer Antikörper. Dies führt in der Regel zu einem Wirkverlust und damit zum Auftreten von durch Faktor VIII unkontrollierbaren, im schlimmsten Fall lebensbedrohlichen Blutungen [40].

4.3.0.3.2.1.1 Vorbehandelte Patienten (PTPs)

Bei bereits vorbehandelten Patienten [previously treated patients (PTPs)] ist die Rate an neu auftretenden inhibitorischen Antikörpern in der Regel so niedrig, dass nicht erwartet wird, in Bezug auf dieses unerwünschte Ereignis im Rahmen einer klinischen Studie einen signifikanten Unterschied zeigen zu können (in einem systematischen Review von Xi et al. [41] lagen die Ereignisraten in 32 Studien zwischen 0,2 und 7,4 %, in der Regel aber im unteren Bereich, der gepoolte Effektschätzer eines Modells mit zufälligen Effekten war 1,5 % [95 % KI: [1,1 %; 2,2])][19]. Diese Einschätzung ist seit über 10 Jahren konsistent, in einem Expertenmeeting, das 2003 von der FDA organisiert wurde, wurde geschätzt, dass in PTPs die Inzidenz gebildeter Inhibitoren zwar 0,1 % betragen könne, aber auch 1–2 % oder mehr [42].

[19] Der gepoolte Effektschätzer bezieht sich auf die prozentualen Anteile an Patienten mit Inhibitoren, die in den in die Analyse eingeschlossenen Studien ermittelt worden waren. Die gepoolte Inzidenzrate der Inhibitorbildung war 3 pro 1000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall [1;4]).

Tabelle 4-15: Power-Berechnung verschiedener Szenarien (PTPs)

Berechnung mit der folgenden Näherungsformel (wie zitiert in [43]):

$$n = 16 \cdot \frac{\bar{\pi}(1-\bar{\pi})}{d^2}$$

Dabei ist $\bar{\pi} = (\pi_1 + \pi_2)/2$ und $d = \pi_1 - \pi_2$.

Die Näherungsformel gilt für die Annahme, dass α 5 % und die Power 80 % ist.

	Inhibitoren			**Notwendige Anzahl PTPs**	
Szenario	Intervention 1	Intervention 2	Differenz	pro Gruppe	PTPs (insgesamt)
a	1,5 %	0 %	1,5 %	ca. 530	ca. 1060

In vielen Studien mit vorbehandelten Patienten treten innerhalb des Studienzeitraums nur vereinzelt oder keine inhibitorischen Antikörper auf. Ein realistischer Schätzer für die Rate an neu auftretenden Inhibitoren ist 1,5 % [41][20]. Legt man diese 1,5 % zugrunde, würde man selbst unter der Annahme, dass ein neues Produkt keinerlei neue Inhibitoren verursacht, über 1.000 Patienten in eine solche Studie einschließen müssen, um ein statistisch signifikantes Ergebnis erwarten zu können. Die Durchführung einer derart großen Studie im Bereich Hämophilie A ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht realistisch (s. Tabelle 4-15 und 4.3.0.4).

Abgesehen von den Unterschieden zwischen den Gruppen benötigt man entsprechend große Studien, damit überhaupt Ereignisse mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintreten. Bei einer angenommenen Wahrscheinlichkeit von 0 % wäre die benötigte Studienpopulation unendlich groß, eine Studie mit 3.000 Patienten wäre notwendig, um ein Risiko von 1 zu 1.000 mit einer Sicherheit von 95 % auszuschließen (Keeling et al. 2008 [44]) und nur wenn die Inzidenz 1,5 % oder höher ist, kann man mit einer 95 % igen Wahrscheinlichkeit in einem oder mehr Patienten ein Ereignis erwarten, wenn man eine Population von 200 Patienten beobachtet (EMA 2011[7]).

Klinische Prüfungen mit der notwendigen Patientenzahl sind im Bereich der Hämophilie A aus den bereits genannten Gründen nicht zu realisieren. Darüber hinaus ist auch die Durchführung direkt vergleichender Studien mit PTPs insofern problematisch, als dass ein großer Teil dieser Patienten in der Vergangenheit bereits Inhibitoren entwickelt hatte, was das Risiko der Patienten erhöht. Aus diesem Grund ist es für PTPs noch schwieriger als für PUPs die Studienpopulation adäquat nach vorliegenden Risikofaktoren zu stratifizieren [42].

4.3.0.3.2.1.2 Nicht vorbehandelte Patienten (PUPs)

Bei nicht vorbehandelten Patienten [previously untreated patients (PUPs)] ist die Rate gebildeter inhibitorischer Antikörper und damit auch der zu erwartende Unterschied zwischen

[20] Die zeitliche Komponente wird bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt.

den Präparaten potentiell deutlich größer, allerdings ist auch das Patientenkollektiv wesentlich kleiner.

Tabelle 4-16: Power-Berechnung für verschiedene Szenarien (PUPs)

Berechnung mit der folgenden Näherungsformel (nach [43]):

$$n = 16 \cdot \frac{\bar{\pi}(1-\bar{\pi})}{d^2}$$

Dabei ist $\bar{\pi} = (\pi_1 + \pi_2)/2$ und $d = \pi_1 - \pi_2$.

Die Näherungsformel gilt für die Annahme, dass α 5 % und die Power 80 % ist.

	Inhibitors			**Notwendige Anzahl PUPs**		**Rekrutierungs-dauer (in Jahren)**	
Szenario	Inter-vention 1	Inter-vention 2	Differenz	pro Gruppe	PUPs (insgesamt)	Bei 20[a] Patienten pro Jahr	Bei 30[b] Patienten pro Jahr
a	30 %	10 %	20 %	ca. 65	ca. 130	6,5	4,3
b	28 %	14 %	14 %	ca. 135	ca. 270	13,5	9
c	31 %	24 %	7 %	ca. 650	ca. 1.300	65	43,3

[a]Anzahl der «neuerkrankten» (per definitionem PUPs) Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland pro Jahr.

[b]Erfahrungen zeigen, dass sich selbst bei international ausgelegten Studien maximal ca. 30 Patienten pro Jahr rekrutieren lassen.

Den verschiedenen Szenarien a–c, die in Tabelle 4-16 dargestellt sind, liegen verschiedene Annahmen zugrunde. Alle Berechnungen basieren auf der Verwendung der angegebenen Näherungsformel und der Annahme, dass in einer zu planenden Studie zwei gleich große Gruppen gebildet würden.

Den Szenarien a–c liegen verschiedene aus der Literatur bekannte Werte für die Raten gebildeter inhibitorischer Antikörper zugrunde [40, 45-50]. Dabei sind folgende Szenarien abgebildet:

- Szenario a stellt das im besten Fall für Simoctocog alfa erwartete Ergebnis dar, mit einem mit 10 % sehr niedrigen Wert für das zu bewertende Arzneimittel und mit 30 % dem, was geschätzt und gerundet im Mittel für die zweckmäßige Vergleichstherapie erwartet wird. In diesem Szenario ist der Unterschied zwischen den Gruppen maximal und damit die Anzahl der benötigten Patienten am niedrigsten.

- Szenario b stellt eine realistische Einschätzung der Raten gebildeter inhibitorischer Antikörper dar. Dabei entsprechen 14 % ungefähr den bisher niedrigsten beobachteten Werten für die zweckmäßige Vergleichstherapie [35-39] und 28 % der von Iorio et al. [45] beschriebenen mittleren Ereignisrate für rekombinante Präparate.

- Szenario c stellt ein für Simoctocog alfa ungünstiges Szenario dar, bei dem der wahre Wert für das zu bewertende Arzneimittel nur 7 Prozentpunkte unter dem Ergebnis der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt.

Für eine Fallzahlplanung würde man nicht das für Simoctocog alfa optimale Ergebnis in Szenario a zugrunde liegen, sondern einen etwas konservativeren Ansatz wählen. Dennoch müssten selbst bei Szenario a insgesamt 130 PUPs eingeschlossen werden. Dies entspricht von der Patientenzahl dem gesamten Studienprogramm, das für Simoctocog alfa mit PTPs durchgeführt wurde. PUPs sind seltenere Patienten, die Rekrutierung entsprechend schwieriger, selbst bei Zugrundelegung von Szenario a würde man mit einer Rekrutierungsdauer von ca. 5 Jahren und mehr rechnen (Tabelle 4-16). Dabei schließt diese Betrachtung noch keine anderen Faktoren mit ein, z. B. dass das Patientenkollektiv noch vergrößert werden muss, um eine gegebenenfalls notwendige Stratifizierung nach Risikofaktoren für die Inhibitorbildung vorzunehmen.

In den Szenarien b und c erhöht sich die minimal notwendige Patientenzahl auf 270 bzw. 1.300 und die erforderliche Rekrutierungszeit auf bis zu 65 Jahre.

4.3.0.3.2.2 Übertragung von Pathogenen

Neben unerwünschten Ereignissen, die direkt mit dem Wirkstoff verbunden sind, besteht bei aus humanem Plasma isolierten Proteinen immer ein Restrisiko der Pathogenübertragung. Es gab in der Vergangenheit immer wieder Fälle von Virusübertragungen, die durch die Verwendung von Faktor-VIII-Präparaten stattgefunden haben. Berichtete Fälle betreffen z. B. Hepatitis A (HAV), Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), Hepatitis E (HEV), HIV und Parvovirus B19. Der Großteil der dokumentierten Fälle von Pathogenübertragung datiert zurück in die 1980er und 1990er Jahre. Seitdem wurden vermehrt Screening-Verfahren des Spenderplasmas und zusätzliche Verfahren zur Virusinaktivierung eingeführt. Jeder dieser Schritte reduziert das Risiko der Übertragung von Viren. Keiner der Schritte eliminiert das Risiko nachgewiesenermaßen vollständig. Allein durch die Nachweisgrenzen der verwendeten Testverfahren verbleibt ein „theoretisches“ Risiko.

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (AK Blut) kommt in seinen Stellungnahmen (hier am Beispiel Hepatitis) zu den folgenden Ergebnissen:

- „Aufgrund nahezu völlig fehlender Berichte über HAV-Infektionen nach Applikation zellulärer Komponenten oder Transfusion von Plasma (Einzelpräparate) ist davon auszugehen, dass die unbemerkte HAV-Infektion eines Spenders sehr selten auftritt.“ [51]

- „Sachgemäß hergestellte Plasmaderivate sind bezüglich HBV als sicher zu betrachten.“ [52]

- „Heute sind Plasmaproteinpräparate sicher hinsichtlich HCV durch die Anwendung validierter Virusinaktivierungs- und Virusentfernungsverfahren, unterstützt durch das Spenderscreening auf Anti-HCV und die HCV-NAT-Testung im Plasmapool.“ [53]

- „In Deutschland ist das Risiko der Übertragung von HEV durch Blutprodukte nicht hinreichend untersucht.“ [54]

- „Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch mit virusinaktivierten Faktor-VIII-Konzentraten B19V übertragen worden ist. Übertragungen sind bei Empfängern von Gerinnungsfaktoren (FVIII, FIX, PPSB) und Fibrinkleber eindeutig dokumentiert. In einzelnen Fällen wurde die Übertragung von B19V durch Gerinnungsfaktoren mittels DNA-Sequenzanalyse belegt.“ [55]

Es handelt sich dementsprechend um Ereignisse, für die es gut dokumentierte Fälle gibt, die insgesamt aber entweder selten oder für eine Einschätzung nicht ausreichend untersucht sind.

Der Nachweis einer Übertragung von Pathogenen durch die Verabreichung von Prüfpräparaten ist im Rahmen einer Studie aus verschiedenen Gründen schwierig:

- Erwartete Ereignisraten zur Berechnung einer Fallzahl sind schwer zu bestimmen. Wie oben dargestellt, ist das Pathogenübertragungsrisiko durch die Einführung verbesserter Testungen des Ausgangsmaterials und der Zwischenprodukte sowie von effizienteren Inaktivierungs- und Entfernungsschritten während der Produktion deutlich reduziert worden.

  Die früher höhere Inzidenz konnte etwa für die bekannten Viren stark gesenkt werden, z. B. sank das Risiko einer transfusionsassoziierten HCV-Infektion von >1:500 auf ca. 1:1.000.000 [53], so dass historische Raten nicht für eine Abschätzung erwarteter Ereignisraten herangezogen werden können.

- Es handelt sich bei den Pathogenübertragungen um seltene Ereignisse, so dass man im Rahmen einer klinischen Studie die Unterschiede zwischen zwei Präparaten nicht zeigen kann.

- Es handelt sich nicht um einen genau definierten Endpunkt, sondern um verschiedene unterschiedliche Ereignisse.

  Es ist eine dokumentierte Tatsache, dass in der Vergangenheit Infektionen aufgetreten sind, die durch Faktor-VIII-Präparate übertragen wurden und für die Patienten teilweise zum Tod geführt haben [56]. Auf diese Ereignisse wurde mit entsprechenden Maßnahmen reagiert. Diese könnten sich aber bei Auftreten eines neuen Virus, das sich mit herkömmlichen Methoden nicht inaktivieren oder entfernen lässt, als wirkungslos erweisen. Somit stellen sie ein theoretisch höheres Risiko dar. In einer klinischen Studie werden aufgrund der unbekannten Natur dieser Ereignisse jedoch keine spezifischen Maßnahmen zur Detektion dieser Pathogene eingesetzt.

- Die Übertragung von Pathogenen, die nicht zeitnah mit dem Ausbruch einer Krankheit verbunden sind oder bei denen es gar keine klar ausgeprägte akute Phase gibt, wird im

Rahmen der Dauer klinischer Studien nicht klinisch sichtbar werden und eignet sich nicht als Endpunkt in einer klinischen Studie.

- Sollte in einer klinischen Studie der Verdacht aufkommen, dass eine verwendete Charge eines Produktes mit der Übertragung von Pathogenen assoziiert sein könnte, würde man die Behandlung mit dieser Charge **nicht** weiterführen, sondern sofort auf eine andere Charge und/oder ein anderes Produkt wechseln. Damit würde dann in der entsprechenden Studie jedoch die randomisierte Gruppenzuteilung aufgehoben.

Es gibt demnach eine Bandbreite von Aspekten, die die Übertragung von Pathogenen als Endpunkt in klinischen Studien ausschließen. Auch in der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien mit Faktor-VIII-Präparaten wird dieser Tatsache Rechnung getragen, indem ausgeführt wird:

„The safety of recombinant products with regard to viral contamination can only be reasonably assured by the application of virus testing within the manufacturing process and implementation of virus inactivation and removal steps during the manufacturing process". [7]

Übersetzt: Die Sicherheit rekombinanter Produkte bezüglich viraler Kontamination kann vernünftigerweise nur durch das Testen viraler Marker innerhalb des Herstellungsprozesses sowie das Implementieren von Virusinaktivierungs- und entfernungsschritte in den selbigen geschehen.

4.3.0.3.3 Erwartete Unterschiede – Fazit

Sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch in Bezug auf die Sicherheit ist die Bildung inhibitorischer Antikörper der einzige patientenrelevante Endpunkt, für den in klinischen Studien nach realistischer Einschätzung ein Unterschied zwischen zwei Faktor-VIII-Präparaten gezeigt werden könnte.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen einzelnen Präparaten wäre, wie oben ausgeführt, am ehesten für PUPs zu erwarten. Bei einer realistischen Beurteilung der zu erwartenden Unterschiede wären auch bei einer solchen „PUP-Inhibitor-Studie" auf jeden Fall mehr als 200 Patienten. Bei pessimistischer Betrachtung wären über 1.000 Patienten einzuschließen.

Diese PUPs wären zusätzlich zu den Zulassungsstudien zu rekrutieren.

4.3.0.4 Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer Studie

Die Durchführbarkeit einer direkt vergleichenden Studie zur Feststellung patientenrelevanter Unterschiede in Bezug auf die Bildung inhibitorischer Antikörper ist durch folgende Faktoren eingeschränkt:

- Patientenzahl
- Bereitschaft der Patienten, an der Studie teilzunehmen

- Bereitschaft der Zentren, an der Studie teilzunehmen
- Einschluss der Patienten in konkurrierende Studien
- Dauer und Größe der Studien (Finanzierbarkeit)

4.3.0.4.1 Patientenzahl

In Deutschland gibt es pro Jahr ca. 50 Neuerkrankungen (s. Modul 3.2.3), von diesen Patienten leiden nur ca. 40 % an schwerer Hämophilie A, d. h. es gibt pro Jahr ca. 20 neue Patienten, die entsprechend ihrer Erkrankung die Einschlusskriterien für eine „PUP-Inhibitor-Studie“ erfüllen würden (andere Ein- und Ausschlusskriterien und die Bereitschaft an der Studienteilnahme sind bei dieser Patientenzahl noch nicht berücksichtigt).

Diese Situation bedeutet konkret, dass bei einer realistischen Einschätzung der Risikodifferenz zwischen den Präparaten und der Vernachlässigung weiterer Faktoren, die bedingen, dass das Patientenkollektiv noch breiter angelegt werden muss, in Deutschland eine Rekrutierung 13,5 Jahre und mehr dauern würde.

Erfahrungen zeigen, dass selbst bei international ausgelegten „PUP“-Studien sich maximal ca. 30 Patienten pro Jahr rekrutieren lassen. Dies würde die Rekrutierung auf 9 Jahre verkürzen, bringt aber auch weitere Unsicherheitsfaktoren ins Spiel. Es können nur Länder berücksichtigt werden, die eine entsprechende Infrastruktur für die Versorgung mit der Studienmedikation haben. Darüber hinaus ist auch die ethnische Zugehörigkeit ein Risikofaktor für die Bildung inhibitorischer Antikörper (s. Modul 3.2.1.4.2.1), d. h. afrikanische Patienten scheinen ein höheres Risiko zu haben, was bei der Auswertung und bei der Planung entsprechender Studien ebenfalls zu berücksichtigen wäre.

4.3.0.4.2 Bereitschaft der Zentren an der Studie teilzunehmen

Abgesehen von den Patienten selbst müssen auch die teilnehmenden Zentren bereit sein, an einer Studie teilzunehmen und die Patienten innerhalb der Studie zu betreuen.

4.3.0.4.3 Einschluss der Patienten in konkurrierende Studien

Die verfügbaren Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und bereit sind an der Studie teilzunehmen, stehen nicht für eine Studie zur Verfügung, sondern stellen das Patientenkollektiv dar, aus dem alle entsprechenden Studien bedient werden müssen. Wie oben ausgeführt, schreibt die EMA eine Studie an PUPs nach Marktzulassung vor. Dies gilt für alle Faktor-VIII-Präparate.

4.3.0.4.4 Dauer und Größe der Studien (Finanzierbarkeit)

Angenommen, es würden ausreichend Patienten für die Durchführung einer Studie zur Verfügung stehen, mit der randomisiert und kontrolliert ein direkter Vergleich der Bildung inhibitorischer Antiköper bei dem zu bewertenden Arzneimittel und einem aktiven Komparator vorgenommen werden könnte, so müsste diese Studie für den pU auch finanzierbar sein. Im Rahmen einer solchen Studie muss das Konkurrenzprodukt vom pU käuflich erworben werden. Es würde sich um eine Studie handeln, die vom Umfang

(Patientenzahl) größer wäre als die Zulassungsstudien und die zusätzlich zum für die Zulassung notwendigen Studienprogramm durchgeführt werden müsste. Die Finanzierung des Konkurrenzproduktes zusätzlich zur Durchführung der Studien als solche ist von einem Umfang, dass das die Rentabilität der gesamten Entwicklung nicht mehr gegeben wäre.

Damit ist es nicht angemessen, eine Studie höchster Evidenzstufe zu fordern.

4.3.0.5 Fazit

Ein signifikanter Unterschied für patientenrelevante Endpunkte kann theoretisch maximal im Bereich der Bildung inhibitorischer Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) zu zeigen sein. Dafür steht die benötigte Patientenzahl von >270 einer Anzahl von <20 „neuerkrankten“[21] Patienten, die pro Jahr in Deutschland in eine solche Studie einzuschließen wären, gegenüber.

Eine Verringerung der Patientenzahl durch Konzeption der Studie in einem Cross-over Design ist nicht möglich, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Risiko eines PUPs in der ersten Phase der Studie ein anderes ist als das Risiko der gleichen Person in der zweiten Phase der Studie, wo es sich bei dem Patienten definitionsgemäß nicht mehr um ein PUP handeln kann. Darüber hinaus wären auch mit einem solchen Design die benötigten Patientenzahlen nicht realisierbar.

Randomisierte kontrollierte Studien, die das zu bewertende Arzneimittel direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichen und valide Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen, sind im Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers (Hämophilie A) nicht durchführbar.

Die Verfahrensordnung des G-BA äußert sich zu einer solchen Situation wie folgt:

„Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens.“ [30]

Die best verfügbare Evidenz im Fall Simoctocog alfa ist:

- RCT zur vergleichbaren Wirksamkeit von Simoctocog alfa und Kogenate® auf Basis der Pharmakokinetik -> Abschnitt 4.3.1
- Prospektive, einarmige klinische Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa -> Abschnitt 4.3.2

[21] „Neuerkrankt“ ist hier in Anführungszeichen gesetzt, um zu verdeutlichen, dass es zwar Patienten sind, die bei Betrachtung der Gesamtprävalenz in Deutschland als neu mit der Erkrankung diagnostizierte Patienten dazukommen, es sich jedoch dennoch um eine angeborene und nicht eine erworbene Krankheit handelt.

- Pathophysiologische Überlegungen und nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten zur Bewertung des Zusatznutzens -> Abschnitt 4.4.2

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT[a] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GENA-01	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs (Studienende September 2012, unabhängig von der Anzahl der EDs)	Simoctocog alfa, Kogenate®
GENA-03	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa (PK-Parameter gegenüber den vorherigen Produkten der Patienten)
GENA-08	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa
GENA-09	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa, Kogenate®
GENA-04	ja	ja	abgeschlossen	Ursprünglich geplant bis Simoctocog alfa in Russland zugelassen ist. Beendet 28.07.2011 (wegen stark verzögertem Zulassungsprozedere)	Simoctocog alfa
GENA-05	ja	ja	laufend	100 EDs, Maximum 5 Jahre	Simoctocog alfa
GENA-13	nein	ja	laufend	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa
GENA-21	ja	ja	laufend	ca. 7–9 Monate pro Patient, insgesamt ca. 16 Monate	Simoctocog alfa
GENA-11	nein	ja	abgeschlossen	-	Simoctocog alfa
GENA-15	nein	ja	noch nicht begonnen	-	Simoctocog alfa

[a]Vor dem Hintergrund des speziellen Anwendungsgebietes und der Seltenheit der Erkrankung sind an dieser Stelle nicht nur kontrollierte Studien, sondern auch einarmige Studien aufgeführt. Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse dieser Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der in Tabelle 4-17 abgebildete Studienstatus hat den Stand vom 16.09.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT[a] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GENA-05	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-13	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-21	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-11	Extension zur Studie GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, es gibt keine auswertbaren Daten.
GENA-15	Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht begonnen

[a]Zusätzlich zu RCT werden auch andere Studien aufgeführt, die vom Design Studien entsprechen, wie sie im Anwendungsgebiet A von der Zulassungsbehörde gefordert werden.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

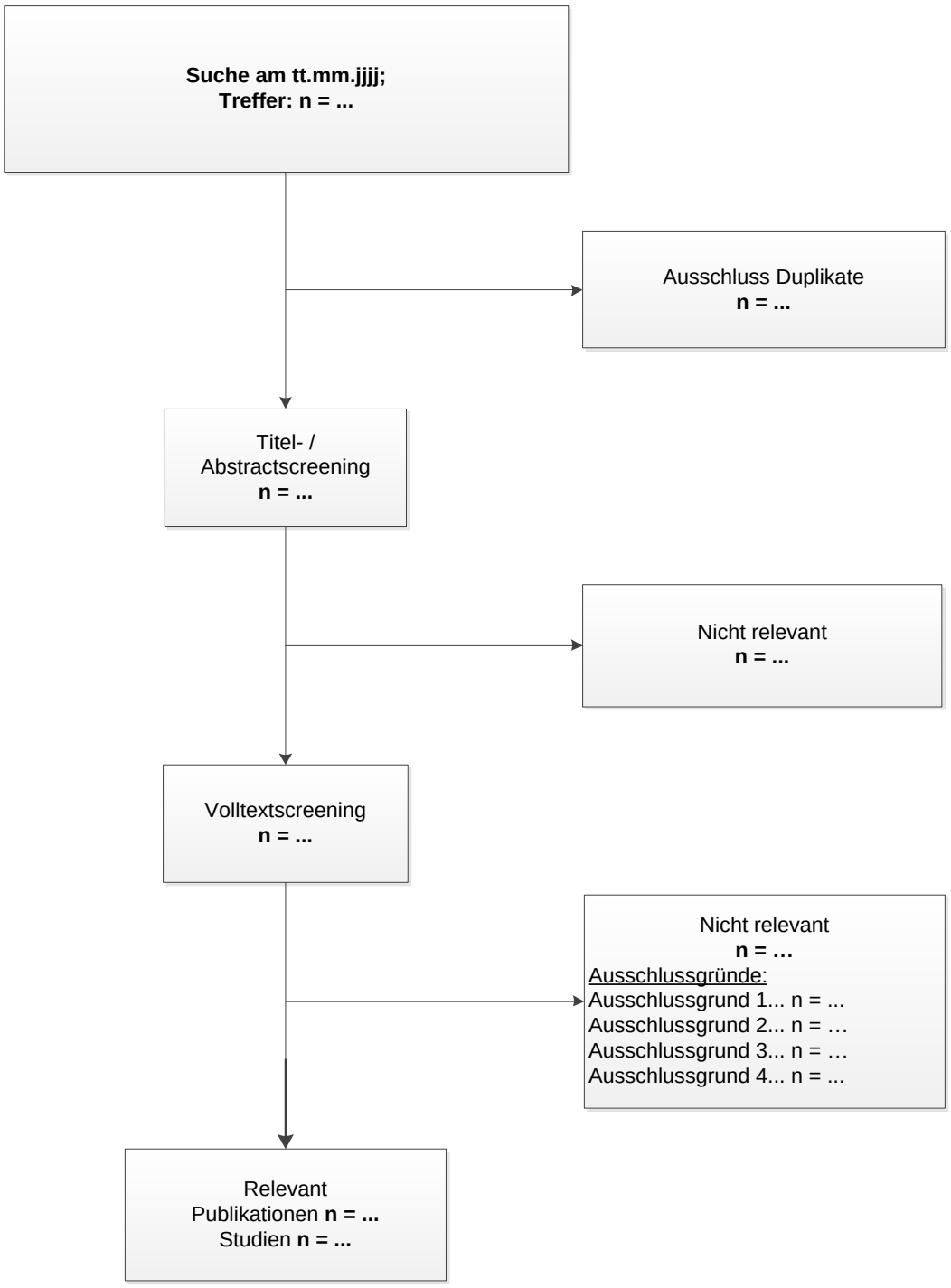
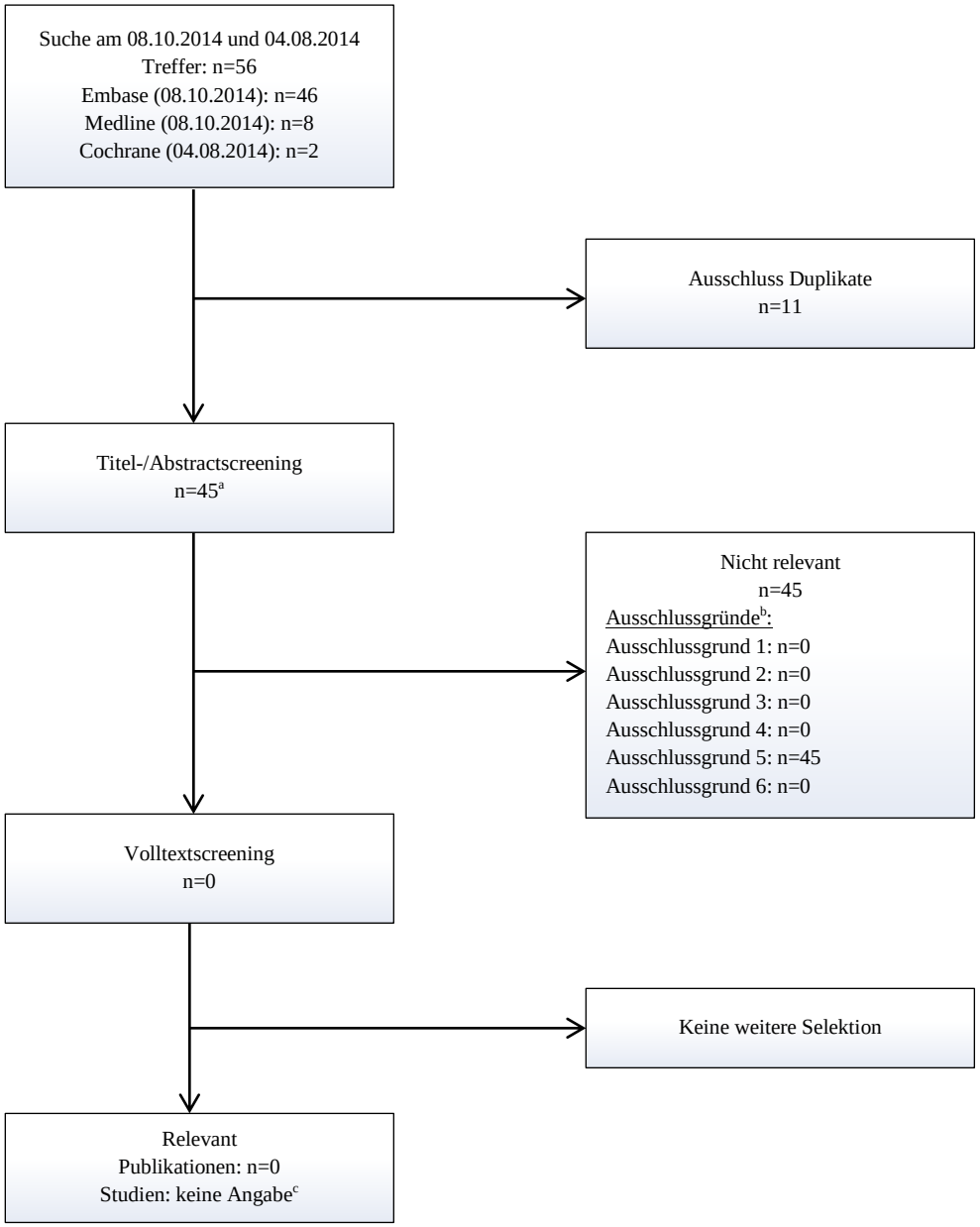


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



[a]Bis auf 1 Treffer wurden alle Treffer, die bei den Suchen in Medline und den Cochrane Libraries erhalten wurden, bei der Suche in Embase ebenfalls erhalten. In der Trefferliste, die über die Embase-Suche erhalten wurde, waren zusätzlich 2 Treffer doppelt.
[b]Die verschiedenen Ausschlussgründe sind in Abschnitt 4.2.2.2 des vorliegenden Dossiers definiert.
[c]Zu der Anzahl der Studien wird an dieser Stelle keine Angabe gemacht, denn es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei den ausgeschlossenen Treffern nicht auch Informationen über relevante Studien enthalten sind. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen, da es sich zu einem großen Teil um Konferenzbeiträge handelt. Alle relevanten Studien, zu denen Konferenzbeiträge gefunden wurden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, zu denen – sofern es sich um abgeschlossene Studien handelt- Studienberichte vorliegen. Diese Studienberichte sind im vorliegenden Dossier die für diese Studie relevante Quelle, Konferenzbeiträge sind ausgeschlossen, bzw. würden nur dann als mögliche Quelle berücksichtigt, wenn weder ein Studienbericht noch eine Publikation vorläge.

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT und Studien, die vom Design Studien entsprechen, wie sie von der Zulassungsbehörde gefordert sind) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
GENA-01 (NCT00989196, 2008-001563-11)	clinicaltrials.gov [57] ICTRP [58] EU Clinical Trials Register [59] PharmNet.Bund [60]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-03 (2010-018644-14)	ICTRP [61, 62] EU Clinical Trials Register [63] PharmNet.Bund [64] ISRCTN [65]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-08 (NCT01125813, 2009-011055-43)	clinicaltrials.gov [66] ICTRP [67] EU Clinical Trials Register [68] PharmNet.Bund [69]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-09	ICTRP [70] ISRCTN [71]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-04	ICTRP [72] ISRCTN [73]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-05 (NCT01712438, 2012-002554-23)	clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75, 76] EU Clinical Trials Register [77] PharmNet.Bund [78] ISRCTN [79]	ja	nein	laufend
GENA-21 (NCT01863758, 2013-001556-35)	clinicaltrials.gov [80] ICTRP [81, 82] EU Clinical Trials Register [83]	ja	nein	laufend
GENA-11 (NCT01341912, 2010-023242-69)	clinicaltrials.gov [84] ICTRP [85, 86] EU Clinical Trials Register [87] PharmNet.Bund [88]	ja	nein	abgeschlossen (keine auswertbaren Daten)
GENA-15 (NCT01992549, 2013-003997-28)	clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90, 91] EU Clinical Trials	ja	nein	noch nicht begonnen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	Register [92] PharmNet.Bund [93]			
GENA-13 (2011-001785-17)	ICTRP [94, 95] EU Clinical Trials Register [96] ISRCTN [97]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Zusätzlich zu RCT werden auch andere Studien aufgeführt, die vom Design Studien entsprechen, wie sie im Anwendungsgebiet A von der Zulassungsbehörde gefordert werden.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-19 sind zum 16.09.2014 aktuell.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT[d] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmige Studie						
GENA-01	ja	ja	nein	ja [26]	ja [57-60]	nein
GENA-03	ja	ja	nein	ja [27]	ja [61-65]	nein
GENA-08	ja	ja	nein	ja [25]	ja [66-69]	nein
GENA-09	ja	ja	nein	ja [23]	ja [70, 71]	nein
GENA-04	ja	ja	nein	ja [24]	ja [72, 73]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GENA-01	ja	ja	nein	ja [26]	ja [57-60]	nein
GENA-09	ja	ja	nein	ja [23]	ja [70, 71]	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Zusätzlich zu RCT werden auch andere Studien aufgeführt, die vom Design Studien entsprechen, wie sie im Anwendungsgebiet A von der Zulassungsbehörde gefordert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

In den Studien GENA-01 und GENA-09 erfolgte der Vergleich der Pharmakokinetik von Simoctocog alfa und Kogenate® in einem randomisierten kontrollierten Cross-over-Studiendesign – in Teil 1 der Studien. Die anderen Studien (Teil 2 von GENA-01 und GENA-09 sowie die Studien-GENA-03, GENA-08 und GENA-04) sind einarmige Studien. Diese

Studien sind hier in Kapitel 4.3.1 für eine bessere Übersicht mit aufgeführt, eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse aus diesen Studien erfolgt in 4.3.2.3.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GENA-01[a]	**multizentrische, prospektive, randomisierte, open-label, Cross-over-Studie**	**PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 12 Jahre und ≤ 65 Jahre alt (12 – 65)**	**Studienpopulation (n= 22)**	**≥6 Monate und ≥50 EDs (Studienende September 2012, unabhängig von der Anzahl der EDs)**	**Deutschland, Bulgarien, USA (insgesamt 9 Zentren) 06/2010 – 09/2012**	**AUC; $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, V_{ss}, CL, IVR, Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit, Immunogenität**
GENA-08	multizentrische, prospektive, randomisierte, open-label Studie	PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 12 (18 – 75)	Studienpopulation (n= 32)	≥6 Monate und ≥50 EDs	Österreich, Bulgarien, Deutschland, Vereinigtes Königreich (insgesamt 11 Zentren) 06/2010 – 01/2012	Prophylaxe, Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen; IVR, Verträglichkeit, Immunogenität
GENA-03	multizentrische, prospektive, nicht kontrollierte, open-label Studie	PTPs (≥50 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 2 Jahre und ≤ 12 Jahre alt	Studienpopulation (n= 59; 2–5 Jahre n= 29, 6–12 Jahre n= 30)	≥6 Monate und ≥50 EDs	Tschechien, Polen, Russland, Türkei, Frankreich, Rumänien, Vereinigtes Königreich (insgesamt 15 Zentren) 12/201 – 11/2012	Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen; AUC, IVR, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, V_{ss}, CL, Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit,

						Immunogenität
GENA-09[a]	**prospektive, randomisierte, open-label Cross-over-Studie**	**PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre alt (18 – 62)**	**Studienpopulation (n= 22)**	**≥6 Monate und ≥50 EDs**	**Russland (1 Zentrum) 03/2009 – 05/2010**	**AUC; IVR, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, V_{ss}, CL, Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit, Immunogenität**
GENA-04	open-label Extension zu GENA-09	PTPs, die an GENA-09 teilgenommen haben	Studienpopulation (n= 18)	Ursprünglich geplant bis Simoctocog alfa in Russland zugelassen ist. Beendet 28.07.2011 (wegen stark verzögertem Zulassungsprozedere)	Russland (1 Zentrum) 11/2009 – 07/2011	Langzeitimmuno-genität und Verträglichkeit; Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, IVR

[a]GENA-01 und GENA-09 umfassen unter anderem auch Daten, die in einem randomisierten, kontrollierten Studiensetting erhoben worden sind. Diese Studienergebnisse sind im vorliegenden Kapitel 4.3.1 im Detail dargestellt. Aus diesem Grund sind diese beiden Studien fett gedruckt.

[b]Zusätzlich sind in dieser Tabelle auch Studien aufgeführt, die zwar keine RCT sind, bei denen es sich aber um Studien handelt, die vom Design Studien entsprechen, die von der Zulassungsbehörde gefordert sind. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Abschnitt 4.3.2.3 detailliert dargestellt, die Studien selbst sind an dieser Stelle jedoch bereits mit aufgenommen, um einen besseren Überblick über die relevanten Studien zu geben.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT[c] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GENA-01[b]	**Teil 1 (PK)**	**Simoctocog alfa 50 IU/kg KG**	**Kogenate® 50 IU/kg KG**	-
		Crossover		
		Kogenate® 50 IU/kg KG	**Simoctocog alfa 50 IU/kg KG**	-
	Teil 2	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-03	PK	Simoctocog alfa 50 IU/kg KG	Vorher verwendetes Faktor-VIII-Präparat 50 IU/kg KG	
		Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-08		Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-09[b]	**Teil 1 (PK)**	**Simoctocog alfa 50 IU/kg KG**	**Kogenate® 50 IU/kg KG**	-
		Crossover		
		Kogenate® 50 IU/kg KG	**Kogenate® 50 IU/kg KG**	
	Teil 2	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-

GENA-04	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.	-

[a]Die Dosierungen erfolgen individuell nach Art der auftretenden Blutungen und notwendigen chirurgischen Eingriffe. Die Dosierungsempfehlungen in den Studien sind im folgenden Abschnitt 4.3.1.2.1.1 genauer erläutert.
[b]GENA-01 und GENA-09 umfassen Daten, die in einem randomisierten, kontrollierten Studiensetting erhoben worden sind. Diese Studienergebnisse sind im vorliegenden Kapitel 4.3.1 im Detail dargestellt. Aus diesem Grund sind diese beiden Studien fett gedruckt.
[c]Zusätzlich sind in dieser Tabelle auch Studien aufgeführt, die zwar keine RCT sind, bei denen es sich aber um Studien handelt, die vom Design Studien entsprechen, die von der Zulassungsbehörde gefordert sind. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Abschnitt 4.3.2.3 detailliert dargestellt, die Studien selbst sind an dieser Stelle jedoch bereits mit aufgenommen, um einen besseren Überblick über die relevanten Studien zu geben.

4.3.1.2.1.1 Dosierungsempfehlungen in den Studien

4.3.1.2.1.1.1 Pharmakokinetik und IVR

Für die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter und der Wiederfindungsrate (IVR) wurde jeweils eine Dosis von 50 IU FVIII/kg KG verabreicht.

Es gab in keiner Studie davon abweichende Dosierungen.

4.3.1.2.1.1.2 Prophylaxe

Die Prophylaxe erfolgt in den Studien in einer Dosierung, die sich im Rahmen 30–40 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag (oder dreimal pro Woche bewegt) hat.[22]

Zwei Dosiseskalationen (+5 IU/kg Körpergewicht) waren jeweils erlaubt, wenn eine unzureichende Wirksamkeit (definiert als ≥2 spontane BEs in einem Monat) festgestellt wurde.

4.3.1.2.1.1.3 Behandlung von Blutungsepisoden

Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab. Auch die klinische Verfassung des Patienten kann bei der individuellen Dosierung eine Rolle spielen.

[22] Die Dosierungsempfehlungen in den einzelnen Studien gestalteten sich wie folgt:
GENA-03: 30–40 IU FVIII/kg KG entweder jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche
GENA-08: 30–40 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag
GENA-09: 30+5 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag
GENA-04: 30+X IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag (X entspricht der Menge, die mehr verabreicht wurde, da nur komplette Vials zum Einsatz kamen.

Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt:

Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5

(unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt)

Die erforderlichen Zielspitzenspiegel[23] waren ungefähr:

- 40 % bis 60 % im Fall von leichten Blutungen
- 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren Blutungen
- 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen

Dosierungsempfehlungen[24] waren wie folgt:

- Leichte Blutungen (oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20–30 IU FVIII/kg alle 12–24 Stunden bis die Blutung gestillt ist
- Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30–40 IU FVIII/kg, alle 12–24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist.
- Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakraniale, intraabdomiale, gastrointestinale oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, im hinteren Rachenraum, „Iliopsoas sheath“ oder Augen/Retina, Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8–12 Stunden bis die Blutung gestillt ist.

4.3.1.2.1.1.4 Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate (IVR) bei dem speziellen Patienten.

Die benötigte Dosis wurde mittels folgender Formel bestimmt:

Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR(IU/dL)/(IU/kg).

Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben:

[23] Abweichende Zielspitzenspiegel in GENA-09: 20–40% bei leichten Blutungen, 30–60% bei moderaten bis schweren Blutungen und 80–100% bei schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen.

[24] Abweichende Dosierungsempfehlungen in GENA-09: 10–20 IU FVIII/kg bei leichten Blutungen, 15–30 IU FVIII/kg bei moderaten bis schweren Blutungen und Initialdosis 40–50 IU FVIII/kg bei schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen (Dosierungsintervalle und Charakterisierung der Art der Blutung waren in allen Studien identisch).

- Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion:

  25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff, um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50–60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12–24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).

- Größere Eingriffe:

  50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6–12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).

Die Dosierungsempfehlungen bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen waren in allen Studien identisch.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (±SD) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Größe (cm) MW (±SD) Median (Spanne)	Gewicht (kg) MW (±SD) Median (Spanne)	BMI MW (±SD) Median (Spanne)	HJHS (Total Score) MW (±SD) Median (Spanne)
GENA-01[a]	**22**	**39,6 (±14,1)** **41,0 (12 – 65)**	**0/100 %**	**174,0 (±9,41)** **176,0 (154 – 188)**	**72,7 (±15,6)** **69,5 (46 – 105)**	**23,9 (±4,79)** **23,0 (19 – 36)**	**38,4 (±30,3)** **31,5 (0 – 84)**
GENA-03	59 (2–5 Jahre n= 29, 6–12 Jahre n= 30)	6,1 (±2,97) 6,0 (2 – 12)	0/100 %	122,5 (±19,78) 122,0 (82 – 173)	26,7 (±12,33) 22,6 (8 – 73)	16,9 (±2,95) 16,0 (12 – 27)	0,8 (±2,03)[b] 0 (0 – 11)
GENA-08	32	37,3 (±13,6) 35,0 (18 – 75)	0/100 %	178,4 (±7,86) 180,0 (158 – 192)	82,5 (±18,0) 84,5 (47 – 127)	25,8 (±4,90) 25,7 (17 – 37)	34,6 (±32,2) 20,5 (0 – 117)
GENA-09[a]	**22**	**24,5 (±9,77)** **21,0 (18 – 62)**	**0/100 %**	**177,5 (±6,58)** **178,0 (166 – 191)**	**69,0 (±13,8)** **65,0 (50 – 105)**	**21,8 (±3,76)** **21,2 (17 – 33)**	**45,3 (±20,4)** **45,0 (17 – 82)**
GENA-04	18	25,83 (±10,55) 22,5 (18 – 62)	0/100 %	Keine näheren Angaben im Studienbericht (es handelt sich um eine Teilpopulation der Patienten in GENA-09)			46,5 (±21,24) 46,5 (17 – 82)

SD = Standardabweichung (standard deviation); MW = Mittelwert; BMI = Body Mass Index; HJHS = Hemophilia Joint Health Score

[a]GENA-01 und GENA-09 umfassen Daten, die in einem randomisierten, kontrollierten Studiensetting erhoben worden sind. Diese Studienergebnisse sind im vorliegenden Kapitel 4.3.1 im Detail dargestellt. Aus diesem Grund sind diese beiden Studien fett gedruckt.

[b]Werte sind für 53 Patienten vorhanden, für 6 Patienten lagen keine Daten vor.

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

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

Die Wirksamkeit von Simoctocog alfa wurde maßgeblich in drei multizentrischen, multinationalen Studien bewertet, dieses sind GENA-01, GENA-03 und GENA-08. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit auch in der supportiven Studie GENA-09 und deren Extension GENA-04 bewertet, wodurch unterstützende Daten gewonnen wurden. Im Gegensatz zu den zuerst genannten Studien handelt es sich bei GENA-09 um eine monozentrische Studie, in die erwachsene Patienten mit schwer betroffenen Gelenken und hohen Blutungsraten in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen wurden (d. h. Patienten, die in ihrer Vergangenheit nicht adäquat behandelt worden sind).

GENA-01 dient zur Bewertung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa bei der Bedarfsbehandlung von auftretenden Blutungsereignissen und in der Prophylaxe von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C≤1%). Im Gegensatz dazu wird in GENA-08, GENA-03, GENA-09 und GENA-04 zusätzlich die Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung [verabreicht jeden zweiten Tag oder auch dreimal pro Woche (in GENA-03)] untersucht.

GENA-01, mit der Pharmakokinetik (PK) als primärem Zielparameter, startete mit einer randomisierten Crossover-Phase (Teil 1), um die PK-Parameter von Simoctocog alfa mit denen von Kogenate® FS zu vergleichen. In Teil 2 der Studie wurde anschließend die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet.

GENA-03 und GENA-08 wurden mit der Wirksamkeit als primäre Zielkategorie konzipiert, wobei in GENA-03 ein Open-label-Vergleich der PK-Parameter von Simoctocog alfa und dem jeweils vorher verwendeten Präparat vorgenommen wurde. Dies erfolgte in fast der Hälfte der Patienten. Die anderen Patienten in GENA-03 und alle Patienten in GENA-08 begannen direkt nach der initialen IVR-Bewertung mit der Behandlungsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa.

So wie GENA-01 startete auch GENA-09 mit einer randomisierten Crossover-Phase (Teil 1), um die PK-Parameter von Simoctocog alfa mit denen von Kogenate® FS zu vergleichen. In Teil 2 der Studie wurde dann die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen).

GENA-04 war eine Extension zu GENA-09 mit dem Fokus auf Langzeitimmunogenität und -verträglichkeit als die primären Zielkriterien. Die Langzeitwirksamkeit von Simoctocog alfa wurde analog zu GENA-09 bewertet.

Die betrachtete Studienpopulation besteht zu 100 % aus männlichen Patienten. Da es sich bei der Hämophilie A um eine seltene X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt,

kommt schwere Hämophilie A bei Frauen so gut wie nicht vor, die Geschlechterverteilung spiegelt somit die Situation in Deutschland wider.

Hämophilie A ist eine angeborene Erkrankung, durch die gute Versorgung der Patienten in Deutschland haben sie eine nahezu normale Lebenserwartung. Damit können männliche Personen jeden Alters an Hämophilie A erkrankt sein, durch den Einschluss von Patienten zwischen 2 und 75 Jahren wird dies mit den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 abgedeckt.

Hämophilie A wird in drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) eingeteilt. In den Studien wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie A behandelt (Faktor-VIII-Restaktivität ≤ 1 %). Mit Ausnahme von GENA-01 waren die Patienten in allen Studien unter prophylaktischer Behandlung. Eine prophylaktische Dauertherapie wird in Deutschland in der Regel bei Patienten mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

In der Gesamtschau wird sowohl durch die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten als auch durch die Therapieregime der deutsche Versorgungskontext gut abgebildet, so dass eine entsprechende Übertragbarkeit gegeben ist.

Im Besonderen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien GENA-09 und GENA-04 auf den deutschen Versorgungskontext jedoch möglicherweise eingeschränkt. Es handelt sich um monozentrische Studien, die in Russland durchgeführt wurden. Die in den Studien eingesetzten Therapieregime entsprechen den Behandlungsstandards wie sie auch in Deutschland anzutreffen sind, aus der Studienkonzeption selbst lässt sich keine mangelnde Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ableiten. Es wurde jedoch beobachtet, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten stärker vorgeschädigte Gelenke hatten (gezeigt durch höhere HJHS-Werte). Dies ist ein Hinweis auf eine schlechtere Versorgung in der medizinischen Vorgeschichte, was eine von Deutschland abweichende medizinische Behandlung bedeutet. Eine stärke Vorschädigung der Gelenke kann sich sowohl auf Ansprechen auf die Behandlung als auch auf den Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten durch höhere Blutungsfrequenzen auswirken (schlechteres Ansprechen, höherer Verbrauch).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GENA-01 (Teil 1)[a]	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
GENA-09 (Teil 1)[a]	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

[a]Teil 2 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurde in einem offenen einarmigen Studiendesign durchgeführt, das Verzerrungspotential der zweiten Teile der beiden Studien ist dementsprechend im Abschnitt 4.3.2 bewertet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurden als randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt (zur detaillierten Beschreibung der Studien s. Anhang 4-E). Das Studiendesign war ein Cross-over-Design. Durch die Vorgabe einer Wash-out-Phase von mindestens 96 Stunden zwischen den Behandlungen wurde das Risiko eines Carry-over-Effektes minimiert. Die Wahl von mindestens 96 Stunden entspricht den Vorgaben der EMA für die Bewertung der Pharmakokinetik als Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien (Patienten sollen mindestens 4 Tage keine Faktor-VIII-Infusion erhalten haben [7]).

Die Randomisierung erfolgte über ein Computerprogramm.

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential erhöhende Aspekte konnten nicht festgestellt werden. Die Darstellung der Methoden und der Ergebnisse erfolgte transparent.

Weder der Patient noch die behandelnden Personen waren bezüglich der Intervention verblindet. Auf Studienebene ist dies nicht als verzerrend zu werten. Der primäre Endpunkt der Studien war die Pharmakokinetik. Zu diesem Zweck wurden zu prädefinierten Zeitpunkten Blutproben entnommen, die zentral analysiert wurden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung wird als ausgesprochen unwahrscheinlich eingestuft.

Generell sind in den Studien GENA-01 und GENA-09 fehlende Werte nicht ersetzt worden. In dem direkt vergleichenden Teil 1 der beiden Studien könnte dies potentiell das Ergebnis verzerren, v. a. wenn der Anteil der fehlenden Werte in den beiden Behandlungsgruppen

unterschiedlich wäre. In Teil 1 beider Studien gibt es jedoch keine fehlenden Werte, die ITT-Population entspricht der PP-Population.

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 4-25: Definition verschiedener Patientenpopulationen

Studien-population	**Definition**[a]	**Endpunkte, für deren Auswertung die Population relevant ist**	**Kommentar**
ITT (Intention-to-treat)	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Simoctocog alfa erhalten haben und für die Posttreatment-Daten erhalten wurden.	Wirksamkeit auf Basis der Pharmakokinetik (Bioäquivalenz)	Sowohl in GENA-01 als auch in GENA-09 entspricht die ITT-Population mit jeweils 22 Patienten der PK-PP-Population.
PP (Per-Protocol)	Alle Patienten in der ITT-Population ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse.	In Teil 1 der Studie (Ergebnisse aus RCT) entspricht die PP-Population der PK-PP-Population	
PK-PP	Alle randomisierten Patienten, die Teil 1 der Studie beendet haben, und in Teil 1 wie geplant beide Behandlungen erhalten haben, ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die PK-Ergebnisse	Wirksamkeit auf Basis der Pharmakokinetik (Bioäquivalenz)	

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT[b] mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Morbidität					Mortalität	Unerwünschte Ereignisse			HRQoL
Studie	**PK**	**Blutungs-ereignisse (Anzahl und Beschreibung)**	**Wirksam-keit der Behandlung von Blutungs-ereignissen**	**Wirksam-keit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)**	**Wirksam-keit der chirur-gischen Prophylaxe**	**Anzahl der Todesfälle**	**Gesamtraten (UEs, SUEs, Therapie-abbrüche aufgrund von UEs)**	**Nebenwirkungen (Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde, ADR)**	**Immuno-genität**	
Teil 1 von GENA-01[a]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja/nein[c]	ja/nein[c]	ja/nein[c]	nein
Teil 1 von GENA-09[a]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja/nein[c]	ja/nein[c]	ja/nein[c]	nein

[a]Weitere relevante Endpunkte der Studien, die hier mit „nein“ angegeben sind, sind unter 4.3.2.3 berichtet (Teil 2 der Studien). Die Studien GENA-01 und GENA-09 wurden in zwei Teilen durchgeführt, in Teil 1 (randomisiert kontrolliert) wurde die Pharmakokinetik im Vergleich mit Kogenate® untersucht. Da dieser Teil vom Studiendesign als RCT durchgeführt wurde, sind die entsprechenden Endpunkte hier dargestellt.
[b]Im Unterschied zur Darstellung in den vorangegangenen Tabellen Tabelle 4-21 bis Tabelle 4-23 sind in dieser Tabelle tatsächlich nur RCT aufgeführt.
[c]Unerwünschte Ereignisse und inhibitorische Antikörper werden bereits ab dem Screening-Zeitpunkt beobachtet und erfasst. Die Auswertung erfolgte jedoch über den gesamten Studienzeitraum, so dass die Ergebnisse für dies Endpunkte im Abschnitt 4.3.2.3 Berücksichtigung finden.
PK = Pharmakokinetik (z. B. AUC, $T_{1/2}$, C_{max}, IVR)
UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ADR = Nebenwirkung („adverse drug reaction“)
HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität („health related quality of life“)

4.3.1.3.1 Pharmakokinetik – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Pharmakokinetik

Studie	Operationalisierung
GENA-01 (Teil 1)	Für die Analysen der pharmakokinetischen Parameter wurden die FVIII-Spiegel zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: vor der Injektion und 0,25, 0,5, 0,75, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 30 und 48 Stunden danach. Die tatsächlichen Zeitpunkte waren zu dokumentieren. Die Messungen wurden in einem zentralen Labor durchgeführt. • AUC (Fläche unter der Kurve) Die Fläche unter der Kurve vom Baseline-Wert zu Unendlich normiert hinsichtlich der verabreichten Dosis (AUCnorm) ist der primäre Endpunkt der Studie GENA-01. Er berechnet sich für die FVIII:C (Faktor VIII-Gerinnungsaktivität), die sowohl über den chromogenen Assay (CHR Assay) als auch über den Einstufentest (OS Assay) bestimmt wird. Für die Berechnung der Recovery wird die tatsächliche Wirkstärke von Human-cl rh FVIII und dem Komparator verwendet. Die Berechnungen wurden über nicht-kompartimentelle Methoden durchgeführt, die zu vorab definierten Zeitpunkten gemessenen Plasmaspiegel (s. o.) dienten als Berechnungsgrundlage. • Weitere pharmakokinetische Parameter werden für FVIII:C berechnet. Dafür werden sowohl der chromogene Assay als auch der Einstufentest verwendet. Für die Berechnung der Recovery wird die tatsächliche Wirkstärke von Human-cl rh VIII und dem Komparator Kogenate®/Helixate® verwendet. Bei diesen Parametern handelt es sich um: ○ Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) ○ Die maximale Plasmakonzentration (C_{max} und C_{max}norm) ○ Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) ○ Die mittlere Verweilzeit (MRT) ○ Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{SS}) ○ Die Clearance (CL) • IVR Die inkrementelle In-vivo-Recovery (inkrementelle Wiederfindungsrate) der FVIII:C wird berechnet aus den Spiegel vor Injektion und der höchsten Konzentration nach der Injektion (0,25, 0,5, 0,75 und 1 Stunde nach der Infusion). Für die Berechnung der Recovery wird die tatsächliche Wirkstärke von Human-cl rh VIII und dem Komparator Kogenate®/Helixate® verwendet. Der IVR wurde für die ITT Population zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten bewertet (für die späteren Zeitpunkte s. Abschnitt 4.3.2.3). Für den Vergleich der pharmakokinetischen Profile wurden die Verhältnisse der geometrischen Mittel ($Ratio_{PK}$) und 90%-Konfidenzintervalle für ausgewählte, Dosis-unabhängige oder Dosis-adjustierte PK-Paramater dargestellt. $\text{RatioPK} = \frac{\text{PKhumanclrhFVIII}}{\text{PK Kogenate/Helixate}}$ PK steht für die folgenden primären und sekundären PK-Parameter: AUCnorm, $T_{1/2}$, C_{max}norm, CL, MRT, V_{SS} und Recovery. AUCnorm ist dabei die AUC, die auf die verbreichte Dosis normiert wurde. Die AUC ist die Fläche unter der Kurve von Baseline bis unendlich.
GENA-09 (Teil 1)	Für die Analysen der pharmakokinetischen Parameter wurden die FVIII-Spiegel zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: vor der Injektion und 0,25, 0,5, 0,75, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 30 und 48 Stunden danach. Die tatsächlichen Zeitpunkte waren zu dokumentieren. Die FVIII-Proben, die in der Studie gesammelt wurden, wurden in einem akkreditierten

zentralen Labor in den USA mit validierten CHR- und OR-Assaymethoden gemessen. Bei Bedarf (z. B. im Rahmen von chirurgischen Interventionen) konnte ein entsprechender Test auch lokal durchgeführt werden.

- AUC (Fläche unter der Kurve)
- Weitere pharmakokinetische Parameter werden für FVIII:C berechnet
  - Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$)
  - Die maximale Plasmakonzentration (C_{max})
  - Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max})
  - Die mittlere Verweilzeit (MRT)
  - Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{SS})
  - Die Clearance (CL)
- IVR

  Die inkrementelle In-vivo-Recovery (inkrementelle Wiederfindungsrate) der FVIII:C wird berechnet aus den Spiegel vor Injektion und der höchsten Konzentration nach der Injektion (0,25, 0,5, 0,75 und 1 Stunde nach der Infusion).

Für den Vergleich der pharmakokinetischen Profile wurden die Verhältnisse der geometrischen Mittel ($Ratio_{PK}$) und 90%-Konfidenzintervalle für ausgewählte, Dosis-unabhängige oder Dosis-adjustierte PK-Paramater dargestellt.

$$\text{RatioPK} = \frac{\text{PKhumanclrhFVIII}}{\text{PK Kogenate/Helixate}}$$

PK steht für die folgenden primären und sekundären PK-Parameter: AUCnorm, $T_{1/2}$, C_{max}norm, CL, MRT, V_{SS} und Recovery. AUCnorm ist dabei die AUC, die auf die verbreichte Dosis normiert wurde. Die AUC ist die Fläche unter der Kurve von Baseline bis unendlich.

RatioPK wird geschätzt über:

$$\hat{Ratio}_{PK} = \exp\left(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\log(PK_{i,human-clrhFVIII}) - \log(PK_{i,Kogenate/Helixate})\right)\right)$$

Dabei ist $PK_{i,Produkt}$ der jeweilige geschätzte PK-Parameter des Patienten i behandelt mit dem jeweiligen Produkt und n ist die Anzahl der Patienten mit vorhandenen PK-Ergebnissen zu beiden Produkten in der Analyse. Für die Berechnung der Konfidenzintervalle wird für die individuelle Differenz der logarithmierten PK-Parameter pro Patient eine Normalverteilung angenommen.

GENA-01 und GENA-09 (Teil 1 der Studien)

Es gelten die folgenden Definitionen:

Table 8 PK parameters estimated by non-compartmental analysis

Parameter	Definition	Measurement
C_{max}	Peak concentration observed	within 1 hour after end of the injection
$C_{max,norm}$	Observed peak concentration normalised for the dose given	$C_{max,norm} = \frac{C_{max}}{D}$ where D is the dose in IU administered according to the actual potency of the FVIII concentrate[1]
T_{max}	Time when C_{max} is observed	timing starts at end of infusion
$T_{1/2}$	Elimination half-life	using linear regression on the terminal phase[2] of the logarithm of the concentration; $T_{½} = \frac{\ln(2)}{K}$ (where K, the elimination rate constant, is determined as the slope of the regression line)
AUC_{last}	Area under the curve from time point $t=0$[3] (i.e. the end of drug infusion) to the last measured value	using the linear trapezoidal rule $AUC_{last} = \sum\left(\frac{(C_n + C_{n+1})}{2} \cdot \Delta t\right)$
AUC	Area under the curve from baseline to infinity	$AUC = \sum\left(\frac{(C_n + C_{n+1})}{2} \cdot \Delta t\right) + \frac{C_{last}}{K}$ (C_{last} is the last available measurement)
AUC_{norm}	AUC normalised with respect to the dose administered	$AUC_{norm} = \frac{AUC}{D}$ where D is the dose in IU administered according to the actual potency of the FVIII concentrate as described in [1] above.
AUMC	Area under the moment curve (from baseline to infinity)	$AUMC = \sum\left(\frac{(t_n \cdot C_n + t_{n+1} C_{n+1})}{2} \cdot \Delta t\right) + \frac{C_{last}}{K^2} + \frac{t_{last} \cdot$
MRT	Mean residence time	$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$
CL	Clearance	$CL = \frac{D}{AUC}$ where D is the actual dose administered (see remark [1] above)

Die tatsächliche Dosis D basierend auf der tatsächlichen Wirkstärke der verwendeten Charge der Studienmedikation war:

$$D = Dnom * \frac{\text{Actual Potency}}{\text{Labeled Potency}}$$

wobei Dnom mit der bezeichneten Dosis entsprechend dem Produktlabel korrespondiert. Für die Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Simoctocog alfa und Kogenate® wurde diese tatsächliche Dosis verwendet.

V_{ss}	Volume of distribution at steady state	$Vss = CL \cdot MRT$

Parameter	Definition	Measurement
IVR	Recovery (in vivo incremental recovery)	Determined from the FVIII level before and the peak level after the injection of *Human-cl rhFVIII* or the previously used FVIII concentrate, respectively $\mathrm{Re}c = \frac{(C_{max} - C_{pre}) \cdot BW}{D}$ where BW stands for the body weight in kg and D is the dose according to the actual potency of the FVIII concentrate as described in [1]

Für die Berechnungen (Ausnahme T_{max}) wurden die tatsächlichen Zeitpunkte der Probenahme verwendet.

FVIII:C-Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden für die PK-Berechnungen auf 0 gesetzt.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pharmakokinetik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GENA-01[a]	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig
GENA-09[a]	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

[a]Die Einstufung bezieht sich nur auf Teil 1 der Studien, Teil 2 ist jeweils eine einarmige Studie (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) mit einem dementsprechend hohen Verzerrungspotential (die Ergebnisse dazu sind in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) dargestellt)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der Studien GENA-01 und GENA-09 (AUCnorm von FVIII:C) und andere PK-Parameter wurden objektiv nach angemessenen PK-Methoden erhoben. Die Berechnungen erfolgen nach vorgegebenen Berechnungsverfahren, Basis sind die gemessenen Laborwerte (Plasmaspiegel). Die fehlende Verblindung von Prüfarzt und Patient hat dementsprechend keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die ITT-Population entspricht für beide Studien der PK-PP-Population, so dass auch die Tatsache, dass fehlende Werte in den Studien nicht ersetzt worden sind, nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt.

Das Verzerrungspotential wird für beide Studien (GENA-01 und GENA-09) für den Endpunkt Pharmakokinetik als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.1 Verabreichte Dosis

Die tatsächlich verabreichte Dosis der verabreichten Präparate wurde von dem zentralen Labor mit dem CHR-Assay und dem OS-Assay getestet. Die mittleren tatsächlichen Dosen in GENA-01 waren höher als die ausgezeichneten Dosen, mit einer Ausnahme, nämlich der mit OS-Assay bestimmten Dosen von Simoctocog alfa. Ein vergleichbares Bild ergibt sich in der unterstützenden Studie GENA-09.

Tabelle 4-29: Tatsächliche verabreichte Dosen

Studie	Assay	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-01 (PK-PP-Population, N=22)	CHR	Simoctocog alfa	58,3	3,7	58,7	53,9–64,7
		Kogenate®	55,8	2,9	56,7	51,1–62,3
	OS	Simoctocog alfa	48,6	3,3	47,1	45,2–54,0
		Kogenate®	64,3	5,6	63,6	56,4–79,8
GENA-09 (PK-PP-Population, N=22)	CHR	Simoctocog alfa	49,9	1,6	49,8	47,2–52,7
		Kogenate®	54,7	0,5	54,5	54,5–57,0
	OS	Simoctocog alfa	40,0	1,7	40,3	36,8–42,4
		Kogenate®	54,2	0,5	54,0	54,0–56,5

4.3.1.3.1.2 Fläche unter der Kurve (AUC)

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

4.3.1.3.1.2.1 Ergebnisübersicht GENA-01 und GENA-09

Tabelle 4-30: Ergebnisse für AUC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; PK-PP-Population; beide Assays

Studie	Parameter/ Assay	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung (Mittelwert)	Median	Range	Geometrisches Mittel	Standard-abweichung (geom. Mittel)	Ratio 90%-Konfidenz-intervall
GENA-01 (PK-PP-Population, N=22)	AUCnorm, h·IU/ml/(IU/kg)								
	CHR Assay	Simoctocog alfa	0,39	0,14	0,38	0,16–0,65	0,36	1,45	0,98 [0,87; 1,11]
		Kogenate® FS	0,38	0,09	0,37	0,24–0,60	0,37	1,26	
	OS Assay	Simoctocog alfa	0,37	0,11	0,35	0,17–0,64	0,35	1,36	0,97 [0,86; 1,09]
		Kogenate® FS	0,38	0,10	0,37	0,24–0,63	0,37	1,30	
	AUC, h·IU/ml								
	CHR Assay	Simoctocog alfa	22,55	7,79	22,29	8,37–38,1	21,18	1,45	1,03 [0,92; 1,15]
		Kogenate® FS	21,27	4,73	20,84	13,4–31,3	20,77	1,25	
	OS Assay	Simoctocog alfa	17,95	5,57	17,37	7,52–29,8	17,13	1,37	0,73 [0,65, 0,82]
		Kogenate® FS	24,22	6,04	23,88	14,7–36,7	23,50	1,29	
GENA-09 (PK-PP-Population, N=22)	AUCnorm, h·IU/ml/(IU/kg)								
	CHR Assay	Simoctocog alfa	0,29	0,12	0,26	0,13–0,62	0,28	1,45	0,88 [0,82; 0,96]
		Kogenate® FS	0,33	0,11	0,30	0,19–0,64	0,31	1,39	
	OS Assay	Simoctocog alfa	0,29	0,13	0,27	0,14–0,61	0,27	1,48	0,78 [0,73; 0,85]
		Kogenate® FS	0,37	0,13	0,36	0,20–0,71	0,35	1,41	
	AUC, h·IU/ml								

	CHR Assay	Simoctocog alfa	14,7	5,97	12,7	6,90–31,6	13,8	1,45	0,81 [0,75; 0,87]
		Kogenate® FS	18,0	6,09	16,6	10,3–34,7	17,0	1,39	
	OS Assay	Simoctocog alfa	11,8	5,22	10,8	5,79–25,2	10,8	1,49	0,58 [0,54; 0,63]
		Kogenate® FS	19,9	6,90	19,4	10,7–38,6	18,8	1,41	

[a]GENA-01: Geometrische Mittel der Ratios und Konfidenzintervalle erhalten aus einem ANOVA Modell; GENA-09: Konfidenzintervalle der Ratios aus Standardabweichung und logarithmierten Werten berechnet

4.3.1.3.1.2.2 Ergebnis GENA-01

Das Verhältnis der geometrischen Mittel [90% KI] für AUCnorm (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS) betrug 0,98 [0,87; 1,11], bestimmt über CHR und 0,97 [0,86; 1,09] bestimmt über den OS Assay, beide Werte liegen nahe bei 1. Mit beiden Testverfahren lagen die Mittelwerte innerhalb der akzeptierten Bandbreite für Bioäquivalenz (0,8 bis 1,25) [98].

4.3.1.3.1.2.3 Ergebnis GENA-09

Das Verhältnis der geometrischen Mittel [90% KI] für AUCnorm (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS) beträgt 0,88 [0,82; 0,96] bestimmt über CHR in einer Varianzanalyse der Cross-over-Daten. Die Mittelwerte lagen innerhalb der akzeptierten Bandbreite für Bioäquivalenz (0,8 bis 1,25) [98].

Die mittleren Werte der AUC waren für Simoctocog alfa niedriger als für Kogenate®, diese Unterschiede waren nach Normierung auf die verabreichte Dosis aber nicht mehr so ausgeprägt.

Der CHR-Assay ist die vom Europäischen Arzneibuch vorgeschriebene Messmethode zur Bestimmung der FVIII:C und ist dementsprechend auch in die Core SPC für Faktor-VIII-Präparate aufgenommen [19]. In den Zulassungsstudien wurde zusätzlich eine Bestimmung mit dem OS-Assay vorgenommen. Es wurde ein Ergebnis erhalten, das mit dem Ergebnis des CHR-Assay insgesamt vergleichbar ist. Mit dem OS-Assay ergibt sich für die Ratio der AUCnorm in einer Varianzanalyse ein Wert von 78 % mit einem zugehörigen 90 % Konfidenzintervall von [72,7 %; 84,5 %], sowohl der Mittelwert als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegen unter der Schwelle von 80 %, die für Bioäquivalenz vorgeschrieben ist. Dies ist vermutlich auf die ursprüngliche Füllmenge der Studienmedikation zurückzuführen. GENA-09 war die erste mit Simoctocog alfa durchgeführte Studie. Zu diesem Zeitpunkt gab es nur Vials mit 500 Einheiten, die jedoch ungefähr 20 % weniger, nämlich ca. 400 Einheiten, enthielten.

4.3.1.3.1.2.4 Metaanalyse

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

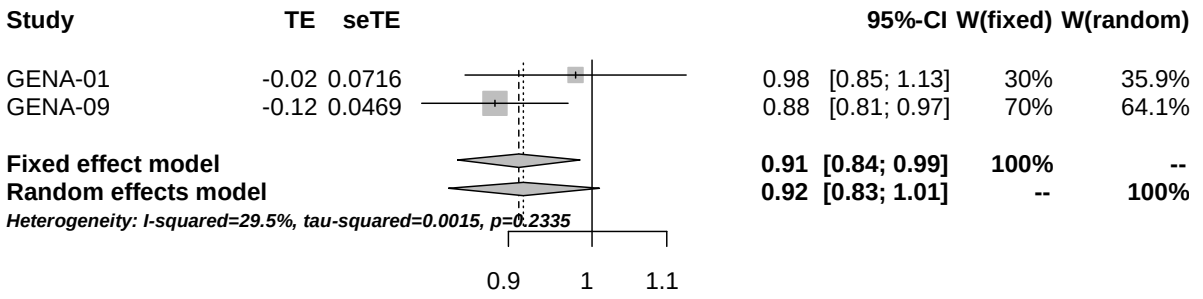


Abbildung 5: Meta-Analyse für Ratio AUCnorm aus RCT, CHR-Assay; Simoctocog alfa versus Kogenate® (Octocog alfa)

Mit einem I^2 von 29,5 % und p_Q=0,2335 sind die Ergebnisse der beiden Studien GENA-01 und GENA-09 zu den Ratios der AUCnorm nicht ausgesprochen homogen, es liegt aber wahrscheinlich nur unbedeutende Heterogenität vor.

Es fällt auf, dass der Effektschätzer für GENA-01 näher bei 1 liegt und die 1 auch in das Konfidenzintervall eingeschlossen ist. Obwohl das Ratio der AUCnorm auch in der supportiven Studie GENA-09 die Kriterien für Bioäquivalenz erfüllt, ist hier die 1 nicht eingeschlossen.

Für die Studie GENA-01 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. GENA-09 ist eine monozentrische in Russland durchgeführte Studie von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.1.2.1).

Die FVIII:C-Spiegel wurden über CHR- und OS-Assay in einem zentralen Labor erhoben, die Bestimmung über den chromogenen Assay ist nach europäischem Arzneibuch vorgeschrieben. Die Methode entspricht dem Vorgehen in Deutschland, so dass nach endpunktspezifischen Kriterien ebenfalls eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.3 Andere pharmakokinetische Parameter

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Andere pharmakokinetische Parameter" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Ergebnisübersicht GENA-01 und GENA-09 (CHR-Assay)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für andere pharmakokinetische Parameter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHR Assay); PK-PP-Population

Studie	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-01 (PK-PP-Population, N=22)	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	1,46	0,22	1,42	0,91–1,88
	Kogenate® FS	1,39	0,20	1,36	1,13–1,79
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,03	<0,01	0,03	0,02–0,03
	Kogenate® FS	0,03	<0,01	0,03	0,02–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,50	0,37	2,46	1,67–3,15
	Kogenate® FS	2,49	0,32	2,47	1,90–2,93
	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,35	0,23	0,25	0,25–1,00
	Kogenate® FS	0,34	0,20	0,25	0,25–1,00
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	14,7	9,96	12,5	5,41–55,6
	Kogenate® FS	16,1	5,88	14,4	9,03–30,0
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	19,5	12,0	16,9	7,32–66,7
	Kogenate® FS	20,0	5,61	18,2	11,3–34,3
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	2,94	1,18	2,66	1,54–6,44
	Kogenate® FS	2,75	0,64	2,70	1,67–4,24
	V_{ss}, ml/kg				
	Simoctocog alfa	49,6	17,3	46,1	35,5–110
	Kogenate® FS	53,3	13,6	48,7	37,6–90,5
GENA-09 (PK-PP-Population, N=22)	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	1,10	0,16	1,07	0,89–1,61
	Kogenate® FS	1,20	0,22	1,23	0,76–1,59
	C_{max} norm, IU/ml/(IU/kg)				

	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,03
	Kogenate® FS	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,17	0,28	2,10	1,77–3,06
	Kogenate® FS	2,17	0,39	2,23	1,36–2,77
	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,38	0,20	0,25	0,25–1,00
	Kogenate® FS	0,49	0,26	0,50	0,25–1,00
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	11,1	2,98	11,3	5,92–17,4
	Kogenate® FS	13,5	3,39	12,6	8,23–21,3
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	14,7	4,10	14,6	7,37–26,7
	Kogenate® FS	17,6	4,57	17,3	10,6–29,7
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	3,86	1,39	3,86	1,60–7,57
	Kogenate® FS	3,38	1,09	3,31	1,57–5,28
	V_{ss}, ml/kg				
	Simoctocog alfa	52,3	10,7	50,4	32,3–88,2
	Kogenate® FS	55,8	10,4	54,9	41,3–72,0

C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max}norm = maximum plasma concentration normalised to the dose administered; CL = clearance; IVR = in vivo recovery; MRT = mean residence time; OS = one stage; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; Vss = volume of distribution at steady state; IU = international unit; OS = one-stage

4.3.1.3.1.3.2 Ergebnis GENA-01

Die über den CHR Assay gemessenen pharmakokinetischen Parameter von Simoctocog alfa und Kogenate® FS sind zum Großteil vergleichbar. Die mittlere Halbwertszeit von Simoctocog alfa ist im Vergleich zu Kogenate® FS ein wenig kürzer (14,7±9,96 versus 16,1±5,88 h) und die mittlere Verweilzeit etwas niedriger (19,5±12,0 versus 20,0±5,61 h).

Die Werte bewegen sich in einem für Faktor-VIII-Präparate üblichen Rahmen.

4.3.1.3.1.3.3 Ergebnis GENA-09

Die über den CHR Assay gemessenen pharmakokinetischen Parameter von Simoctocog alfa und Kogenate® FS sind zum Großteil vergleichbar. Die mittlere C_{max} war für Simoctocog alfa zwar etwas höher als für Kogenate®, nach Korrektur entsprechend der Dosierung (C_{max}norm) waren die mittleren Werte jedoch identisch. Die mittlere IVR pro IU/kg war bei den beiden Produkten ebenfalls ähnlich. Die mittlere Halbwertszeit war bei Simoctocog alfa mit ca. 11 h etwas kürzer als bei Kogenate® (ca. 13 h), bewegte sich aber in einem Rahmen, der für

Faktor-VIII-Präparate erwartet wird. MRT und V_{SS} waren bei Simoctocog alfa leicht niedriger und CL leicht höher als bei dem Komparator.

Das Verhältnis der geometrischen Mittel der beiden Präparate (Varianzanalyse) beträgt für die IVR 101 % (90 % Konfidenzintervall: [93,5 %; 109,6 %].

Die Werte bewegen sich in einem für Faktor-VIII-Präparate üblichen Rahmen.

4.3.1.3.1.3.4 Ergebnisübersicht GENA-01 und GENA-09 (OS-Assay)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Andere pharmakokinetische Parameter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OS Assay); PK-PP-Population

Studie	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-01 (PK-PP-Population, N=22)	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	1,05	0,15	1,04	0,81–1,44
	Kogenate® FS	1,31	0,18	1,31	1,05–1,63
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,03
	Kogenate® FS	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,14	0,27	2,13	1,71–2,79
	Kogenate® FS	2,03	0,28	1,99	1,51–2,58
	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,43	0,28	0,25	0,25–1,00
	Kogenate® FS	0,41	0,27	0,25	0,25–1,00
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	17,1	11,2	13,7	11,1–64,8
	Kogenate® FS	18,8	5,94	17,2	10,6–30,3
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	22,5	14,2	18,1	12,1–81,4
	Kogenate® FS	24,2	6,76	22,4	15,0–37,7
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	2,96	0,97	2,86	1,56–6,01
	Kogenate® FS	2,82	0,72	2,72	1,59–4,13
	Vss, ml/kg				
	Simoctocog alfa	59,8	19,8	54,6	42,2–127
	Kogenate® FS	64,8	12,8	64,5	44,5–87,8
GENA-09 (PK-PP-Population, N=22)	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	0,89	0,23	0,83	0,59–1,54
	Kogenate ®FS	1,16	0,20	1,16	0,82–1,62
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,04
	Kogenate® FS	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,19	0,56	2,11	1,35–3,82

	Kogenate® FS	2,11	0,39	2,14	1,51–2,99
	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,38	0,21	0,25	0,25–1,00
	Kogenate® FS	0,38	0,19	0,25	0,25–1,00
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	11,4	3,94	10,92	6,02–22,8
	Kogenate® FS	16,2	5,88	14,86	8,52–29,0
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	15,8	5,63	15,3	8,58–33,4
	Kogenate® FS	21,5	7,56	20,2	11,7–40,9
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	3,94	1,44	3,75	1,63–7,22
	Kogenate® FS	3,06	1,06	2,79	1,40–5,04
	Vss, ml/kg				
	Simoctocog alfa	55,8	8,94	54,1	37,9–79,7
	Kogenate® FS	59,4	9,62	58,5	46,0–87,3

C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max}norm = maximum plasma concentration normalised to the dose administered; CL = clearance; IVR = in vivo recovery; MRT = mean residence time; OS = one stage; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; Vss = volume of distribution at steady state; IU = international unit; OS = one-stage

4.3.1.3.1.3.5 Ergebnis GENA-01

Mit dem Einstufentest wurden vergleichbare Ergebnisse erhalten wie mit dem CHR-Assay.

4.3.1.3.1.3.6 Ergebnis GENA-09

Mit dem Einstufentest wurden vergleichbare Ergebnisse erhalten wie mit dem CHR-Assay.

4.3.1.3.1.3.7 Vergleich Simoctocog alfa versus Kogenate® FS (beide Studien, beide Assays)

Tabelle 4-33: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), CHR Assay; PK-PP-Population

Studie	Parameter	Verhältnis (Ratio)[a] (Mittelwert)	90% KI der mittleren Ratios
GENA-01 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,01	0,96; 1,06
	IVR	1,01	0,96; 1,06
	$T_{1/2}$	0,86	0,70; 1,04
	MRT	0,90	0,76; 1,07
	CL	1,02	0,90; 1,14
	Vss	0,92	0,82; 1,03
GENA-09 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,01 (±1,21)	0,94; 1,09
	IVR	1,01 (±1,24)	0,94; 1,09
	$T_{1/2}$	0,82 (±1,33)	0,74; 0,91
	MRT	0,83 (±1,19)	0,78; 0,88
	CL	1,13 (±1,24)	1,05; 1,22
	Vss	0,94 (±1,29)	0,85; 1,03

[a]GENA-01: Geometrische Mittel und KI erhalten aus einem ANOVA Modell; GENA-09: Geometrische Mittel, Konfidenzintervalle aus Standardabweichung und logarithmierten Werten berechnet
CHR = chromogenic; C_{max}norm = maximum plasma concentration normalised to the dose administered; CI = confidence interval; CL = clearance; IVR = in vivo recovery; MRT = mean residence time; $T_{1/2}$ = halflife; V_{SS} = volume of distribution at steady state; IU = international unit.

Die mit dem chromogenen Assay in der pivotalen Studie GENA-01 erhaltenen PK-Werte sind für Simoctocog alfa und Kogenate® weitestgehend vergleichbar. Die Verhältnisse der Mittelwerte für C_{max}norm, IVR, CL und V_{SS} befinden sich im für Bioäquivalenz akzeptierten Rahmen von 0,8 bis 1,25, alle 90 %-Konfidenzintervalle schließen die 1 ein.

Tabelle 4-34: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), OS Assay; PK-PP-Population, N=22

Studie	Parameter	Verhältnis (Ratio)[a] (Mittelwert)	90% KI der mittleren Ratios
GENA-01 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,06	1,01; 1,11
	IVR	1,05	1,01; 1,11
	$T_{1/2}$	0,86	0,74; 1,01
	MRT	0,87	0,75; 1,02
	CL	1,03	0,92; 1,17
	V_{SS}	0,90	0,82; 1,00
GENA-09 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,03 (±1,26)	0,94; 1,12
	IVR	1,03 (±1,30)	0,93; 1,13
	$T_{1/2}$	0,71 (±1,26)	0,65; 0,78
	MRT	0,74 (±1,21)	0,69; 0,79
	CL	1,28 (±1,23)	1,18; 1,38
	V_{SS}	0,94 (±1,26)	0,86; 1,02

[a]GENA-01: Geometrische Mittel und KI erhalten aus einem ANOVA Modell; GENA-09: geometrische Mittel, Konfidenzintervalle aus Standardabweichung und logarithmierten Werten berechnet.

C_{max}norm = maximum plasma concentration normalised to the dose administered; CI = confidence interval; CL = clearance; IVR = in vivo recovery; MRT = mean residence time; OS = one stage; $T_{1/2}$ = half-life; V_{SS} = volume of distribution at steady state; IU = international unit.

Die mit dem Einstufentest in der pivotalen Studie GENA-01 erhaltenen pharmakokinetischen Werte sind für Simoctocog alfa und Kogenate® weitestgehend vergleichbar. Die Verhältnisse der Mittelwerte für C_{max}norm, IVR, CL und V_{SS} befinden sich im für Bioäquivalenz akzeptierten Rahmen von 0,8 bis 1,25, alle 90%-Konfidenzintervalle schließen die 1 ein. Die unteren 90%-Konfidenzintervallgrenzen für die Halbwertszeit und die mittlere Verweilzeit liegen unterhalb 0,8.

4.3.1.3.1.3.8 Metaanalysen

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse für verschiedene PK-Parameter der Studien GENA-01 und GENA-09 metaanalytisch zusammengefasst. Die Forest-Plots und die jeweils im Forest-Plot

angegebenen Konfidenzintervalle basieren auf einem α von 0,05, d. h. es handelt sich um 95%-Konfidenzintervalle. Diese Darstellung ist geeignet, um eine mögliche Heterogenität der Ergebnisse adäquat zu beurteilen. Die sich aus der Metaanalyse ergebenden Effektschätzer inklusive der 90%-Konfidenzintervalle, die für die Beurteilung von Bioäquivalenz herangezogen werden, sind im Anschluss an die Darstellung der Forest-Plots in Tabelle 4-35 und außerdem in der Zusammenfassung (Abschnitt 4.3.1.3.3) in Tabelle 4-37 angegeben.

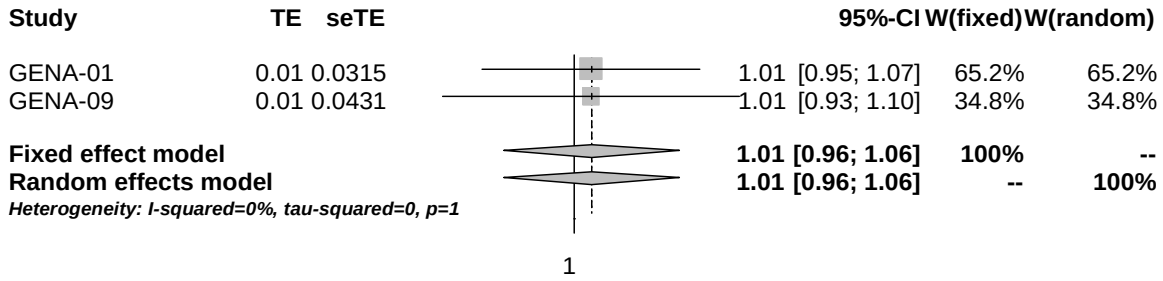


Abbildung 6: Meta-Analyse für Ratio C_{max}norm aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Die Ergebnisse für C_{max}norm sind in den beiden Studien GENA-01 und GENA-09 fast identisch. Dies zeigt sich auch durch eine sehr gute Homogenität in der Metaanalyse, einem I^2 von 0 % und einem p_Q von 1.

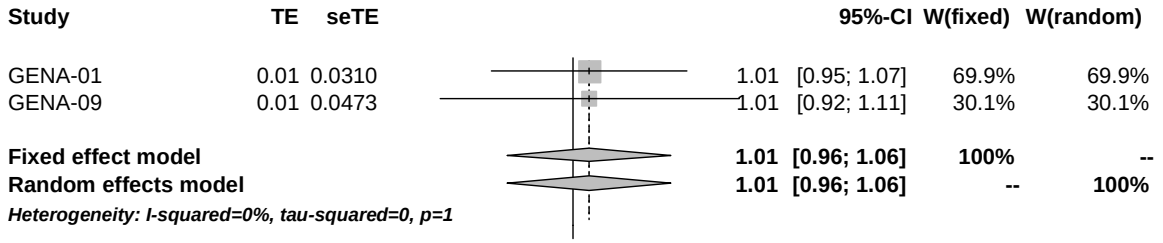


Abbildung 7: Meta-Analyse für Ratio IVR aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Die Ergebnisse für IVR sind in den beiden Studien GENA-01 und GENA-09 fast identisch. Dies zeigt sich auch durch eine sehr gute Homogenität in der Metaanalyse, einem I^2 von 0 % und einem p_Q von 1.

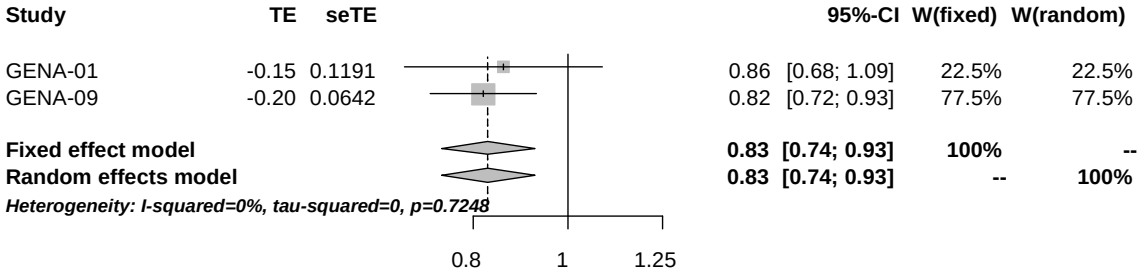


Abbildung 8: Meta-Analyse für Ratio $T_{1/2}$ aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Die Ergebnisse für die Halbwertszeit sind in GENA-01 und GENA-09 gut vergleichbar. Mit einem I^2 von 0 % und einem p_Q-Wert von 0,7248 gibt es keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität. In beiden Studien liegt der Effektschätzer leicht unter 1.

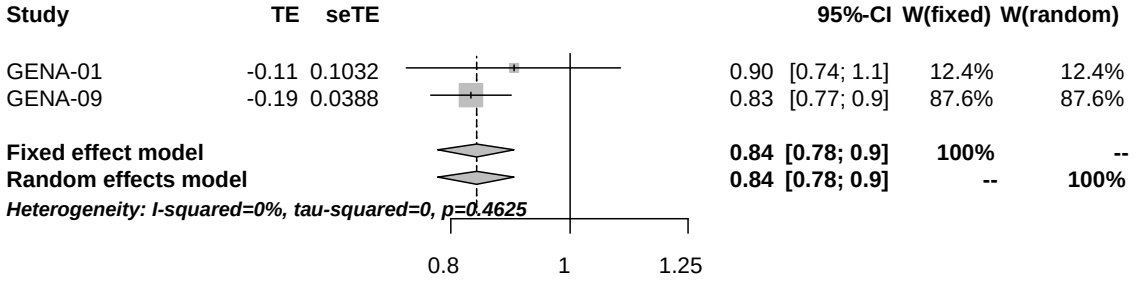


Abbildung 9: Meta-Analyse für Ratio MRT aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Die Ergebnisse für die mittlere Verweildauer sind in GENA-01 und GENA-09 gut vergleichbar. Mit einem I^2 von 0 % und einem p_Q-Wert von 0,4625 gibt es keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität. In beiden Studien liegt der Effektschätzer leicht unter 1.

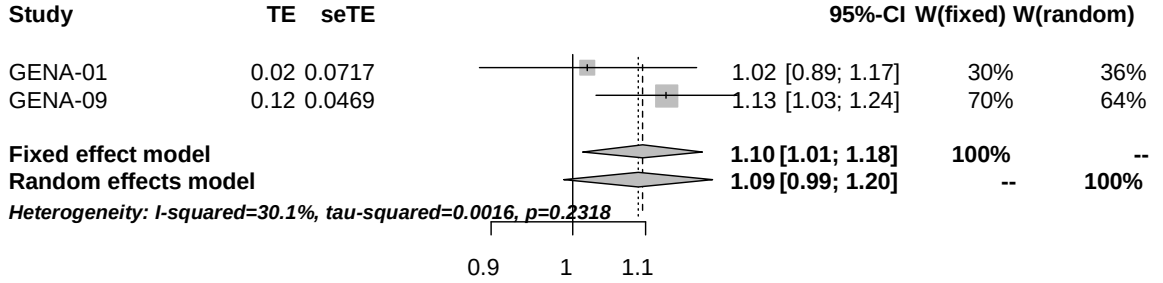


Abbildung 10: Meta-Analyse für Ratio CL aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Mit einem I^2 von 30,1 % und einem p_Q-Wert von 0,2318 liegt wahrscheinlich unbedeutende bis mittelmäßige Heterogenität vor.

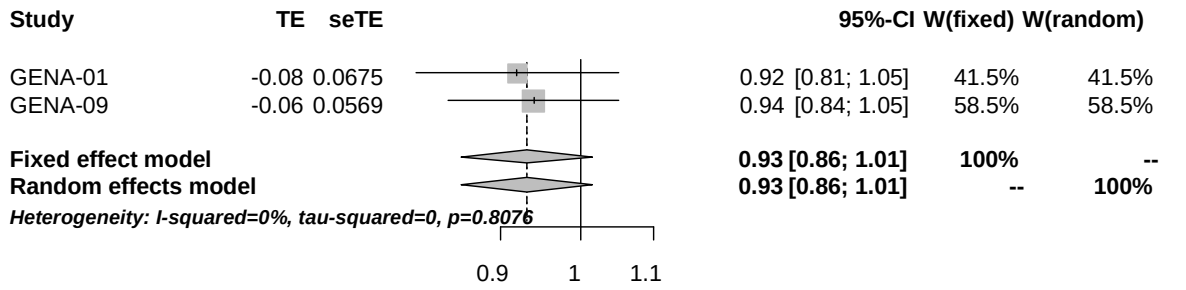


Abbildung 11: Meta-Analyse für Ratio V_{SS} aus RCT (CHR-Assay); Simoctocog alfa versus Kogenate®

Die Ergebnisse für die mittlere Verweildauer sind in GENA-01 und GENA-09 gut vergleichbar. Mit einem I^2 von 0 % und einem p_Q-Wert von 0,8076 gibt es keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität. Der Effektschätzer liegt sehr nahe bei 1.

Tabelle 4-35: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), Ergebnisse der Metaanalysen, CHR Assay; PK-PP-Population

Studie	**Parameter**	**Ergebnis der Metaanalyse [90 % KI]**
GENA-01 und GENA-09 PK-PP-Population, jeweils N=22	Ratio C_{max}norm	1,01 [0,97; 1,05]
	Ratio IVR	1,01 [0,97; 1,05]
	Ratio $T_{1/2}$	0,83 [0,76; 0,91]
	Ratio MRT	0,84 [0,79; 0,89]
	Ratio CL	1,09 [1,00; 1,18]
	Ratio V_{SS}	0,93 [0,87; 1,00]

Für die Studie GENA-01 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. GENA-09 ist eine monozentrische in Russland durchgeführte Studie von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.1.2.1). Die FVIII:C-Spiegel wurden mittels CHR- und OS-Assay in einem zentralen Labor erhoben, die Bestimmung über den chromogenen Assay ist nach europäischem Arzneibuch vorgeschrieben. Die Methode entspricht dem Vorgehen in Deutschland, so dass nach endpunktspezifischen Kriterien ebenfalls eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.4 Zusammenfassung

Insgesamt werden die Ergebnisse des primären Endpunktes (AUCnorm) von den Ergebnissen der anderen PK-Parameter gestützt. Bioäquivalenz der beiden Präparate Nuwiq® (Simoctocog alfa) und Kogenate® (Octocog alfa) wurde gezeigt.

Bei keinem der untersuchten Parameter gab es in den Metaanalysen Hinweise auf bedeutsame Heterogenität. Die C_{max}norm und die IVR sind für Simoctocog alfa und Kogenate® in beiden Studien nahezu identisch. Ähnliches gilt für das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{SS}). $T_{1/2}$ und MRT sind bei Simoctocog alfa etwas niedriger als bei Kogenate®, die CL etwas höher. Die Unterschiede in den letztgenannten Parametern sind jedoch nicht ausreichend, um zu einer abweichenden Bewertung zu gelangen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Weder in der Studie GENA-01 noch in der Studie GENA-09 war a priori eine Subgruppenanalyse geplant.

Nach Vorliegen der Daten und dem Vergleich der PK-Parameter von Studienbeginn und nach 6 Monaten wurde für die Studie GENA-01 explorativ eine Auswertung unter Ausschluss der Patienten aus Bulgarien durchgeführt. Die Ergebnisse unterstützen die Aussagen der Analyse der Gesamtpopulation, für Details sei auf den Studienbericht verwiesen [26].

In der Studie GENA-03 wurden die Ergebnisse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für zwei verschiedene Altersgruppen (2–5 Jahre und 6–12 Jahre) ausgewertet. Die Ergebnisse der Studie GENA-03 sind Bestandteil von Abschnitt 4.3.2.

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.

In randomisierten kontrollierten Studien wurde die Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kogenate® (Octocog alfa) gezeigt.

Für Simoctocog alfa konnte in zwei RCT Bioäquivalenz mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kogenate® (Octocog alfa) gezeigt werden. Damit ist eine vergleichbare Wirksamkeit der Präparate belegt.

Der primäre Endpunkt der Studien war die AUCnorm, d. h. die auf die tatsächlich verabreichte Dosis normierte Fläche unter der Kurve. Die Ratios der AUCnorm von Simoctocog alfa und Kogenate® erfüllen dabei die Kriterien für Bioäquivalenz.

Tabelle 4-36: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population

Datengrundlage	**Parameter**	**Geometrisches Mittel des Ratios Mittelwert [90 % KI]**	**Ergebnis der Metaanalyse [90 % KI]**
GENA-01 PK-PP-Population, N=22	AUCnorm	0,98 [0,87; 1,11]	
GENA-09 PK-PP-Population, N=22	AUCnorm	0,88 [0,82; 0,96]	
GENA-01 und GENA-09	AUCnorm		0,92 [0,85; 1,00]

[a]GENA-01: Geometrische Mittel und KI erhalten aus einem ANOVA Modell; GENA-09: Geometrische Mittel, Konfidenzintervalle aus Standardabweichung und logarithmierten Werten berechnet

Die Metaanalyse der Studien GENA-01 und GENA-09 gibt Hinweise auf wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität. Der aus der Metaanalyse erhaltene Effektschätzer erfüllt ebenfalls die Kriterien für Bioäquivalenz.

Tabelle 4-37: Verhältnisse des Ergebnisses für verschiedene pharmakokinetische Parameter (Simoctocog alfa in Relation zu Kogenate® FS), CHR Assay; PK-PP-Population

Studie	**Parameter**	**Ratio (Verhältnis), Mittelwert[a] [90 % KI]**	**Ergebnis der Metaanalyse [90 % KI]**
GENA-01 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,01 [0,96; 1,06]	
	IVR	1,01 [0,96; 1,06]	
	$T_{1/2}$	0,86 [0,70; 1,04]	
	MRT	0,90 [0,76; 1,07]	
	CL	1,02 [0,90; 1,14]	

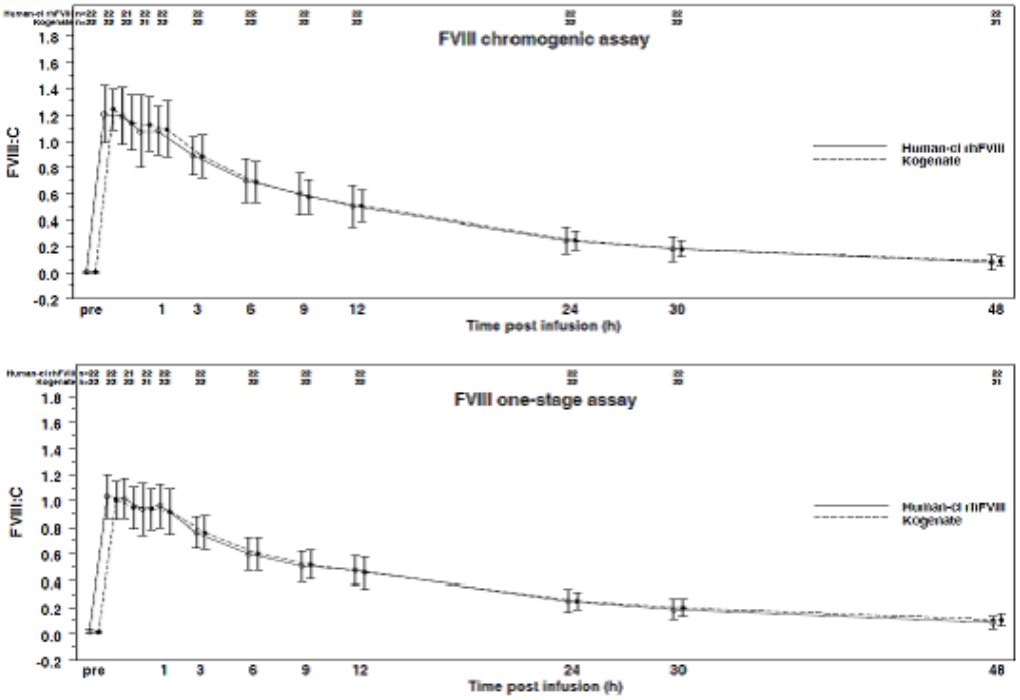
	Vss	0,92 [0,82; 1,03]	
GENA-09 PK-PP-Population, N=22	C_{max}norm	1,01 [0,94; 1,09]	
	IVR	1,01 [0,94; 1,09]	
	$T_{1/2}$	0,82 [0,74; 0,91]	
	MRT	0,83 [0,78; 0,88]	
	CL	1,13 [1,05; 1,22]	
	Vss	0,94 [0,85; 1,03]	
GENA-01 und GENA-09 PK-PP-Population, jeweils N=22	Ratio C_{max}norm		1,01 [0,97; 1,05]
	Ratio IVR		1,01 [0,97; 1,05]
	Ratio $T_{1/2}$		0,83 [0,76; 0,91]
	Ratio MRT		0,84 [0,79; 0,89]
	Ratio CL		1,09 [1,00; 1,18]
	Ratio Vss		0,93 [0,87; 1,00]

[a]GENA-01: Geometrische Mittel und KI erhalten aus einem ANOVA Modell; GENA-09: Geometrische Mittel, Konfidenzintervalle aus Standardabweichung und logarithmierten Werten berechnet

Das Ergebnis des primären Endpunktes (AUCnorm) wird durch die Analyse weiterer Pharmakokinetik-Parameter gestützt. Die Halbwertszeit und die mittlere Verweilzeit von Simoctocog alfa fallen in dieser Analyse etwas kürzer aus als bei Kogenate® (Octocog alfa), die Einschätzung über alle Parameter ist, dass von einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit auszugehen ist.

Zur Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik der Präparate werden nicht allein die einzelnen pharmakokinetischen Kenngrößen herangezogen, sondern diese Vergleichbarkeit lässt sich auch – und teilweise besser – mit dem Verlauf der gemessenen FVIII:C-Werte visualisieren (s. Abbildung 12 und Abbildung 13).

Figure 2: FVIII:C Levels (IU/mL) by Assay (Mean ± SD) at Study Entry – Standardised to Dose of 50 IU/kg (PK-PP Population, N=22)*



* Post-infusion values not used in PK analysis are excluded.
SD = standard deviation.

Abbildung 12: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- und OS-Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01

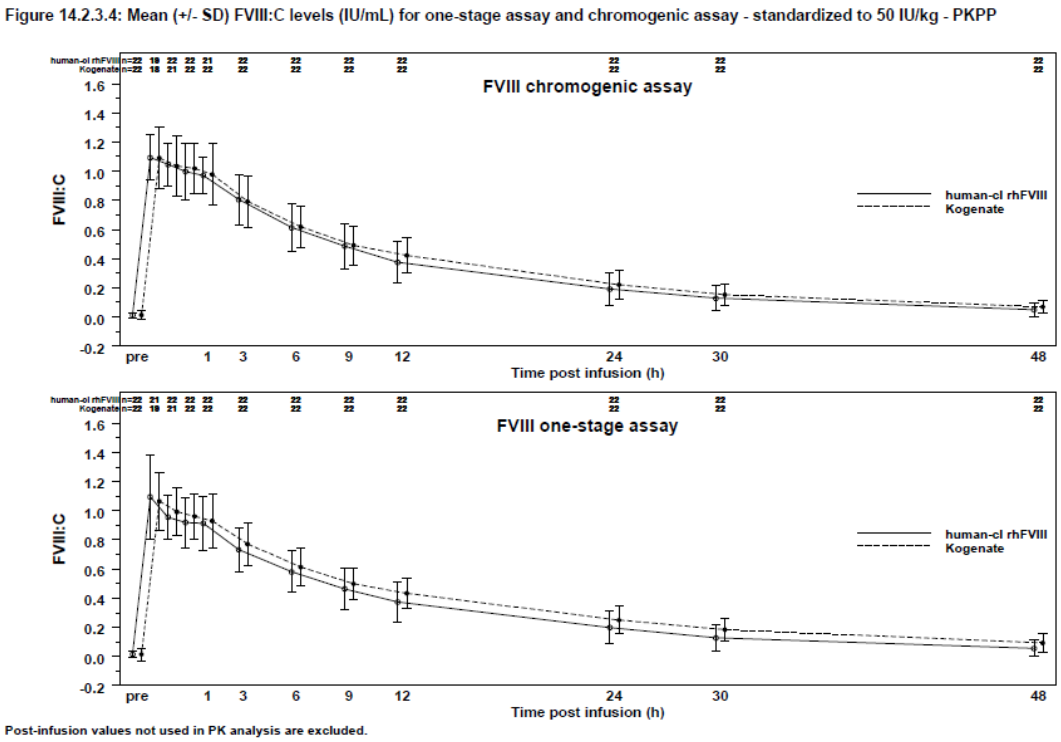


Abbildung 13: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- und OS-Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-09

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche für die Bewertung von Simoctocog alfa herangezogen.

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. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen.

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 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen.

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. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Nutzenbewertung herangezogen.

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.

Die frühe Nutzenbewertung stützt sich gemäß AM-NutzenV auf die Zulassungsstudien, die durch den pU durchgeführt worden sind: „Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung von neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. [6]“ Basis sind dementsprechend die Studien, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden. In dem speziellen Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers (Hämophilie A) gibt es eine Leitlinie der EMA, die das geforderte Studienprogramm sehr genau vorschreibt [7]. Ein dieser Leitlinie entsprechendes Studienprogramm muss damit die Grundlage für die Nutzenbewertung sein.

Das vorgeschriebene Studienprogramm startet mit Studien zur Pharmakokinetik an Patienten mit schwerer Hämophilie A, die ≥12 Jahre alt und bereits mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt sind (PTPs = previously treated patients). Studien an nicht vorbehandelten Patienten (PUPs = previously untreated patients) werden erst nach Vorliegen ausreichender Daten für vorbehandelte Patienten (sowohl Erwachsene als auch Kinder) durchgeführt, d. h. erst nachdem Daten für mindestens 50 PTPs (≥12 Jahre) und 20 Kinder (<12 Jahre) mit jeweils mindestens 50 EDs (Expositionstage) vorliegen [7].

Nach Vorliegen der ersten Pharmakokinetik (PK)-Daten für die älteren Patienten (≥12 Jahre) folgen PK-Untersuchungen an Kindern (6–12 Jahre und <6 Jahre). Zusätzlich zum wesentlichen Wirksamkeitsendpunkt Pharmakokinetik wird in den Studien die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der Präparate bewertet.

Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, nach § 8 Satz 1 Punkt 1 der Verfahrensordnung des G-BA [30] der Zeitpunkt des Beginn des Bewertungsverfahrens, liegen die von der EMA geforderten Zulassungsstudien vor, jedoch keine Ergebnisse aus darüber hinaus gehenden Studien. Im Fall des vorliegenden Anwendungsgebiets A

(Hämophilie A) sind die vorliegenden Studien Pharmakokinetik-Studien und einarmige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Faktor-VIII-Präparats. Die für die Nutzenbewertung eines neuen Faktor-VIII-Präparats relevanten Studien sind daher in der Regel Studien, die nicht der Evidenzstufe I entsprechen. Es handelt sich auch nicht um Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären oder nicht randomisierte vergleichende Studien. Daher werden sie in diesem Abschnitt (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Der nachfolgende Abschnitt orientiert sich an dem Abschnitt 4.3.1.1 für randomisierte kontrollierte Studien.

Nachfolgende werden alle Studien (RCT und andere Studien), die für die Zulassung von Simoctocog alfa relevant waren, benannt.

Die Darstellung beschränkt sich auf Studien, die ganz oder teilweise im Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers durchgeführt wurden.

Tabelle 4-46: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GENA-01	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs (Studienende September 2012, unabhängig von der Anzahl der EDs)	Simoctocog alfa, Kogenate®
GENA-03	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa (PK-Parameter gegenüber den vorherigen Produkten der Patienten)
GENA-08	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa
GENA-09	ja	ja	abgeschlossen	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa, Kogenate®
GENA-04	ja	ja	abgeschlossen	Ursprünglich geplant bis Simoctocog alfa in Russland zugelassen ist. Beendet 28.07.2011 (wegen stark verzögertem Zulassungsprozedere)	Simoctocog alfa
GENA-05	ja	ja	laufend	100 EDs, Maximum 5 Jahre	Simoctocog alfa
GENA-13	nein	ja	laufend	≥6 Monate und ≥50 EDs	Simoctocog alfa
GENA-21	ja	ja	laufend	ca. 7–9 Monate pro Patient, insgesamt ca. 16 Monate	Simoctocog alfa
GENA-11	nein	ja	abgeschlossen	-	Simoctocog alfa
GENA-15	nein	ja	noch nicht begonnen	-	Simoctocog alfa

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-46 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der in Tabelle 4-46 abgebildete Studienstatus hat den Stand vom 16.09.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-46 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GENA-05	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-13	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-21	Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen
GENA-11	Extension zur Studie GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, es gibt keine auswertbaren Daten.
GENA-15	Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht begonnen

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

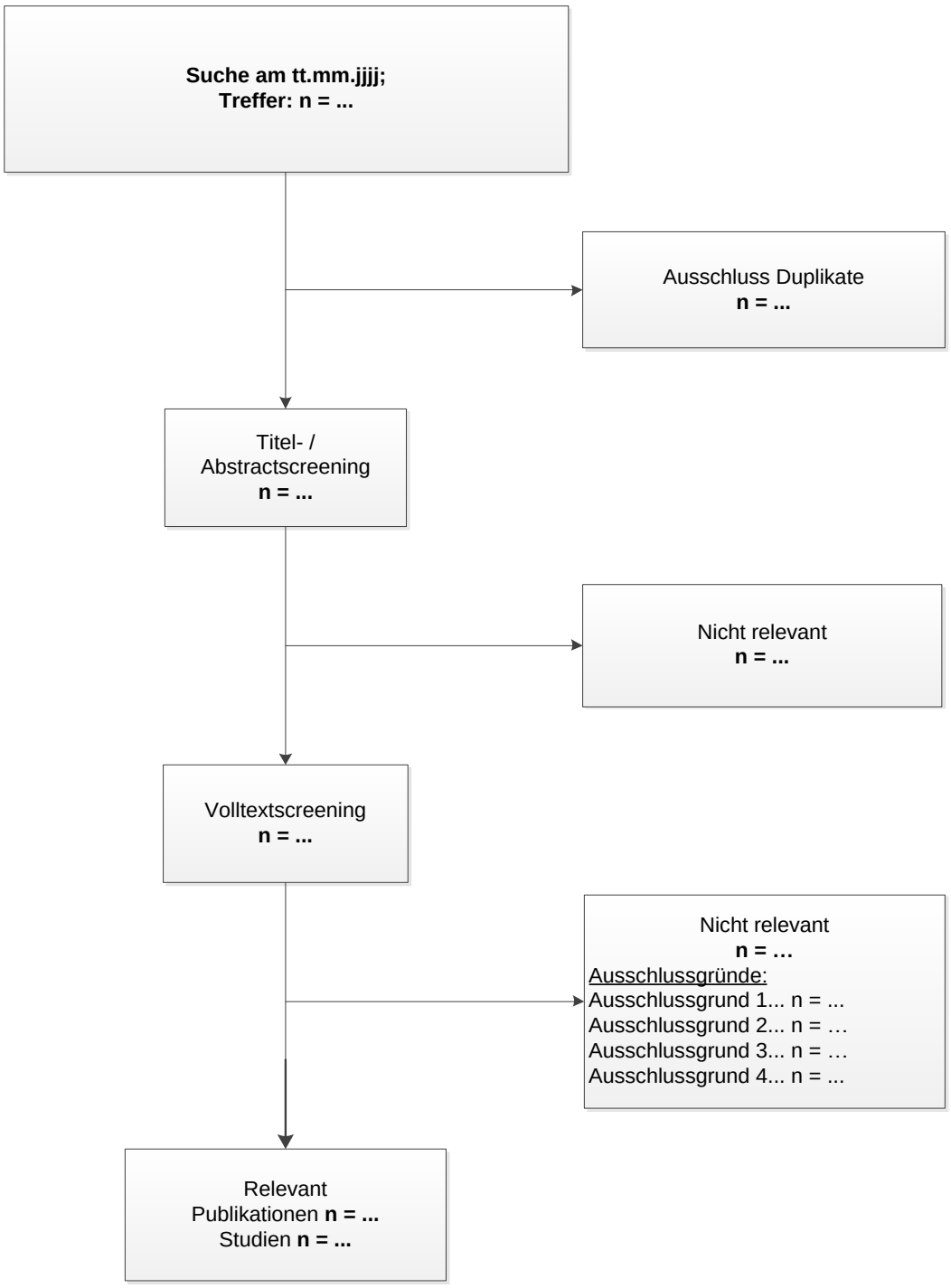
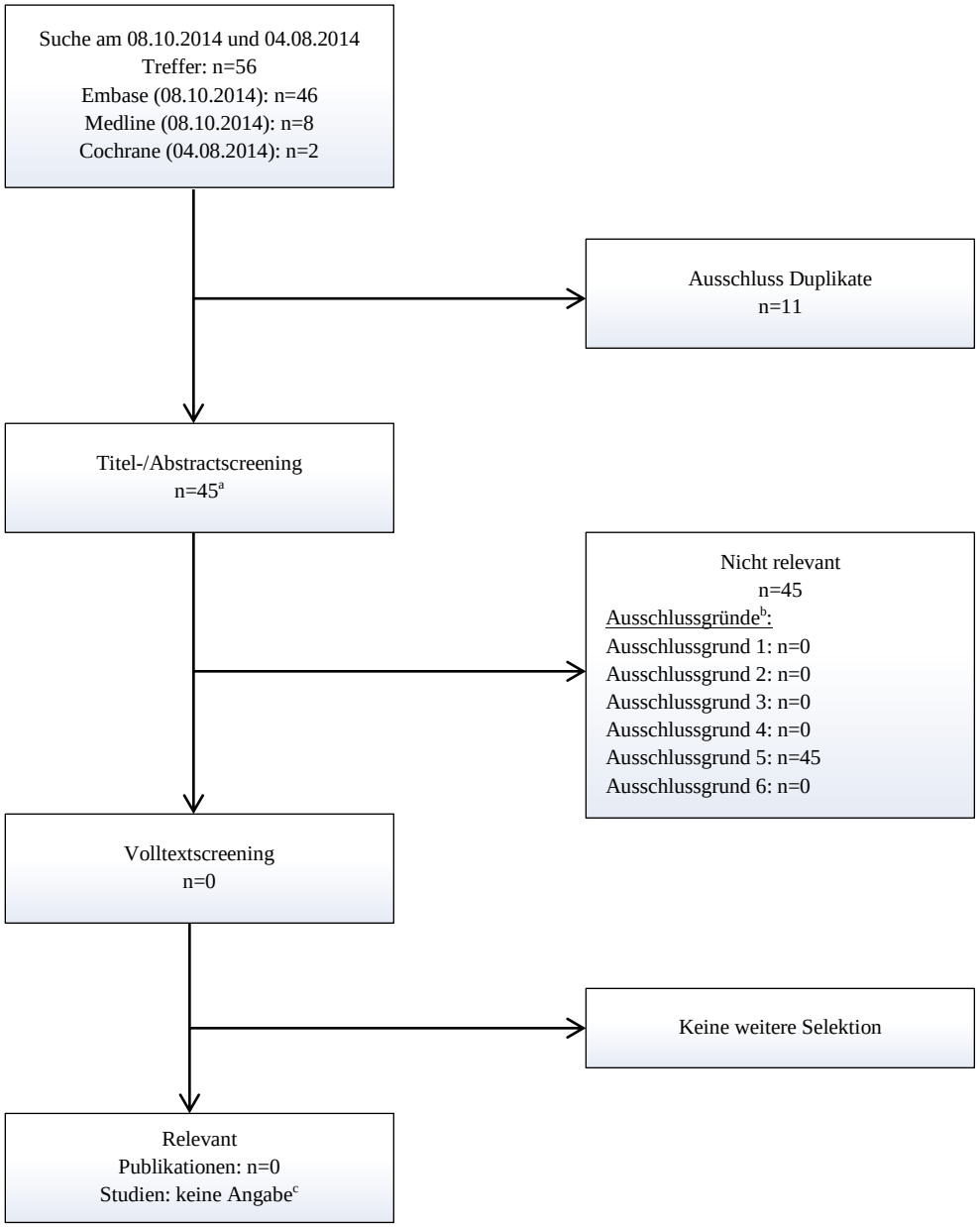


Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



[a]Bis auf 1 Treffer wurden alle Treffer, die bei den Suchen in Medline und den Cochrane Libraries erhalten wurden, bei der Suche in Embase ebenfalls erhalten. In der Trefferliste, die über die Embase-Suche erhalten wurde, waren zusätzlich 2 Treffer doppelt.
[b]Die verschiedenen Ausschlussgründe sind in Abschnitt 4.2.2.2 des vorliegenden Dossiers definiert.
[c]Zu der Anzahl der Studien wird an dieser Stelle keine Angabe gemacht, denn es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei den ausgeschlossenen Treffern nicht auch Informationen über relevante Studien enthalten sind. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen, da es sich zu einem großen Teil um Konferenzbeiträge handelt. Alle relevanten Studien, zu denen Konferenzbeiträge gefunden wurden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, zu denen – sofern es sich um abgeschlossene Studien handelt- Studienberichte vorliegen. Diese Studienberichte sind im vorliegenden Dossier die für diese Studie relevante Quelle, Konferenzbeiträge sind ausgeschlossen, bzw. würden nur dann als mögliche Quelle berücksichtigt, wenn weder ein Studienbericht noch eine Publikation vorläge.

Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien (RCT und Studien, die vom Design Studien entsprechen, wie sie von der Zulassungsbehörde gefordert sind) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
GENA-01 (NCT00989196, 2008-001563-11)	clinicaltrials.gov [57] ICTRP [58] EU Clinical Trials Register [59] PharmNet.Bund [60]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-03 (2010-018644-14)	ICTRP [61, 62] EU Clinical Trials Register [63] PharmNet.Bund [64] ISRCTN [65]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-08 (NCT01125813, 2009-011055-43)	clinicaltrials.gov [66] ICTRP [67] EU Clinical Trials Register [68] PharmNet.Bund [69]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-09	ICTRP [70] ISRCTN [71]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-04	ICTRP [72] ISRCTN [73]	ja	nein	abgeschlossen
GENA-05 (NCT01712438, 2012-002554-23)	clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75, 76] EU Clinical Trials Register [77] PharmNet.Bund [78] ISRCTN [79]	ja	nein	laufend
GENA-21 (NCT01863758, 2013-001556-35)	clinicaltrials.gov [80] ICTRP [81, 82] EU Clinical Trials Register [83]	ja	nein	laufend
GENA-11 (NCT01341912, 2010-023242-69)	clinicaltrials.gov [84] ICTRP [85, 86] EU Clinical Trials Register [87] PharmNet.Bund [88]	ja	nein	abgeschlossen (keine auswertbaren Daten)
GENA-15 (NCT01992549, 2013-003997-28)	clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90, 91] EU Clinical Trials Register [92]	ja	nein	noch nicht begonnen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	PharmNet.Bund [93]			
GENA-13 (2011-001785-17)	ICTRP [94, 95] EU Clinical Trials Register [96] ISRCTN [97]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-19 sind zum 16.09.2014 aktuell.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-49: Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmige Studie						
GENA-01 (Teil 2)	ja	ja	nein	ja [26]	ja [57-60]	nein
GENA-03	ja	ja	nein	ja [27]	ja [61-65]	nein
GENA-08	ja	ja	nein	ja [25]	ja [66-69]	nein
GENA-09 (Teil 2)	ja	ja	nein	ja [23]	ja [70, 71]	nein
GENA-04	ja	ja	nein	ja [24]	ja [72, 73]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)[d]						
GENA-01 (Teil 1)	ja	ja	nein	ja [26]	ja [57-60]	nein
GENA-09 (Teil 1)	ja	ja	nein	ja [23]	ja [70, 71]	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Die aktivkontrollierten Teile der Studien GENA-01 und GENA-09 sind vom Design randomisierte kontrollierte Studien. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

In den Studien GENA-01 und GENA-09 erfolgte der Vergleich der Pharmakokinetik von Simoctocog alfa und Kogenate® in einem randomisierten kontrollierten Cross-over-Studiendesign – in Teil 1 der Studien. Die anderen Studien (Teil 2 von GENA-01 und GENA-09 sowie die Studien-GENA-03, GENA-08 und GENA-04) sind einarmige Studien.

Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GENA-01	multizentrische, prospektive, randomisierte, open-label, Cross-over-Studie	PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 12 Jahre und ≤ 65 Jahre alt (12 – 65)	Studienpopulation (n= 22)	≥6 Monate und ≥50 EDs (Studienende September 2012, unabhängig von der Anzahl der EDs)	Deutschland, Bulgarien, USA (insgesamt 9 Zentren) 06/2010 – 09/2012	AUC; $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, Vss, CL, IVR, Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit, Immunogenität
GENA-08	multizentrische, prospektive, randomisierte, open-label Studie	PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 12 (18 – 75)	Studienpopulation (n= 32)	≥6 Monate und ≥50 EDs	Österreich, Bulgarien, Deutschland, Vereinigtes Königreich (insgesamt 11 Zentren) 06/2010 – 01/2012	Prophylaxe, Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen; IVR, Verträglichkeit, Immunogenität
GENA-03	multizentrische, prospektive, nicht kontrollierte, open-label Studie	PTPs (≥50 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 2 Jahre und ≤ 12 Jahre alt	Studienpopulation (n= 59; 2–5 Jahre n= 29, 6–12 Jahre n= 30)	≥6 Monate und ≥50 EDs	Tschechien, Polen, Russland, Türkei, Frankreich, Rumänien, Vereinigtes Königreich (insgesamt 15 Zentren) 12/201 – 11/2012	Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen; AUC, IVR, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, Vss, CL, Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit,

						Immunogenität
GENA-09	prospektive, randomisierte, open-label Cross-over-Studie	PTPs (≥150 EDs) mit schwerer Hämophilie A; ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre alt (18 – 62)	Studienpopulation (n= 22)	≥6 Monate und ≥50 EDs	Russland (1 Zentrum) 03/2009 – 05/2010	AUC; IVR, $T_{1/2}$, C_{max}, T_{max}, MRT, Vss, CL, Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Verträglichkeit, Immunogenität
GENA-04	open-label Extension zu GENA-09	PTPs, die an GENA-09 teilgenommen haben	Studienpopulation (n= 18)	Ursprünglich geplant bis Simoctocog alfa in Russland zugelassen ist. Beendet 28.07.2011 (wegen stark verzögertem Zulassungsprozedere)	Russland (1 Zentrum) 11/2009 – 07/2011	Langzeitimmuno-genität und Verträglichkeit; Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen, Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, IVR

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GENA-01	Teil 1[b] (PK)	Simoctocog alfa 50 IU/kg KG	Kogenate® 50 IU/kg KG	-
		Crossover		-
		Kogenate® 50 IU/kg KG	Simoctocog alfa 50 IU/kg KG	-
	Teil 2	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-03	PK	Simoctocog alfa 50 IU/kg KG	Vorher verwendetes Faktor-VIII-Präparat 50 IU/kg KG	-
		Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-08		Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-
GENA-09	Teil 1[b] (PK)	Simoctocog alfa 50 IU/kg KG	Kogenate® 50 IU/kg KG	-
		Crossover		-
		Kogenate® 50 IU/kg KG	Kogenate® 50 IU/kg KG	-
	Teil 2	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.		-

GENA-04	Simoctocog alfa[a] • Pharmakokinetik und IVR • Prophylaxe • Bei auftretenden Blutungsepisoden oder chirurgischen Eingriffen nach Bedarf.	-

[a]Die Dosierungen erfolgen individuell nach Art der auftretenden Blutungen und notwendigen chirurgischen Eingriffe. Die Dosierungsempfehlungen in den Studien sind im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1 genauer erläutert.
[b]Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 sind in dieser Tabelle zur Darstellung des kompletten Studiendesigns mit aufgenommen, die Ergebnisse aus der PK-Crossover-Phase sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

4.3.2.3.2.1.1 Dosierungsempfehlungen in den Studien

4.3.2.3.2.1.1.1 Pharmakokinetik und IVR

Für die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter und der Wiederfindungsrate (IVR) wurde jeweils eine Dosis von 50 IU FVIII/kg KG verabreicht.

Es gab in keiner Studie davon abweichende Dosierungen.

4.3.2.3.2.1.1.2 Prophylaxe

Die Prophylaxe erfolgt in den Studien in einer Dosierung, die sich im Rahmen 30–40 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag (oder dreimal pro Woche bewegt) hat.[25]

Zwei Dosiseskalationen (+5 IU/kg Körpergewicht) waren jeweils erlaubt, wenn eine unzureichende Wirksamkeit (definiert als ≥2 spontane BEs in einem Monat) festgestellt wurde.

4.3.2.3.2.1.1.3 Behandlung von Blutungsepisoden

Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab. Auch die klinische Verfassung des Patienten kann bei der individuellen Dosierung eine Rolle spielen.

Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt:

Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5

(unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt)

[25] Die Dosierungsempfehlungen in den einzelnen Studien gestalteten sich wie folgt:
GENA-03: 30-40 IU FVIII/kg KG entweder jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche
GENA-08: 30-40 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag
GENA-09: 30+5 IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag
GENA-04: 30+X IU FVIII/kg KG jeden zweiten Tag (X entspricht der Menge, die mehr verabreicht wurde, da nur komplette Vials zum Einsatz kamen.

Die erforderlichen Zielspitzenspiegel[26] waren ungefähr:

- 40 % bis 60 % im Fall von leichten Blutungen
- 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren Blutungen
- 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen

Dosierungsempfehlungen[27] waren wie folgt:

- Leichte Blutungen (oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20–30 IU FVIII/kg alle 12–24 Stunden bis die Blutung gestillt ist
- Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30–40 IU FVIII/kg, alle 12–24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist.
- Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakraniale, intraabdomiale, gastrointestinale oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, im hinteren Rachenraum, „Iliopsoas sheath“ oder Augen/Retina, Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8–12 Stunden bis die Blutung gestillt ist.

4.3.2.3.2.1.1.4 Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate (IVR) bei dem speziellen Patienten.

Die benötigte Dosis wurde mittels folgender Formel bestimmt:

Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR(IU/dL)/(IU/kg).

Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben:

- Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion:

  25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50–60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12–24 h noch

[26] Abweichende Zielspitzenspiegel in GENA-09: 20–40% bei leichten Blutungen, 30–60% bei moderaten bis schweren Blutungen und 80–100% bei schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen.
[27] Abweichende Dosierungsempfehlungen in GENA-09: 10-20 IU FVIII/kg bei leichten Blutungen, 15–30 IU FVIII/kg bei moderaten bis schweren Blutungen und Initialdosis 40–50 IU FVIII/kg bei schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen (Dosierungsintervalle und Charakterisierung der Art der Blutung waren in allen Studien identisch).

eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).

- Größere Eingriffe:

  50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6–12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und anschließend über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).

Die Dosierungsempfehlungen bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen waren in allen Studien identisch.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (±SD) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Größe (cm) MW (±SD) Median (Spanne)	Gewicht (kg) MW (±SD) Median (Spanne)	BMI MW (±SD) Median (Spanne)	HJHS (Total Score) MW (±SD) Median (Spanne)
GENA-01	22	39,6 (±14,1) 41,0 (12 – 65)	0/100 %	174,0 (±9,41) 176,0 (154 – 188)	72,7 (±15,6) 69,5 (46 – 105)	23,9 (±4,79) 23,0 (19 – 36)	38,4 (±30,3) 31,5 (0 – 84)
GENA-08	32	37,3 (±13,6) 35,0 (18 – 75)	0/100 %	178,4 (±7,86) 180,0 (158 – 192)	82,5 (±18,0) 84,5 (47 – 127)	25,8 (±4,90) 25,7 (17 – 37)	34,6 (±32,2) 20,5 (0 – 117)
GENA-03	59 (2–5 Jahre n= 29, 6–12 Jahre n= 30)	6,1 (±2,97) 6,0 (2 – 12)	0/100 %	122,5 (±19,8) 122,0 (82 – 173)	26,7 (±12,3) 22,6 (8 – 73)	16,9 (±2,95) 16,0 (12 – 27)	0,8 (±2,03)[a] 0 (0 – 11)
GENA-09	22	24,5 (±9,77) 21,0 (18 – 62)	0/100 %	177,5 (±6,58) 178,0 (166 – 191)	69,0 (±13,8) 65,0 (50 – 105)	21,8 (±3,76) 21,2 (17 – 33)	45,3 (±20,4) 45,0 (17 – 82)
GENA-04	18	25,83 (±10,6) 22,5 (18 – 62)	0/100 %	Keine näheren Angaben im Studienbericht (es handelt sich um eine Teilpopulation der Patienten in GENA-09)			46,5 (±21,2) 46,5 (17 – 82)

SD = Standardabweichung (standard deviation); MW = Mittelwert; BMI = Body Mass Index; HJHS = Hemophilia Joint Health Score
[a]Werte sind für 53 Patienten vorhanden, für 6 Patienten lagen keine Daten vor

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

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

Die Wirksamkeit von Simoctocog alfa wurde maßgeblich in drei multizentrischen, multinationalen Studien bewertet, dieses sind GENA-01, GENA-03 und GENA-08. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit auch in der supportiven Studie GENA-09 und deren Extension GENA-04 bewertet, wodurch unterstützende Daten gewonnen wurden. Im Gegensatz zu den zuerst genannten Studien handelt es sich bei GENA-09 um eine monozentrische Studie, in die erwachsene Patienten mit schwer betroffenen Gelenken und hohen Blutungsraten in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen wurden (d. h. Patienten, die in ihrer Vergangenheit nicht adäquat behandelt worden sind).

GENA-01 dient zur Bewertung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa bei der Bedarfsbehandlung von auftretenden Blutungsereignissen und in der Prophylaxe von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C≤1%). Im Gegensatz dazu wird in GENA-08, GENA-03, GENA-09 und GENA-04 zusätzlich die Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung [verabreicht jeden zweiten Tag oder auch dreimal pro Woche (in GENA-03)] untersucht.

GENA-01, mit der Pharmakokinetik (PK) als primärem Zielparameter, startete mit einer randomisierten Crossover-Phase (Teil 1), um die PK-Parameter von Simoctocog alfa mit denen von Kogenate® FS zu vergleichen. In Teil 2 der Studie wurde anschließend die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet.

GENA-03 und GENA-08 wurden mit der Wirksamkeit als primäre Zielkategorie konzipiert, wobei in GENA-03 ein Open-label-Vergleich der PK-Parameter von Simoctocog alfa und dem jeweils vorher verwendeten Präparat vorgenommen wurde. Dies erfolgte in fast der Hälfte der Patienten. Die anderen Patienten in GENA-03 und alle Patienten in GENA-08 begannen direkt nach der initialen IVR-Bewertung mit der Behandlungsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa.

So wie GENA-01 startete auch GENA-09 mit einer randomisierten Crossover-Phase (Teil 1), um die PK-Parameter von Simoctocog alfa mit denen von Kogenate® FS zu vergleichen. In Teil 2 der Studie wurde dann die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen).

GENA-04 war eine Extension zu GENA-09 mit dem Fokus auf Langzeitimmunogenität und -verträglichkeit als die primären Zielkriterien. Die Langzeitwirksamkeit von Simoctocog alfa wurde analog zu GENA-09 bewertet.

Die betrachtete Studienpopulation besteht zu 100 % aus männlichen Patienten. Da es sich bei der Hämophilie A um eine seltene X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt,

kommt schwere Hämophilie A bei Frauen so gut wie nicht vor, die Geschlechterverteilung spiegelt somit die Situation in Deutschland wider.

Hämophilie A ist eine angeborene Erkrankung, durch die gute Versorgung der Patienten in Deutschland haben sie eine nahezu normale Lebenserwartung. Damit können männliche Personen jeden Alters an Hämophilie A erkrankt sein, durch den Einschluss von Patienten zwischen 2 und 75 Jahren wird dies mit den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 abgedeckt.

Hämophilie A wird in drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) eingeteilt. In den Studien wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie A behandelt (Faktor-VIII-Restaktivität ≤ 1 %). Mit Ausnahme von GENA-01 waren die Patienten in allen Studien unter prophylaktischer Behandlung. Eine prophylaktische Dauertherapie wird in Deutschland in der Regel bei Patienten mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

In der Gesamtschau wird sowohl durch die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten als auch durch die Therapieregime der deutsche Versorgungskontext gut abgebildet, so dass eine entsprechende Übertragbarkeit gegeben ist.

Im Besonderen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien GENA-09 und GENA-04 auf den deutschen Versorgungskontext jedoch möglicherweise eingeschränkt. Es handelt sich um monozentrische Studien, die in Russland durchgeführt wurden. Die in den Studien eingesetzten Therapieregime entsprechen den Behandlungsstandards wie sie auch in Deutschland anzutreffen sind, aus der Studienkonzeption selbst lässt sich keine mangelnde Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ableiten. Es wurde jedoch beobachtet, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten stärker vorgeschädigte Gelenke hatten (gezeigt durch höhere HJHS-Werte). Dies ist ein Hinweis auf eine schlechtere Versorgung in der medizinischen Vorgeschichte, was eine von Deutschland abweichende medizinische Behandlung bedeutet. Eine stärke Vorschädigung der Gelenke kann sich sowohl auf Ansprechen auf die Behandlung als auch auf den Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten durch höhere Blutungsfrequenzen auswirken (schlechteres Ansprechen, höherer Verbrauch).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GENA-01, Teil 2[a]	entfällt	entfällt	nein	nein	ja	ja	hoch
GENA-03	entfällt	entfällt	nein	nein	ja	ja	hoch
GENA-08	entfällt	entfällt	nein	nein	ja	ja	hoch
GENA-09, Teil 2[a]	entfällt	entfällt	nein	nein	ja	ja	hoch
GENA-04	entfällt	entfällt	nein	nein	ja	ja	hoch

[a]Die Bewertung von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 ist unter 4.3.1 erfolgt

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den nicht randomisierten unkontrollierten Studien GENA-01 Teil 2, GENA-03, GENA-08, GENA-09 Teil 2 und GENA-04 handelt es sich um prospektive klinische Studien des Studienprogramms, das nach den Empfehlungen der EMA und der FDA mit Simoctocog alfa durchgeführt worden ist.

Obwohl es prospektive Studien sind, die entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft durchgeführt worden sind und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vorliegen, muss das Verzerrungspotential für alle diese Studien als hoch eingestuft werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Morbidität					Mortalität	Unerwünschte Ereignisse			HRQoL
Studie	**PK**	**Blutungs-ereignisse (Anzahl und Beschreibung)**	**Wirksam-keit der Behandlung von Blutungs--ereignissen**	**Wirksam-keit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)**	**Wirksam-keit der chirur-gischen Prophylaxe**	**Anzahl der Todesfälle**	**Gesamtraten (UEs, SUEs, Therapie-abbrüche aufgrund von UEs)**	**Nebenwirkungen (Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde, ADR)**	**Immuno-genität**	
GENA-01	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GENA-03	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GENA-08	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GENA-09	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GENA-04	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

PK = Pharmakokinetik (z. B. AUC, $T_{1/2}$, C_{max}, IVR)

UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ADR = Nebenwirkung („adverse drug reaction“)

HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität („health related quality of life“)

Tabelle 4-55: Definition verschiedener Patientenpopulationen

Studien-population[b]	**Definition**[a]	**Endpunkte, für deren Auswertung die Population relevant ist**
ITT (Intention-to-treat)	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Simoctocog alfa erhalten haben und für die Posttreatment-Daten erhalten wurden.	Wirksamkeit
PP (Per-Protocol)	Alle Patienten in der ITT-Population ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse.	
PK	Alle Patienten, die für die PK-Analyse vorgesehen waren.	Wirksamkeit auf Basis der Pharmakokinetik (Bioäquivalenz)
PK-PP	Alle Patienten in der PK-Population ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse.	
IVR	Alle Patienten, die für die IVR-Analyse vorgesehen waren.	
IVR-PP	Alle Patienten in der IVR-Population ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse.	
PK-PP (Teil 1 von GENA-01 und GENA-09)	Alle randomisierten Patienten, die Teil 1 der Studie beendet haben, in Teil 1 wie geplant beide Behandlungen erhalten haben, ohne wesentliche Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien oder anderer Aspekte des Protokolls mit potentiellem Einfluss auf die PK-Ergebnisse	
PK-6m-PP	Alle Patienten der Studie, die die ersten 6 Monate der Studie ohne wesentliche Protokoll-verletzungen (z. B. durch Nicht-Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien oder Verstoß gegen andere Aspekte des Protokolls mit einem potentiellen Einfluss auf die PK-Parameter) abgeschlossen haben.	Darstellung des pharmako-kinetischen Profils
PK-3m-PP	Alle Patienten der Studie, die die ersten 3 Monate der Studie ohne wesentliche Protokoll-verletzungen (z. B. durch Nicht-Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien oder Verstoß gegen andere Aspekte des Protokolls mit einem potentiellen Einfluss auf die PK-Parameter) abgeschlossen haben.	Darstellung des pharmako-kinetischen Profils
BLEED (Population der Blutungsereignisse)	Alle dokumentierten Blutungsereignisse von Patienten in der ITT-Population.	Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

BLEED-PP (Population der Blutungsereignisse per-protokoll)	Alle dokumentierten Blutungsereignisse von Patienten in der PP-Population.	
SURG (Surgery Population)	Alle dokumentierten chirurgischen Eingriffe von Patienten in der ITT-Population. Voraussetzung: die Patienten erhielten Simoctocog alfa vor oder während der Operation und die Verwendung anderer Faktor-VIII-Präparate innerhalb 24 Stunden vor der Operation war nicht dokumentiert.	Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen
SURG-PP (Surgery per-protocol population)	Alle dokumentierten chirurgischen Eingriffe von Patienten in der PP-Population. Voraussetzung: die Patienten erhielten Simoctocog alfa vor oder während der Operation und die Verwendung anderer Faktor-VIII-Präparate innerhalb 72 Stunden vor, während oder nach der Operation war nicht dokumentiert.	
PROPH (Population der Patienten unter Prophylaxe)	Alle Patienten in der ITT-Population, die mindestens eine prophylaktische Dosis an Simoctocog alfa erhalten haben.	Wirksamkeit der Prophylaxe
PROPH-PP	Per-protocol Population der PROPH-Population, d. h. alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine prophylaktische Dosis an Simoctocog alfa erhalten haben und die mindestens 50 EDs der Studienmedikation erhalten haben und die die Behandlung nicht für mehr als 5 Tage unterbrochen haben.	
SAFETY oder SAF	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Simoctocog alfa erhalten haben.	Unerwünschte Ereignisse
SAFETY-INF	Alle dokumentierten Infusionen mit Simoctocog alfa bei Patienten der SAF-Population.	Unerwünschte Ereignisse

[a]Die Definitionen gelten – soweit die entsprechende Population in der Studie definiert ist - für alle Studien mit Simoctocog alfa, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-04, GENA-09).
[b]Nicht jede Population ist für jede Studie definiert (z. B. „PROPH“ nicht für GENA-01) und nicht für jede Population sind im Rahmen des vorliegenden Dossiers Ergebnisse dargestellt (z. B. PK-3m-PP und SAFETY-INF).

Fehlende Werte wurden in den Studien grundsätzlich nicht ersetzt.

Tabelle 4-56: Patienten, die die Studien vorzeitig beendet haben

Studie	**Anzahl an Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben**	**Gründe und Kommentar**
GENA-01	1	Lost-to-follow up. Die letzte Visite war 291 Tage nachdem der Patient in die Studie aufgenommen wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte der Patienten 27 Gaben der Studienmedikation (inklusive für die

		PK-Analysen) erhalten und zwar eine Gesamtdosis von 82.950 IU.
GENA-03	3	Ein Patient hat die Studie wegen schlechten Ansprechens beendet (s. Auswertung der Behandlung von Blutungsereignissen 0).
		Ein Patient hatte die Bewertung nach 6 Monaten 3 Tage früher als geplant nach 180 Tagen in der Studie und 88 Dosen der Studienmedikation, der Patient wurde sowohl in PK- als auch PROPH-Population eingeschlossen.
		Der dritte Patient wurde im Rahmen einer Operation mit vWD diagnostiziert. Der Patient wurde ebenfalls aus dem Grund aus der PP-Population ausgeschlossen, dass festgestellt wurde, dass er die Einschlusskriterien in Bezug auf die Krankheitsschwere (<1% FVIII:C) nicht erfüllt hat.
GENA-08	2	Ein Patient hatte nach 17 EDs seine Einverständniserklärung zurückgezogen. Dieser Patient ist in der PROPH-Population enthalten, in der PROPH-PP-Population jedoch nicht.
		Ein Patient verstarb nach 76 dokumentierten EDs an einem epileptischen Anfall, für den kein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen werden konnte. Dieser Patient ist sowohl in der PROPH-Population als auch in der PROPH-PP-Population enthalten
GENA-09	0	-
GENA-04	2	Beide Patienten haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen. Einer der Patienten ist dementsprechend in die SAFETY/ITT-Analysen eingeschlossen, in Per-protocol-Analysen jedoch nicht. Der zweite Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen, nachdem er fast 8 Monate in der Studie war; dieser Patient ist bei allen Analysen berücksichtigt.

4.3.2.3.3.1 Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Pharmakokinetik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04	Verschiedene Pharmakokinetik-Parameter wurden in den Simoctocog-alfa-Studien berücksichtigt (Berechnung s. 4.3.1.3.1). Für die Bestimmung von FVIII:C wurden sowohl der chromogene (CHR-)Assay als auch der Einstufentest (OS-Assay) angewendet. Für die Analysen der pharmakokinetischen Parameter wurden die FVIII-Spiegel zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: vor der Injektion und 0,25, 0,5, 0,75, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 30 und 48 Stunden danach. Die tatsächlichen Zeitpunkte waren zu dokumentieren. GENA-01, GENA-03 und GENA-09 beinhalteten eine komplette Analyse der PK-Parameter, für GENA-01 und GENA-09 ist die Untersuchung der Pharmakokinetik im Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse aus RCT) dargestellt. Eine weitere Untersuchung der PK-Parameter erfolgte nach 6 Monaten. In der Studie GENA-03 wurde das komplette pharmakokinetische Profil lediglich zu Studienbeginn (Vergleich mit dem vorher verwendeten Präparat) bewertet.

In den verbleibenden zwei Studien (GENA-04 und GENA-08) wurden nur Daten der Wiederfindungsrate (IVR) gesammelt (s. 4.3.2.3.3.2). Die IVR wird gesondert beschrieben, der Übersichtlichkeit halber sind die Studien GENA-04 und GENA-08 und die Erhebungszeitpunkte der IVR an dieser Stelle und in der Übersichtstabelle der PK-Parameter (Tabelle 4-58) dennoch integriert.

Erhebungszeitpunkte in den Studien

Zeitpunkt	GENA-01	GENA-08	GENA-03	GENA-09	GENA-04
PK-Analyse					
PK-Zyklus 1	✓		✓	✓	
PK-Zyklus 2	✓		✓	✓	
Baseline der Open-Treatment-Phase[a]					
6 Monate	✓			✓	
Recovery (IVR)					
PK-Zyklus 1	✓		✓	✓	
PK-Zyklus 2	✓		✓	✓	
Baseline der Open-Treatment-Phase[a,b]			✓		✓
3 Monate	✓	✓	✓	✓	✓
Alle drei Monate bis zum Studienende					✓
6 Monate	✓	✓	✓	✓	✓
Visit 1 (entsprechend ED 1)		✓			
Abschlussvisite					✓

[a]Bei Patienten der Studie GENA-03, die nicht in die PK-Analyse im Vergleich mit dem vorher verwendeten Präparat teilgenommen haben, entspricht dieser Zeitpunkt dem Studienstart.

[b]In der Studie GENA-04 war ein Visite-Zeitpunkt für die erste Recovery-Bestimmung geplant, es wurden jedoch Patienten ausgeschlossen, bei denen die letzte Bestimmung der Recovery in GENA-09 bei Einschluss in die Studien GENA-04 ≤1 Monat zurücklag. Alle Patienten erfüllten dieses Ausschlusskriterium.

Vor den Infusionen der Studienmedikation zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter wurde eine Washout-Phase geschaltet:

96 h (GENA-01, GENA-09)

72 h (GENA-03)

Vor den Infusionen der Studienmedikation zur Bestimmung der IVR wurde eine Washout-Phase geschaltet:

72 h (GENA-01, GENA-03, GENA-08 (initial), GENA-04)

48 h (GENA-08 nach 3 und 6 Monaten, GENA-09)

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit

Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Dennoch wird für die Pharmakokinetik-Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um in zentralen Laboratorien ausgewertete Parameter handelt, die weder von Prüfarzt noch Patient direkt beeinflussbar sind.

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

4.3.2.3.3.1.1 Ergebnisübersicht über alle Studien

In der folgenden Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse der Bestimmungen und Berechnungen verschiedener Pharmakokinetik-Parameter angegeben. Die angegebenen Werte basieren auf den Messergebnissen, die mit dem CHR-Assay erhalten worden sind[28].

In der Studie GENA-03 hat zusätzlich noch ein Vergleich der Pharmakokinetik von Simoctocog alfa und dem vor der Studie verwendeten Präparat stattgefunden, die Ergebnisse dieser Untersuchung sind unter 4.3.2.3.3.1.3 dargestellt.

Des Weiteren sind weitere Auswertungen, die im Rahmen der Studien durchgeführt worden sind, in den Diskussionen zu den einzelnen Studien (Abschnitte 4.3.2.3.3.1.2 bis 4.3.2.3.3.1.6) und nicht in die Übersicht der 6-Monatswerte integriert.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu PK-Parametern, CHR-Assay, 6 Monate– weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-01 (PK-6m-PP; N=21)	AUC, h*IU/ml				
	Simoctocog alfa	21,2	8,81	21,0	5,33–39,6
	AUCnorm, h*IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,36	0,13	0,37	0,10–0,61
	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	1,42	0,39	1,38	0,70–2,63
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,04
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,37	0,49	2,45	1,34–3,79

[28] Ergebnisse, die auf den Bestimmungen mit dem OS-Assay beruhen, würden an dieser Stelle nur mit aufgelistet, wenn es zu grob abweichenden Ergebnissen gekommen ist. Ansonsten sei auf die Studienberichte der Studien verwiesen [24, 77, 83, 87, 92], die in Modul 5 abgelegt sind.

	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,32	0,18	0,25	0,25–1,00
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	12,7	4,07	12,4	6,01–24,4
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	16,8	5,94	15,7	7,64–34,2
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	3,33	1,80	2,71	1,63–9,87
	V_{SS}, ml/kg				
	Simoctocog alfa	48,9	10,7	48,5	30,8–75,3
GENA-03 (PK-PP-Population; N=26, auswertbar: N=24)	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	1,78	0,35	1,78	1,16–2,54
GENA-08 (ITT-Population N=32, Zeitpunkt 6 Monate: Werte für 30 Patienten)	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,34	0,40	2,35	1,63–3,08
GENA-09 (PK2-6M-PP, N=21)	AUC, h*IU/ml				
	Simoctocog alfa	13,6	4,97	13,60	4,49–25,7
	AUCnorm, h*IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,28	0,10	0,28	0,10–0,54
	C_{max}, IU/ml				
	Simoctocog alfa	1,16	0,26	1,08	0,80–1,89
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,04
	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,34	0,54	2,14	1,70–3,80
	T_{max}, h				
	Simoctocog alfa	0,32	0,14	0,25	0,25–0,75
	$T_{1/2}$, h				
	Simoctocog alfa	9,82	2,87	9,52	5,31–18,1
	MRT, h				
	Simoctocog alfa	13,1	4,21	13,0	6,68–26,0
	CL, ml/h/kg				
	Simoctocog alfa	4,23	2,00	3,60	1,86–10,5
	V_{SS}, ml/kg				

	Simoctocog alfa	49,3	9,13	50,7	30,2–74,2
GENA-04 (IVR-Population, N=18)	IVR, %/IU/kg				
	Simoctocog alfa	2,40	0,46	2,35	1,65–3,53

4.3.2.3.3.1.2 GENA-01

Aus der Analyse nach 6 Monaten wurde ein Patient aufgrund eines unplausiblen Konzentrations-Zeit-Profils ausgeschlossen. Das Pharmakokinetik-Profil von Simoctocog alfa nach 6 Monaten war mit dem Profil am Anfang der Studie vergleichbar. Alle Ratios der jeweiligen Parameter liegen in der Nähe von 1 und die 90 % Konfidenzintervalle schließen die 1 ein (s. Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Vergleich der PK-Parameter nach 6 Monaten mit den entsprechenden Parametern zu Beginn der Studie

Studie	Parameter	Assay	Ratio (Verhältnis), geometrisches Mittel[a]	90 % Konfidenzintervall
GENA-01 (PK-6m-PP; N=21)	AUCnorm	CHR	0,90	0,81; 1,01
		OS	0,88	0,80; 0,97
	C_{max}norm	CHR	0,94	0,87; 1,03
		OS	0,95	0,88; 1,02
	IVR	CHR	0,94	0,87; 1,02
		OS	0,94	0,88; 1,02
	$T_{1/2}$	CHR	0,92	0,79; 1,08
		OS	0,87	0,75; 1,02
	MRT	CHR	0,91	0,79; 1,04
		OS	0,87	0,76; 1,00
	CL	CHR	1,11	0,99; 1,24
		OS	1,14	1,03; 1,26
	V_{SS}	CHR	1,01	0,91; 1,12
		OS	0,99	0,89; 1,11

[a]Geometrische Mittel erhalten aus einem ANOVA-Modell

4.3.2.3.3.1.3 GENA-03

In der Studie GENA-03 wurden die Pharmakokinetik von Simoctocog alfa mit dem jeweils vorher verwendeten Präparat verglichen.

Tabelle 4-60: GENA-03 (CHR Assay), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population N=26

Studie	Intervention	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-03	AUC, h·IU/ml				

PK-PP-Population N=26 (für den CHR-Assay auswertbar N=25)	Vorheriges Präparat	10,8	4,66	9,61	4,42–21,1
	Simoctocog alfa	12,4	4,47	12,0	4,91–23,8
	AUCnorm, h*IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,24	0,09	0,23	0,10–0,41
	Simoctocog alfa	0,23	0,08	0,23	0,09–0,44
	C_{max}, IU/ml				
	Vorheriges Präparat	0,83	0,27	0,80	0,53–1,53
	Simoctocog alfa	1,00	0,19	1,01	0,63–1,37
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Vorheriges Präparat	1,85	0,46	1,81	1,30–2,86
	Simoctocog alfa	1,88	0,35	1,87	1,16–2,63
	T_{max}, h				
	Vorheriges Präparat	0,74	0,56	0,50	0,50–2,00
	Simoctocog alfa	0,56	0,30	0,50	0,50–2,00
	$T_{1/2}$, h				
	Vorheriges Präparat	11,0	2,50	11,1	5,72–15,3
	Simoctocog alfa	9,73	2,69	9,11	4,29–17,3
	MRT, h				
	Vorheriges Präparat	13,7	3,30	13,7	6,36–19,9
	Simoctocog alfa	12,3	3,85	11,5	5,05–23,9
	CL, ml/h/kg				
	Vorheriges Präparat	4,76	1,90	4,39	2,42–9,88
	Simoctocog alfa	4,89	1,95	4,33	2,26–10,9
	V_{ss}, ml/kg				
	Vorheriges Präparat	60,4	13,8	62,9	37,4–90,0
	Simoctocog alfa	54,9	11,2	54,5	33,3–85,2

Tabelle 4-61: GENA-03 (CHR), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population, Altersgruppe 2– 5 Jahre N = 13[a]

Studie	**Intervention**	**Mittelwert**	**Standard-abweichung**	**Median**	**Range**
GENA-03 PK-PP-Population	AUC, h*IU/ml				
	Vorheriges Präparat	8,68	3,00	7,63	4,42–14,1
	Simoctocog alfa	11,7	5,30	10,5	4,91–23,8

N = 13	AUCnorm, h*IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,20	0,06	0,18	0,10–0,29
	Simoctocog alfa	0,22	0,10	0,20	0,09–0,44
	C_{max}, IU/ml				
	Vorheriges Präparat	0,75	0,12	0,74	0,56–0,98
	Simoctocog alfa	0,99	0,15	0,98	0,79–1,27
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,02
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,02–0,02
	IVR, %/IU/kg				
	Vorheriges Präparat	1,68	0,22	1,68	1,39–2,02
	Simoctocog alfa	1,87	0,27	1,82	1,53–2,43
	T_{max}, h				
	Vorheriges Präparat	0,75	0,58	0,50	0,50–2,00
	Simoctocog alfa	0,50	0,00	0,50	0,50–0,50
	$T_{1/2}$, h				
	Vorheriges Präparat	10,1	2,90	8,88	5,72–15,2
	Simoctocog alfa	9,49	3,32	8,16	4,29–17,3
	MRT, h				
	Vorheriges Präparat	12,4	3,68	11,1	6,36–19,3
	Simoctocog alfa	11,9	4,93	10,1	5,05–23,9
	CL, ml/h/kg				
	Vorheriges Präparat	5,65	2,01	5,62	3,40–9,88
	Simoctocog alfa	5,40	2,37	5,11	2,26–10,9
	V_{ss}, ml/kg				
	Vorheriges Präparat	64,1	9,60	63,9	47,0–80,5
	Simoctocog alfa	55,3	7,09	55,1	39,0–64,8

[a]In der Analyse sind für das vorangegangene Faktor-VIII-Präparat (Zyklus 1) nur die Werte von 12 Patienten berücksichtigt, fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Für einen Patienten lagen mit dem CHR-Assay keine Werte für das vorher verwendete Product (Octanate) vor. In der Analyse der Werte, die über den OS-Assay erhalten wurden (s. Studienbericht), sind alle 13 Patienten berücksichtigt.

Tabelle 4-62: GENA-03 (CHR), Vergleich der PK-Parameter mit dem vorherigen Präparat; PK-PP-Population, Altersgruppe 6– 12 Jahre N = 13[a]

Studie	**Intervention**	**Mittelwert**	**Standard-abweichung**	**Median**	**Range**
GENA-03 PK-PP-Population	AUC, h*IU/ml				
	Vorheriges Präparat	12,7	5,18	10,0	5,82–21,1
	Simoctocog alfa	13,2	3,43	12,8	7,83–19,1

N = 13	AUCnorm, h*IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,28	0,09	0,28	0,15–0,41
	Simoctocog alfa	0,25	0,06	0,24	0,15–0,36
	C_{max}, IU/ml				
	Vorheriges Präparat	0,90	0,35	0,86	0,53–1,53
	Simoctocog alfa	1,02	0,23	1,08	0,63–1,37
	C_{max}norm, IU/ml/(IU/kg)				
	Vorheriges Präparat	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	Simoctocog alfa	0,02	<0,01	0,02	0,01–0,03
	IVR, %/IU/kg				
	Vorheriges Präparat	2,00	0,56	2,15	1,30–2,86
	Simoctocog alfa	1,88	0,44	1,94	1,16–2,63
	T_{max}, h				
	Vorheriges Präparat	0,73	0,56	0,50	0,50–2,00
	Simoctocog alfa	0,63	0,43	0,50	0,50–2,00
	$T_{1/2}$, h				
	Vorheriges Präparat	11,9	1,73	11,9	9,03–15,3
	Simoctocog alfa	9,99	1,88	9,90	7,58–14,1
	MRT, h				
	Vorheriges Präparat	15,0	2,40	14,8	11,7–19,9
	Simoctocog alfa	12,7	2,34	12,2	10,0–18,8
	CL, ml/h/kg				
	Vorheriges Präparat	3,93	1,41	3,60	2,42–6,77
	Simoctocog alfa	4,33	1,21	4,22	2,82–6,87
	V_{ss}, ml/kg				
	Vorheriges Präparat	56,9	16,4	49,5	37,4–90,0
	Simoctocog alfa	54,5	14,8	52,8	33,3–85,2

[a]In der Analyse sind für Simoctocog alfa (Zyklus 2) nur die Werte von 12 Patienten berücksichtigt, fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Für einen Patienten lagen mit dem CHR-Assay keine Werte für Simoctocog alfa vor. In der Analyse der Werte, die über den OS-Assay erhalten wurden, sind alle 13 Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-62 sind die PK-Parameter von Simoctocog alfa und dem vorher verwendeten Präparat jeweils erhalten mit dem CHR-Assay angegeben, für die Darstellung der Werte, die über den OS-Assay erhalten wurden, sei auf den Studienbericht [27] verwiesen.

Die mittleren FVIII:C-Profile über die Zeit (nach Standardisierung auf die tatsächliche Dosierung für beide Produkte) folgten einem ähnlichen Muster. Es sind insgesamt keine gravierenden Unterschiede zwischen den vorher verwendeten Faktor-VIII-Konzentraten und Simoctocog alfa aufgetreten. Für einzelne Patienten konnten abweichende Werte zwischen

den beiden verglichenen Präparaten beobachtet werden, woraus sich allerdings kein bedeutsamer Unterschied zwischen verschiedenen Präparaten ableiten lässt.

Tabelle 4-63: Im Vergleich zum vorher verwendeten Präparat niedrigere oder höhere Werte, die im Rahmen der Pharmakokinetik-Analyse aufgefallen sind

Studie	Vorher verwendetes Präparat	Beobachtung	Kommentar
Werte mit Ratios <0,80			
GENA-03	Kogenate®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug lediglich 0,60.	Die AUCnorm für Simoctocog alfa des Patienten lag in einem normalen Bereich. Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde für den Patienten als „ausgezeichnet“ bewertet. Die Wirksamkeit der Bedarfsbehandlung (1 BE) wurde für diesen Patienten ebenfalls als „ausgezeichnet“ bewertet.
	Kogenate®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug lediglich 0,74	Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde für den Patienten als „ausgezeichnet“ bewertet. Der Patient hatte im Rahmen der Studien keine BEs, die eine Bedarfsbehandlung erfordert hätten.
	Recombinate®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug lediglich 0,70	Die niedrige Ratio zwischen Simoctocog alfa und Recombinate hatte keinen ersichtlichen Effekt auf die Wirksamkeit, da der Patient während der Studie keine BE erfuhr.
	Fanhdi®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug lediglich 0,56	Die AUCnorm für Simoctocog alfa war nicht niedriger als im Mittel beobachtet wurde, das niedrige Ratio resultierte aus verhältnismäßig hohen Werten für Fanhdi. Allerdings zeigte der Patient insgesamt ein weniger gutes Ansprechen auf die Therapie: die Prophylaxe wurde z. B. als „moderat“ wirksam eingestuft.
Werte mit Ratios >1,25			
GENA-03	Octanate®	Ratio der AUCnorm (OS-Assay[a]) betrug 1,41	Die einzelnen Fälle eines Ratios über 1,25 befinden sich sowohl in Bezug auf die Zahl der Fälle als auch in Bezug auf das Ausmaß des Überschreitens der gesetzten Grenze von 1,25 in einem erwarteten Rahmen. Die etwas höheren AUCnorm-Werte hatten keine negativen Konsequenzen für die Patienten.
	Octanate®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug 1,28	
	Recombinate®	Ratio der AUCnorm (CHR-Assay) betrug 1,88	

[a]Keine Daten für die Analyse mit dem CHR-Assay verfügbar.

Die detaillierte Betrachtung der Patienten, die vom erwarteten Wert abweichende Ergebnisse für die AUCnorm zeigten, ergibt keine Hinweise auf bedeutsame Unterschiede zwischen einzelnen Präparaten. Es gab eine geringe Anzahl an Patienten mit abweichenden Werten, das Verhältnis zwischen höheren und niedrigeren Werten als erwartet, war ausgeglichen.

Der Großteil der individuellen Ratios von Simoctocog alfa im Vergleich mit den vorher verwendeten Präparaten lag im Bereich zwischen 80 % und 125 %, es sind keine offensichtlichen Unterschiede im Vergleich zu einem bestimmten anderen Präparat aufgefallen.

4.3.2.3.3.1.4 GENA-08

Zusätzlich zur IVR, die in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4 diskutiert wird, wurde in GENA-08 die normierte Maximalkonzentration C_{max}norm bestimmt. Bei den Konzentrationsmessungen für die Bestimmung der IVR waren die Konzentrationen nach der Wash-out-Phase und vor Administration von Simoctocog alfa wie erwartet niedrig. Weder in den Spitzenkonzentrationen noch in den Raten der Konzentrationsabnahme konnten zwischen der ersten Visite und den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Monate wesentliche Unterschiede festgestellt werden.

4.3.2.3.3.1.5 GENA-09

Tabelle 4-64: Ratios der PK-Parameter zum Zeitpunkt 6 Monate im Verhältnis zum Studienbeginn; CHR-Assay – weitere Untersuchungen

Studie	Parameter	Mittelwerte[b] des jeweiligen Verhältnisses (Ratio)	Standard-abweichung	Median	90 % KI des Mittelwerts des Ratios
GENA-09 (PK2-6M-PP; N=21)	AUC	0,91	1,28	0,89	[0,83; 1,00]
	AUC norm	0,93	1,26	0,91	[0,85; 1,01]
	IVR[a]	1,07	1,21	1,08	[0,99; 1,15]
	C_{max}norm	1,06	1,20	1,03	[0,98; 1,13]
	$T_{1/2}$	0,88	1,25	0,91	[0,81; 0,96]
	MRT	0,88	1,15	0,92	[0,84; 0,93]
	CL	1,08	1,26	1,10	[0,99; 1,18]
	V_{SS}	0,95	1,25	1,03	[0,88; 1,04]

[a]N=20
[b]Geometische Mittel

Insgesamt zeigte sich bei dem Vergleich der Werte zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten sehr wenig Schwankung. Alle Mittelwerte liegen nahe bei 1 und die 90%-Konfidenzintervalle liegen in dem für Bioäquivalenz vorgeschriebenen Bereich zwischen 0,80 und 1,25 (auch wenn die Konfidenzintervalle für die Ratios von $T_{1/2}$ und MRT nicht die 1 einschließen).

4.3.2.3.3.1.6 GENA-04

In der Studie GENA-04 wurde lediglich die IVR bestimmt, diese wird unter 4.3.2.3.3.2.6 diskutiert.

4.3.2.3.3.1.7 Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen – Zusammenfassung

Bereits in präklinischen Untersuchungen zeigte Simoctocog alfa ein pharmakokinetisches Profil, das der Erwartung für ein rekombinantes Faktor-VIII-Produkt entspricht.

In einem randomisierten, kontrollierten Vergleich mit einem bereits zugelassenen Präparat (Kogenate®/Helixate® NexGen) wurde Bioäquivalenz in dem erwarteten Rahmen gezeigt (Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, s. Abschnitt 4.3.1).

In Teil 2 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurde das pharmakokinetische Profil von Simoctocog alfa nach 6 Monaten mit dem zu Beginn der Studie erhaltenen Profil der Substanz verglichen. Es ließen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen.

Tabelle 4-65: Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate

Endpunkt	Ergebnis für Simoctocog alfa	
	Spanne der Mittelwerte[a]	Spanne der Mediane[a]
AUC (h*IU/ml)	13,6– 21,2	13,6–21,0
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,28– 0,36	0,28–0,37
C_{max} (IU/ml)	1,16– 1,42	1,08–1,38
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02[b]	0,02[b]
T_{max} (h)	0,32[c]	0,25[c]
$T_{1/2}$ (h)	9,82– 12,7	9,52–12,4
MRT (h)	13,1 – 16,8	13,0–15,7
CL (ml/h/kg)	3,33– 4,23	2,71–3,60
V_{SS} (ml/kg)	48,9– 49,3	48,5–50,7

[a]Spanne der Mittelwerte bzw. Mediane der Ergebnisse aus den Studien GENA-01 und GENA-09

[b]Zusätzlich Daten aus GENA-08, die „Spanne“ besteht in diesem Fall nur aus einem einzigen Wert, da die Werte für C_{max}norm in den drei Studien GENA-01, GENA-08 und GENA-09 zum Zeitpunkt 6 Monate identisch waren

[c]Der Wert ist in den Studien GENA-01 und GENA-09 identisch

Das pharmakokinetische Profil von Simoctocog alfa zeigte sich stabil und konnte in zwei unabhängigen Studien (GENA-01 und GENA-09) nach 6 Monaten bestätigt werden.

Aufbauend auf diese Ergebnisse wurden in der GENA-03-Studie (Kinder) untersucht, ob es im pharmakokinetischen Profil von Simoctocog alfa bei diesen jüngeren Patienten gravierende Unterschiede zu den Daten, die mit dem vorab verwendeten Präparat erhalten wurden, gibt. Es lassen sich aus den Daten keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede ableiten

In den weiteren Untersuchungen wurde die Äquivalenz, die für den Vergleich mit Kogenate® in zwei Studien belegt ist, auch für andere Präparate bestätigt. Dies erfolgte ebenfalls bei

Kindern, d. h. bei einer jüngeren Patientenpopulation. Somit konnte gezeigt werden, dass die Einschätzung auch auf Kinder übertragbar ist.

Tabelle 4-66: Pharmakokinetik bei Kindern (2– 5 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=13)

Endpunkt	**Ergebnisse aus der Studie GENA-03**	
	Mittelwert±Standardabweichung	**Median (Spanne)**
AUC (h*IU/ml)	11,7±5,30	10,5 (4,91–23,8)
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,22±0,10	0,20 (0,09–0,44)
C_{max} (IU/ml)	0,99±0,15	0,98 (0,79–1,27)
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02±0,003	0,02 (0,015–0,024)
IVR (%/IU/kg)	1,87±0,27	1,82 (1,53–2,43)
T_{max} (h)	0,50±0,00	0,50 (0,50–0,50)
$T_{1/2}$ (h)	9,49±3,32	8,16 (4,29–17,3)
MRT (h)	11,9±4,93	10,1 (5,05–23,9)
CL (ml/h/kg)	5,40±2,37	5,11 (2,26–10,9)
V_{SS} (ml/kg)	55,3±7,09	55,1 (39,0–64,8)

Tabelle 4-67: Pharmakokinetik bei Kindern (6-12 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=12))

Endpunkt	**Ergebnisse aus der Studie GENA-03**	
	Mittelwert±Standardabweichung	**Median (Spanne)**
AUC (h*IU/ml)	13,2±3,43	12,8 (7,83–19,1)
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,25±0,06	0,24 (0,15–0,36)
C_{max} (IU/ml)	1,012±0,23	1,08 (0,63–1,37)
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02±0,004	0,02 (0,01–0,03)
IVR (%/IU/kg)	1,88±0,44	1,94 (1,16–2,63)
T_{max} (h)	0,63±0,43	0,50 (0,50–2,00)
$T_{1/2}$ (h)	9,99±1,88	9,90 (7,58–14,1)
MRT (h)	12,7±2,34	12,2 (10,0–18,8)
CL (ml/h/kg)	4,33±1,21	4,22 (2,82–6,87)
V_{SS} (ml/kg)	54,5±14,8	52,8 (33,3–85,2)

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

ist prinzipiell gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1).

Die FVIII:C-Spiegel wurden mittels CHR- und OS-Assay in einem zentralen Labor erhoben, die Bestimmung über den chromogenen Assay ist nach europäischem Arzneibuch vorgeschrieben. Die Methode entspricht dem Vorgehen in Deutschland, so dass nach endpunktspezifischen Kriterien ebenfalls eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.2.3.3.2 IVR (Pharmakokinetik) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von IVR (Pharmakokinetik) – weitere Untersuchungen

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>GENA-01,
GENA-03,
GENA-08,
GENA-09,
GENA-04</td><td>
Die IVR wurde jeweils zu Beginn der Studie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten gemessen. Diese Erhebungszeitpunkte gelten für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.
In der Studie GENA-04 wird die IVR alle 3 Monate bis zum Ende der Studie bestimmt.
Für die Bestimmung der IVR werden Blutproben vor der Injektion genommen und im Anschluss nach 0,25, 0,5, 0,75 und 1 Stunde nach der Injektion.
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Definition</th><th>Measurement</th></tr>
<tr><td>IVR</td><td>Recovery (in vivo incremental recovery)</td><td>Determined from the FVIII level before and the peak level after the injection of Human-cl rhFVIII or the previously used FVIII concentrate, respectively
$\mathrm{Rec} = \frac{(C_{max} - C_{pre}) \cdot BW}{D}$
where BW stands for the body weight in kg and D is the dose according to the actual potency of the FVIII concentrate as described in [1]</td></tr>
</table>
[1] Die tatsächliche Dosis D basierend auf der tatsächlichen Wirkstärke der verwendeten Charge der Studienmedikation war:
$$D = Dnom * \frac{\text{Actual Potency}}{\text{Labeled Potency}}$$
wobei Dnom mit der bezeichneten Dosis entsprechend dem Produktlabel korrespondiert.
Erhebungszeitpunkte in den Studien
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>GENA-01</th><th>GENA-08</th><th>GENA-03</th><th>GENA-09</th><th>GENA-04</th></tr>
<tr><td colspan="6">Recovery (IVR)</td></tr>
<tr><td>PK-Zyklus 1</td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td></td></tr>
<tr><td>PK-Zyklus 2</td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td></td></tr>
<tr><td>Baseline der Open-Treatment-Phase[a,b]</td><td></td><td></td><td>✓</td><td></td><td>✓</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	3 Monate	✓	✓	✓	✓	✓
	Alle drei Monate bis zum Studienende					✓
	6 Monate	✓	✓	✓	✓	✓
	Visit 1 (entsprechend ED 1)		✓			
	Abschlussvisite					✓

[a]Bei Patienten der Studie GENA-03, die nicht in die PK-Analyse im Vergleich mit dem vorher verwendeten Präparat teilgenommen haben, entspricht dieser Zeitpunkt dem Studienstart.

[b]In der Studie GENA-04 war ein Visite-Zeitpunkt für die erste Recovery-Bestimmung geplant, es wurden jedoch Patienten ausgeschlossen, bei denen die letzte Bestimmung der Recovery in GENA-09 bei Einschluss in die Studien GENA-04 ≤1 Monat zurücklag. Alle Patienten erfüllten dieses Ausschlusskriterium.

Vor den Infusionen der Studienmedikation zur Bestimmung der IVR wurde eine Washoutphase geschaltet:

72 h (GENA-01, GENA-03, GENA-08 (initial), GENA-04)

48 h (GENA-08 nach 3 und 6 Monaten, GENA-09)

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Dennoch wird für die Pharmakokinetik-Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um in zentralen Laboratorien ausgewertete Parameter handelt, die weder von Prüfarzt noch Patient direkt beeinflussbar sind.

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

4.3.2.3.3.2.1 Ergebnisübersicht über alle Studien

Die folgende Tabelle 4-69 gibt die Ergebnisse zur Wiederfindungsrate/Recovery an, die mit dem CHR-Assay erhalten worden sind[29]. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu IVR über die Zeit, CHR-Assay– weitere Untersuchungen

[29] Ergebnisse, die auf den Bestimmungen mit dem OS-Assay beruhen, sind an dieser Stelle nicht aufgelistet, da es nicht zu in der Gesamtaussage abweichenden Ergebnissen gekommen ist. Daher sei auf die Studienberichte der Studien verwiesen [16-20], die in Modul 5 abgelegt sind.

Studie	Zeitpunkt	Altersgrupppe (nur GENA-03)	Mittel-wert	SD	Median	Range
GENA-01 (ITT-Population; N=22)	Studienstart		2,50	0,37	2,46	1,67–3,15
	3 Monate (N=20[a])		2,44	0,56	2,49	1,61–3,63
	6 Monate[e]		2,34	0,50	2,41	1,34–3,79
GENA-03 N= 26 (PK-PP[f])	Studienstart	Alle Patienten (N=25[b])	1,88	0,35	1,87	1,16–2,63
		Alter 2– 5 (N=13)	1,87	0,27	1,82	1,53–2,43
		Alter 6– 12 (N=12)	1,88	0,44	1,94	1,16–2,63
	3 Monate	Alle Patienten (N=24[c])	1,75	0,30	1,69	1,223–2,35
		Alter 2– 5 (N=13)	1,63	0,28	1,63	1,22–2,12
		Alter 6– 12 (N=11)	1,89	0,28	1,89	1,47–2,35
	6 Monate	Alle Patienten (N=24[c])	1,78	0,35	1,78	1,16–2,54
		Alter 2– 5 (N=12)	1,79	0,29	1,76	1,41–2,54
		Alter 6– 12 (N=12)	1,77	0,42	1,82	1,16–2,50
GENA-08 N=32 (ITT)	Studienstart		2,57	0,54	2,61	1,46–3,68
	3 Monate (N=31)		2,37	0,50	2,29	1,36–3,54
	6 Monate (N=30)		2,34	0,40	2,35	1,63–3,08
GENA-09 N=21 (PK2-6M-PP)	Studienstart		2,17	0,28	2,10	1,77–3,06
	3 Monate		2,10	0,44	2,11	1,28–3,39
	6 Monate		2,34	0,54	2,14	1,70–3,80
GENA-04 N=18 (IVR-Population)	Studienstart[d]		2,02	0,68	1,95	0,07–3,35
	3 Monate (N=17)		2,34	0,47	2,30	1,46–3,27
	6 Monate (N=17)		2,40	0,46	2,35	1,65–3,53

[a]Für zwei Patienten waren für den Erhebungszeitpunkt 3 Monate keine Daten verfügbar.
[b]Die Daten waren für einen Patienten nicht auswertbar.
[c]Die Daten waren für zwei Patienten nicht auswertbar.
[d]Als Baseline-Werte zum Studienstart wurden die Werte zum Ende der Studie GENA-09 verwendet.
[e]Leichte Abweichungen zu den Ergebnissen in Tabelle 4-58 ergeben sich aus der Betrachtung einer unterschiedlichen Population (6M-PK-PP versus ITT, aus der 6M-PK-PP-Analyse wurde ein Patient aufgrund unplausibler Werte ausgeschlossen)
[f]Für GENA-03 sind hier die Ergebnisse der Teilpopulation angegeben, die an der Pharmakokinetik-Phase der Studie teilgenommen haben, eine Darstellung der Ergebnisse der ITT-Population findet sich unter 4.3.2.3.3.2.3.
SD = Standardabweichung (standard deviation)

4.3.2.3.3.2.2 GENA-01

Die mittleren IVR-Werte lagen innerhalb der Spanne von 2,0 bis 2,5 %/IU/kg. Werte, die über den OS-Assay erhalten wurden (s. Studienbericht [26]), waren insgesamt niedriger als die mittels des CHR-Assays erhaltenen Werte. Die mittlere Wiederfindungsrate lag zu den Zeitpunkten 6 Monate und 3 Monate etwas niedriger als zu Studienbeginn, aber die Werte blieben insgesamt hoch und innerhalb der Spanne von 2,0 bis 2,5 %/IU/kg (bei beiden Assays). Das Ratio der geometrischen Mittel der IVR nach 6 Monaten im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn ergab in der ITT Population 0,93 (90 % KI: [0,85; 1,01]).

4.3.2.3.3.2.3 GENA-03

Insgesamt wurden 59 Patienten in die Studie GENA-03 eingeschlossen, 27 davon (26 auswertbar) nahmen an der Pharmakokinetik-Phase (PK-Phase) der Studie teil, in dem die Patienten erst ihr vorher verwendetes Präparat erhielten und im Anschluss daran Simoctocog alfa. Die übrigen 32 Patienten nahmen zwar nicht an der PK-Phase der Studie teil, die IVR wurde jedoch auch für diese Patienten zu Studienbeginn, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten bestimmt, die gesamte ITT-Population ist dementsprechend größer als die PK-PP-Population, die in Tabelle 4-70 berücksichtigt ist.

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu IVR, CHR-Assay, GENA-03, ITT-Population

Studie	Zeitpunkt	Altersgrupppe (nur GENA-03)	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Range
GENA-03 (ITT, N= 59)	Studienstart (Phase I)	Alle Patienten (N=26)[a]	1,83	0,41	1,85	0,77–2,63
		Alter 2– 5 (N=13)	1,87	0,27	1,82	1,53–2,43
		Alter 6– 12 (N=13)[a]	1,80	0,52	1,92	0,77–2,63
	Studienstart (Phase II)	Alle Patienten (N=30)[b]	1,57	0,51	1,59	0,50–2,54
		Alter 2– 5 (N=14)[b]	1,45	0,46	1,56	0,50–2,01
		Alter 6– 12 (N=16)	1,68	0,54	1,60	0,81–2,54
	3 Monate	Alle Patienten (N=55)[c]	1,70	0,40	1,68	0,88–2,81
		Alter 2– 5 (N=28)[a]	1,55	0,33	1,60	0,88–2,12
		Alter 6– 12 (N=27)[d]	1,85	0,42	1,81	1,07–2,81
	6 Monate	Alle Patienten (N=53)[e]	1,77	0,46	1,76	0,61–3,40
		Alter 2– 5 (N=26)[d]	1,67	0,40	1,71	0,61–2,54
		Alter 6– 12 (N=27)[d]	1,85	0,51	1,83	1,15–3,40

[a]Für einen Patienten waren keine Daten verfügbar.
[b]Für zwei Patienten waren keine Daten verfügbar.
[c]Für vier Patienten waren keine Daten verfügbar.
[d]Für drei Patienten waren keine Daten verfügbar.
[e]Für sechs Patienten waren keine Daten verfügbar.

Für die gesamte Studienpopulation (Alle Patienten) war der mittlere inkrementelle Wert der IVR (bestimmt mit CHR-Assay) über 1,5 %/IU/kg (Spanne: 1,57–1,83 %/IU/kg).

4.3.2.3.3.2.4 GENA-08

Mit beiden Assays (für Daten aus dem OS-Assay s. [25]) wurden sehr ähnliche FVIII:C-Profile erhalten. Sowohl die mittlere als auch die mediane IVR war nach 6 Monaten und 3 Monaten leicht niedriger als zu Studienbeginn und mittels des OS-Assays erhaltenen Werte waren etwas niedriger als die mit dem CHR-Assay erhaltenen Werte. Eine Analyse der geometrischen Mittel der Ratios der individuellen IVRs zeigte, dass die 90 % Konfidenzintervalle alle im Bereich zwischen 80–125 % liegen, wie für den Nachweis von Bioäquivalenz gefordert [98].

Tabelle 4-71: Änderungen in den individuellen Simoctocog-alfa-Wiederfindungsraten von Visite 1 zu Monat 3 und Monat 6 (ITT Population, N=32)

Assay	Prozentualer Anteil an der Recovery zum Zeitpunkt Visite1 (geometischer Mittelwert)	90%-Konfidenzintervall
CHR	93 % Monat 3 vs. Visite 1	[88,3 %; 97,7 %]
	90 % Monat 6 vs. Visite 1	[84,9 %; 96,1 %]

4.3.2.3.3.2.5 GENA-09

Mittlere und mediane IVRs waren mit beiden Assays vergleichbar. Die Werte, die mit dem OS-Assay erhalten wurden, waren niedriger als die mit dem CHR-Assay erhaltenen Werte. Dennoch bestätigen die Ergebnisse, dass es keine wesentlichen Änderungen über die Zeit der IVR von Simoctocog alfa gibt.

4.3.2.3.3.2.6 GENA-04

Die Studie GENA-04 ist die Extension zur Studie GENA-09. In dieser Studie wurde die IVR über einen längeren Zeitraum bestimmt.

Tabelle 4-72: IVR-Werte (in %/IU/kg) für Simoctocog alfa über die Zeit (CHR-Assay, IVR-Population, N=18)

Zeitpunkt	Assay	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Spanne
Baseline[a] (N=18)	CHR	2,02	0,68	1,95	0,07–3,35
3 Monate (N=17)	CHR	2,34	0,47	2,30	1,46–3,27
6 Monate (N=17)	CHR	2,40	0,46	2,35	1,65–3,53
9 Monate (N=16)	CHR	2,21	0,53	2,17	1,32–3,67
12 Monate (N=16)	CHR	1,77	0,31	1,90	1,16–2,19
15 Monate (N=16)	CHR	1,89	0,29	1,89	1,52–2,22
Studienende (N=16)	CHR	2,02	0,48	1,99	1,38–3,14

[a]Die Werte am Ende der Studie GENA-09 wurden als Baseline-Werte verwendet.

In beiden Assays waren die FVIII:C-Profile zu Beginn der Studie und am Ende praktisch identisch, Mittelwert und Median der IVR-Werte waren ebenfalls zu den beiden Zeitpunkten sehr ähnlich. Die Werte, die mit dem OS-Assay erhalten wurden, waren niedriger als die mit dem CHR-Assay erhaltenen Werten.

Die in der GENA-04-Studie gewonnenen Daten zeigen, dass es keine signifikanten Änderungen der IVR von Simoctocog alfa gibt- auch über einen längeren Zeitraum nicht.

4.3.2.3.3.2.7 IVR (Pharmakokinetik) – Zusammenfassung

Die IVR (Inkrementelle Wiederfindungsrate/Recovery) ist in allen fünf Studien, die zur Nutzenbewertung von Simoctocog alfa eingeschlossen worden sind, GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04, zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestimmt worden, so dass für diesen pharmakokinetischen Parameter der umfangreichste Datensatz zur Bewertung zur Verfügung steht.

Für die erwachsenen Patienten (alle Studien mit Ausnahme von GENA-03) ist die mittlere IVR, die zum Zeitpunkt 6 Monate gemessen wurde, konsistent und im Bereich zwischen 2 und 2,5 %/IU/kg[30].

Tabelle 4-73: IVR (Pharmakokinetik) aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate

Endpunkt	Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne der Mittelwerte), erwachsene Patienten[31]	Ergebnis für Simoctocog alfa (Mittelwert), Kinder
IVR (6 Monate)	2,34–2,40[a]	1,78[b]

[a]Daten aus GENA-01, GENA-08, GENA-09, GENA-4

[b]Daten aus GENA-03 (PK-PP-Population)

Bei den Kindern lag die IVR niedriger, der mittlere Wert lag über 1,5 %/IU/kg mit einer Spanne von 1,57–1,83 %/IU/kg.

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1).

Die FVIII:C-Spiegel wurden mittels CHR- und OS-Assay in einem zentralen Labor gemessen, die Bestimmung über den chromogenen Assay ist nach europäischem Arzneibuch

[30] Bezieht man alle Erhebungszeitpunkte in die Betrachtung mit ein (Daten aus der supportiven Studie GENA-04) erweitert sich die Spanne auf 1,77– 2,40 %/IU/kg.

[31] In den Studien GENA-01 und GENA-08 konnten nach Einschlusskriterien auch Patienten zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen werden, diese Altersgruppe ist in dem tatsächlich eingeschlossenen Patientenkollektiv jedoch kaum vertreten (2 Patienten in GENA-01 und kein Patient in GENA-08). Daher wird an dieser Stelle vereinfachend und verallgemeinernd von „erwachsenen Patienten“ gesprochen.

vorgeschrieben. Die Methode entspricht dem Vorgehen in Deutschland, so dass nach endpunktspezifischen Kriterien ebenfalls eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.2.3.3.3 Blutungsereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04	Alle Blutungsereignisse wurden mit den folgenden Informationen dokumentiert: • Art, Ort und Schwere der Blutung • Zeitpunkt des Beginns und des Endes der Blutung • Details betreffend Dosierung und Charge, die für die Behandlung verwendet wurden • Daten und Uhrzeiten der Infusionen

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

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

4.3.2.3.3.3.1 Ergebnisübersicht alle Studien

In der folgenden Tabelle 4-75 ist dargestellt, wie viele Blutungsereignisse bzw. Blutungsepisoden (BEs) innerhalb der Studien aufgetreten sind. BEs können bei Hämophilie A spontan, d. h. ohne einen konkreten Auslöser, oder traumatisch, d. h. bedingt durch eine Verletzung, auftreten. In der Darstellung sind sowohl die Blutungen insgesamt sowie die Differenzierung nach Ursache und Schweregrad angegeben.

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Blutungsereignisse insgesamt	Grund für die Blutungsereignisse		Schwere der Blutungsereignisse	
Bedarfsbehandlung					
GENA-01	986	spontan	642 (65,1 %)	gering	416 (42,2 %)

(N = 22)	(BLEED-Population)	traumatisch	341 (34,6 %)	moderat bis schwer	566 (57,4 %)
		andere	3 (0,3 %)	schwer bis lebensbedrohlich	3 (0,3 %)
				unbekannt	1 (0,1 %)
Prophylaxe					
GENA-03 (N = 59)	108 (BLEED-Population; 32 Patienten)	spontan	36 (33,3 %)	gering	61 (56,5 %)
		traumatisch	65 (60,2 %)	moderat bis schwer	46 (42,6%)
		andere	7 (6,5 %)	schwer bis lebensbedrohlich	0
				unbekannt	1 (0,9 %)
GENA-08 (N = 32, PROPH-Population)	44 (30 behandelte BEs BLEED-Population; 15 Patienten)	spontan	26 (59,1 %)	gering	28 (63,6 %)
		traumatisch	16 (36,4 %)	moderat bis schwer	16 (36,4 %)
		andere	2 (4,5 %)	schwer bis lebensbedrohlich	0
GENA-09 (N = 22)	47 (BLEED-Population; 14 Patienten)	spontan	33 (70,2 %)	gering	17 (36,2 %)
		traumatisch	13 (27,7 %)	moderat bis schwer	30 (63,8 %)
		andere	1 (2,1 %)	schwer bis lebensbedrohlich	0
GENA-04 (N=18)	37 (BLEED-Population; 9 Patienten)	spontan	36 (97,3 %)	gering	20 (54,1 %)
		traumatisch	1 (2,7%)	moderat bis schwer	17 (45,9 %)
		andere	-	schwer bis lebensbedrohlich	0

Tabelle 4-76: Lokalisation der Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie	Blutungsereignisse insgesamt	Lokalisation	Anzahl Blutungsereignisse (%)
Bedarfsbehandlung			
GENA-01	N = 986 (BLEED-Population)	Knie	230 (23,3 %)
		Ellbogen	225 (22,8 %)
		Andere Stellen	166 (16,8 %)
		Fußgelenk	155 (15,7 %)
		Arm	99 (10,0 %)
		Bein	71 (7,2 %)
		Mundhöhle	20 (2,0 %)
		Nase	15 (1,5 %)
		Darm	5 (0,5 %)

Prophylaxe			
GENA-03	N = 108 (BLEED-Population)	Knie	15 (13,9 %)
		Ellbogen	6 (5,6 %)
		Andere Stellen	42 (38,9 %)
		Fußgelenk	21 (19,4 %)
		Arm	7 (6,5 %)
		Bein	9 (8,3 %)
		Mundhöhle	6 (5,6 %)
		Nase	2 (1,9 %)
GENA-08	N = 30 (BLEED-Population)	Knie	7 (23,3 %)
		Ellbogen	3 (10,0 %)
		Andere Stellen	5 (16,7 %)
		Fußgelenk	11 (36,7 %)
		Arm	1 (3,3 %)
		Bein	2 (6,7 %)
		Mundhöhle	1 (3,3 %)
GENA-09	N = 47 (BLEED-Population)	Knie	17 (36,2 %)
		Ellbogen	7 (14,9 %)
		Andere Stellen	1 (2,1 %)
		Fußgelenk	12 (25,5 %)
		Bein	2 (4,3 %)
		Mundhöhle	3 (6,4 %)
		Nase	5 (10,6 %)
GENA-04	N = 37 (BLEED-Population)	Knie	22 (59,5 %)
		Ellbogen	6 (16,2 %)
		Andere Stellen	3 (8,1 %)
		Fußgelenk	4 (10,8 %)
		Arm	1 (2,7 %)
		Mundhöhle	1 (2,7 %)

4.3.2.3.3.3.2 GENA-01

Insgesamt sind 997 BEs aufgetreten. 986 von diesen BEs traten nach Beginn der Heimselbstbehandlung (nach Ende PK-Zyklus 2) und vor Ende der Studie auf und wurden bei Patienten der ITT-Population dokumentiert, die mit Simoctocog alfa behandelt worden waren (irgendeine Dosis). Diese 986 BEs sind definiert als die BLEED-Population der Studie GENA-01.

65,1 % der Blutungsepisoden traten spontan auf, 34,6 % aufgrund eines Traumas und 0,3 % aus anderen Gründen. Am häufigsten betroffen waren Knie (23,3 %), Ellbogen (22,8 %), andere Stellen (16,8 %) und Fußgelenk (15,7%).

Es sind drei BE der Kategorie „schwer bis lebensbedrohlich“ aufgetreten. Zwei dieser BEs waren Blutungen des rechten Ellbogens eines Patienten und traten innerhalb von 5 aufeinanderfolgenden Tagen auf. Das erste BE wurde mit 3 Infusionen an zwei EDs mit insgesamt 7.000 IU (104,5 IU/kg) Simoctocog alfa behandelt – bei moderater Wirksamkeit. Die Behandlung des zweiten BEs erfolgte dann mit guter Wirksamkeit (2 EDs mit 5.500 IU). Das dritte BE der Kategorie „schwer bis lebensbedrohlich“ trat in einem anderen Patienten in der Leistengegend auf, dieses BE erforderte zur Behandlung nur 1 Infusion Simoctocog alfa, was einer guten Wirksamkeit entspricht.

4.3.2.3.3.3.3 GENA-03

Insgesamt sind in der Studie GENA-03 108 BEs mit Simoctocog alfa behandelt worden (BLEED-Population).

33,3 % der Blutungsepisoden traten spontan auf, 60,2 % aufgrund eines Traumas und 6,5 % aus anderen Gründen. Am häufigsten betroffen waren Fußgelenk (19,4 %) und Knie (13,9 %).

4.3.2.3.3.3.4 GENA-08

Insgesamt sind in der Studie GENA-08 44 BEs aufgetreten und 30 sind mit Simoctocog alfa behandelt worden (BLEED-Population). Die übrigen 14 BEs bedurften keiner Behandlung (weder mit Simoctocog alfa noch mit einem anderen Faktor-VIII-Konzentrat). Von den behandelten 30 BEs waren 14 (46,7 %) spontan, 14 traumatisch (46,7 %) und 2 als „andere Ursache“ klassifiziert.

Mit mehr als 60 % aller Blutungen waren Fußgelenk und Knie am häufigsten betroffen.

4.3.2.3.3.3.5 GENA-09

Insgesamt sind in der Studie GENA-09 47 BEs aufgetreten, die mit Simoctocog alfa behandelt worden sind (BLEED-Population).

70 % der BEs traten spontan auf, 28 % resultierten aus einem Trauma und 2 % (1 BE) wurden als „andere Ursache“ klassifiziert (Ursache war physische Aktivität).

Der Großteil der Blutungen trat im Fußgelenk (25,5 %) oder Knie (36,2 %) auf.

4.3.2.3.3.3.6 GENA-04

Insgesamt sind in der Studie GENA-04 37 BEs aufgetreten, die mit Simoctocog alfa behandelt worden sind.

Abgesehen von einem Blutungsereignis waren alle BEs (entsprechend 97 %) spontaner Natur.

4.3.2.3.3.3.7 Blutungsereignisse – Zusammenfassung

Wie erwartet, ist im Vergleich zu den erwachsenen Patienten[32] bei den Kindern, die in der Studie GENA-03 beobachtet wurden, der Anteil an BEs, die durch ein Trauma verursacht wurden, höher als bei den Erwachsenen.

Tabelle 4-77: Anteil traumatischer BEs der insgesamt auftretender BEs

Studie(n)	Anteil an traumatischen BEs	Anteil an spontanen BEs
GENA-01, GENA-08, GENA-09 und GENA-04	2,7 % – 34,6 %	59,1 %– 97,3 %
GENA-03	60,2 %	33,3 %

Die Studie GENA-01 unterscheidet sich von den anderen Studien (GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04) dahingehend, dass die Patienten nur bei Bedarf behandelt wurden und nicht unter regelmäßiger prophylaktischer Therapie standen. Dies äußert sich in mehr BEs, die pro Patient in der Studie aufgetreten sind (im Schnitt 44,8 BEs pro Patient im Vergleich zu 1,4-2,1 pro Patient in den anderen Studien[33]). Es wird aus diesen Ergebnissen sehr deutlich, dass die Prophylaxe mit Simoctocog alfa wirkt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Die über alle Studien am häufigsten betroffenen Gelenke waren das Knie und das Fußgelenk.

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1).

[32] In die Studien GENA-01 und GENA-08 konnten nach Einschlusskriterien auch Patienten zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen werden, diese Altersgruppe ist in dem tatsächlich eingeschlossenen Patientenkollektiv jedoch kaum vertreten (2 Patienten in GENA-01 und kein Patient in GENA-08). Daher wird an dieser Stelle vereinfachend und verallgemeinernd von „erwachsenen Patienten“ gesprochen.

[33] Die Angabe bezieht sich auf die insgesamt in den Studien aufgetretenen Blutungsereignisse pro Patient ohne weitere Differenzierung mit Berücksichtigung der Beobachtungsdauer.

4.3.2.3.3.4 Behandlung von Blutungsereignissen – 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 4-78: Operationalisierung von Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GENA-01	Analyse der Wirksamkeit Ein formaler statistischer Test wurde durchgeführt um zu bestimmen, ob der Anteil der BEs, die erfolgreich mit Simoctocog alfa behandelt werden konnten (definiert als mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet), signifikant höher ist als 70 %. Dafür gilt: Nullhypothese: H_0: $p_{success} \leq 0,7$ Alternativhypothese: H_1: $p_{success} > 0,7$ Wobei $p_{success}$ für den Gesamtanteil der erfolgreich behandelten BEs steht. Ein zweiseitiges 95-%-Konfidenzintervall (KI) wurde für den Schätzer für $p_{success}$ ermittelt. Die Bedarfsbehandlung wird genau dann als effizient eingestuft, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervall einen Wert größer als 0,7 einnimmt. Als sekundäre Analyse wurde der Anteil an BEs, die zur Behandlung nur 1 oder 2 Infusionen benötigten, ermittelt. Als positiv unterstützendes Ergebnis für die primäre Analyse wurde eine untere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von >80 % gewertet.
GENA-01, GENA-03,GENA-08, GENA-09, GENA-04	Nach jeder Infusion von Simoctocog alfa und am Ende eines Blutungsereignisses wurde die Wirksamkeit bewertet (in der Regel durch den Patienten, bei Behandlung im Behandlungszentrum gemeinsam mit dem Untersucher). • Ausgezeichnet: sofortige Schmerzstillung und/oder Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von ungefähr 8 Stunden nach der Infusion nach einer einzigen Infusion • Gut: Deutliche Schmerzlinderung und/oder Verbesserung der objektiven Blutungszeichen innerhalb von 8– 12 Stunden nach einer Infusion, bis zu 2 Infusionen werden für eine komplette Beendigung der Blutung benötigt • Moderat: Wahrscheinlicher oder geringer positiver Effekt innerhalb von ungefähr 12 Stunden nach der ersten Infusion. Es werden mehr als zwei Infusionen für eine komplette Aufhebung der Symptome benötigt • Kein Effekt: keine Verbesserung innerhalb von 12 Stunden oder Verschlechterung der Symptome, es werden mehr als zwei Infusionen für eine komplette Aufhebung der Symptome benötigt

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit

Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

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

4.3.2.3.3.4.1 Ergebnisübersicht alle Studien

Tabelle 4-79: Bewertung der Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Einstufung der Behandlung der Blutungsereignisse	Anzahl Blutungsereignisse (%)
Nur Bedarfsbehandlung		
GENA-01 (BLEED-Population; N=986)	**Insgesamt**	**N = 986**
	Ausgezeichnet	595 (60,3 %)
	Gut	336 (34,1 %)
	Moderat	54 (5,5 %)
	Kein Effekt	-
	Angabe fehlt	1 (0,1 %)
	Gering	**N = 416**
	Ausgezeichnet	312 (75,0 %)
	Gut	98 (23,6 %)
	Moderat	6 (1,4 %)
	Kein Effekt	-
	Angabe fehlt	-
	Moderat bis schwer	**N = 566**
	Ausgezeichnet	283 (50,0 %)
	Gut	236 (41,7 %)
	Moderat	47 (8,3 %)
	Kein Effekt	-
	Angabe fehlt	-
	Schwer bis lebensbedrohlich	**N = 3**
	Ausgezeichnet	-
	Gut	2 (66,7 %)
	Moderat	1 (33,3 %)
	Kein Effekt	-
	Angabe fehlt	-
	Unbekannt	**N = 1**
	Ausgezeichnet	-

	Gut	-
	Moderat	-
	Kein Effekt	-
	Angabe fehlt	1 (100 %)
Bedarfsbehandlung bei Prophylaxe		
GENA-03 (BLEED-Population; N=108)	**Insgesamt**	**N= 108**
	Ausgezeichnet	77 (71,3 %)
	Gut	12 (11,1 %)
	Moderat	17 (15,7 %)
	Kein Effekt	2 (1,9 %)
	Gering	**N= 61**
	Ausgezeichnet	53 (86,9%)
	Gut	7 (11,5 %)
	Moderat	1 (1,6 %)
	Kein Effekt	-
	Moderat bis schwerwiegend	**N= 46**
	Ausgezeichnet	23 (50,0 %)
	Gut	5 (10,9 %)
	Moderat	16 (34,8%)
	Kein Effekt	2 (4,3 %)
GENA-08 (BLEED-Population: N = 30, 14 der BEs erforderten keine Behandlung, für 2 BEs liegt keine Bewertung vor)	**Insgesamt**	**N= 28**
	Ausgezeichnet	20 (71,4 %)
	Gut	8 (28,6 %)
	Moderat	0
	Kein Effekt	0
	Gering	**N= 14**
	Ausgezeichnet	12 (85,7 %)
	Gut	2 (14,3 %)
	Moderat	0
	Kein Effekt	0
	Moderat bis schwerwiegend	**N= 14**
	Ausgezeichnet	8 (57,1 %)
	Gut	6 (42,9 %)
	Moderat	0
	Kein Effekt	0
GENA-09 (BLEED-	**Insgesamt**	**N=47**
	Ausgezeichnet	14 (29,8 %)

Population; N=47)	Gut	15 (31,9 %)
	Moderat	18 (38,3 %)
	Kein Effekt	0
	Gering	**N=17**
	Ausgezeichnet	10 (58,8 %)
	Gut	6 (35,3 %)
	Moderat	1 (5,9 %)
	Kein Effekt	0
	Moderat bis schwerwiegend	**N=30**
	Ausgezeichnet	4 (13,3 %)
	Gut	9 (30,0 %)
	Moderat	17 (56,7 %)
	Kein Effekt	0
GENA-04 (BLEED-Population; N=37)	**Insgesamt**	**N = 37**
	Ausgezeichnet	14 (37,8 %)
	Gut	17 (45,9 %)
	Moderat	3 (8,1 %)
	Kein Effekt	3 (8,1 %)
	Gering	**N = 20**
	Ausgezeichnet	14 (70,0 %)
	Gut	6 (30,0 %)
	Moderat	0 (0,0 %)
	Kein Effekt	0 (0,0 %)
	Moderat bis schwerwiegend	**N = 17**
	Ausgezeichnet	0 (0,0 %)
	Gut	11 (64,7 %)
	Moderat	3 (17,6 %)
	Kein Effekt	3 (17,6 %)

4.3.2.3.3.4.2 Verbrauch bei der Behandlung von Blutungsereignissen

Tabelle 4-80: Verbrauch bei der Behandlung von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Parameter	Mittel-wert	Standard-abweichung	Median	Spanne
GENA-01 (BLEED-Population ; N=986)	Anzahl an Expositionstagen (pro BE[a])	1,1	0,55	1,0	1– 13
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE, IU	2.693	2.618	2.000	500– 65.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE,IU/kg	36,6	27,6	30,9	8– 657

	Anzahl an Infusionen pro BE	1,1	0,59	1,0	1– 13
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU	2.375	1.055	2.000	500– 6.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU/kg	32,3	10,6	30,0	7– 61
GENA-03 (BLEED-Population; N=108[a])	Anzahl an Expositionstagen (pro BE)	1,9	1,85	1	1– 10
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE, IU	2.528	3.716,2	1.612,5	500– 33.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE,IU/kg	95,9	169,3	43,9	25– 1.521
	Anzahl an Infusionen pro BE	2,1	2,95	1	1– 22
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU	1.189	450,1	1.000	500– 3.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU/kg	45,1	12,6	40,0	25– 88
GENA-08 (BLEED-Population; N=30)	Anzahl an Expositionstagen (pro BE)	1,60	1,55	1,00	1– 8
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE, IU	5.037,0	5.824,2	4.000,0	1.500– 24.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE,IU/kg	60,4	73,4	33,3	20– 353
	Anzahl an Infusionen pro BE	1,80	2,37	1,00	1– 12
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU	2.775,5	872,4	2.500,0	1.500– 4.000
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU/kg	33,3	6,7	32,1	20– 53
GENA-09 (BLEED-Population; N=47)	Anzahl an Expositionstagen (pro BE)	1,9	1,22	1,0	1– 6
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE, IU	4.804	3.623	3.000	500– 15.500
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE,IU/kg	65,8	45,18	55,0	8– 194
	Anzahl an Infusionen pro BE	2	1,27	1,5	1– 6
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU	2.376	540,01	2.500	500– 3.500
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU/kg	32,6	5,88	32,8	8– 50
GENA-04 (BLEED-Population; N=9)	Anzahl an Expositionstagen (pro BE)	7,33	6,75	5,00	1,00– 18,00
	Dosis an Simoctocog alfa pro BE, IU	19.611	20.692	12.000	2.500– 62.500
	Anzahl an Infusionen pro BE	8,33	8,51	5,00	1,00– 24,00
	Anzahl an Injektionen, die zum Stillen der Blutung notwendig waren	2,03	2,33	1,00	1,00– 12,00
	Dosis an Simoctocog alfa pro ED, IU	2.593	549	2.500	1.969– 3.472
	Dosis an Simoctocog alfa pro ED, IU/kg	36,2	4,26	35,7	30,77– 46,16
	Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion, IU/kg	34,6	5,44	35,7	23,67– 43,73

[a]Gleichzeitig auftretende Blutungen an verschiedenen Stellen wurden in dieser Analyse gemeinsam gezählt

4.3.2.3.3.4.3 GENA-01

Die mittlere Anzahl an Expositionstagen pro BE betrug 1,1 ± 0,55 Tage (Spanne 1–13 Tage). Die mediane Anzahl an Infusionen pro BE war 1,0 (Mittelwert1,1±0,59; Spanne 1–13). Für die Behandlung von 91,4% der BEs war lediglich eine Infusion mit Simoctocog alfa notwendig. Die mediane Dosis pro Infusion für die Behandlung der BEs betrug 30,0 IU/kg (über alle Schweregrade), die mediane Dosis für die Behandlung eines BE lag bei 30,9 IU/kg (Spanne 8– 657).

Die subjektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung der aufgetretenen BEs hat für alle bis auf eine BE stattgefunden. Insgesamt wurde die Wirksamkeit der Behandlung für 94,4 % der BEs als entweder „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde in 5,5 % der Fälle als „moderat“ bewertet. BEs, bei denen die Behandlung keinen Effekt zeigte, gab es nicht.

Ein formaler statistischer Test zeigte, dass der Anteil an BEs mit erfolgreicher Behandlung (Bewertung mit „ausgezeichnet“ oder „gut“) 94,4 % betrug, mit einem 95%-Konfidenzintervall von [92,8; 95,8]. Die Rate an BEs, die mit nur einer oder 2 Infusionen erfolgreich behandelt werden konnten, betrug 96,8 % mit einem 95%-Konfidenzintervall von [95,4; 97,8]. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls über 70 % liegt (vergleiche Operationalisierung in Tabelle 4-78), kann die Behandlung mit Simoctocog alfa als wirksam eingestuft werden. Zusätzlich unterstützt die Tatsache, dass die untere Grenze für das Konfidenzintervall der BEs, die mit 1–2 Infusionen erfolgreich behandelt werden konnten, über 80 % liegt, die primäre Hypothese.

4.3.2.3.3.4.4 GENA-03

Die mediane Anzahl an Infusionen für die Behandlung einer BE war 1,0 (über alle Schweregrade) und die mittlere Anzahl war 2,1 (Spanne 1–22). Der Unterschied zwischen Median und Mittelwert resultiert maßgeblich daraus, dass eine BE für die Behandlung 22 Infusionen erforderte.

Für die gesamte BLEED-Population betrug die mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion 45,1±12,6 IU/kg. Die mediane Gesamtdosis für die Behandlung einer BE war 1.612,5 IU (Spanne 500–33.000).

Während der Studie wurden 68,6 % der BEs mit einer Infusion behandelt und 81,3 % mit einer oder 2 Infusionen.

Bewertungen der Wirksamkeit lagen für alle 108 BEs vor. Für 82,4 % der Episoden wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa entweder als „ausgezeichnet“ oder als „gut“ bewertet (über alle Schweregrade).

Es sind zwei moderate bis schwerwiegende Blutungsepisoden aufgetreten, für die die Wirksamkeit von Simoctocog alfa als nicht wirksam eingestuft wurde („Kein Effekt“): Ein

Patient erfuhr eine moderate bis schwerwiegende Blutung im rechten Fußgelenk, die mit 12.000 IU Simoctocog alfa über 10 EDs behandelt wurde (10 Infusionen). Danach begann der Patient eine Behandlung mit Fanhdi® und wurde aus diesem Grunde nach 71 Tagen aus der Studie wegen Behandlungsversagen ausgeschlossen. Zwei BEs dieses Patienten wurden zuvor mit „guter" bzw. „moderater" Wirksamkeit von Simoctocog alfa bewertet. Ein weiterer Patient erlitt eine Blutung moderater bis schwerwiegender Intensität im rechten Arm, die mit insgesamt 5.000 IU Simoctocog alfa behandelt wurden, der Patient erhielt kein anderes Faktor-VIII-Präparat. Dieser Patient erfuhr 8 weitere BEs, deren Behandlung mit Simoctocog alfa in 5 Fällen als „ausgezeichnet" oder „gut" und in 3 Fällen als „moderat" eingestuft worden sind. Die Wirksamkeit der Prophylaxe (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.5) wurde für diesen Patienten insgesamt als „moderat" eingestuft und die IVR-Werte des Patienten rangierten zwischen 1,24 bis 1,59 %/IU/kg.

In der Altersgruppe der 6–12-Jährigen sind insgesamt mehr Blutungsepisoden aufgetreten (s. auch Abschnitt 4.3.2.3.3.5) als bei den jüngeren Patienten (2–5 Jahre), die Bewertungen der Wirksamkeit der Behandlung sind in den Altersgruppen jedoch ähnlich (s. folgende Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81: Bewertung der Behandlung von Blutungsereignissen in GENA-03, aufgeteilt nach Altersgruppen

Studie	Einstufung des Behandlungserfolgs	Anzahl Blutungsereignisse (%)
GENA-03 Altersgruppe 2–5 Jahre	**Insgesamt**	**N= 33**
	Ausgezeichnet	21 (63,6 %)
	Gut	6 (18,2 %)
	Moderat	6 (18,2 %)
	Kein Effekt	0 (0,0 %)
	Gering	**N= 20**
	Ausgezeichnet	15 (75,0 %)
	Gut	5 (25,0 %)
	Moderat	0 (0,0 %)
	Kein Effekt	0 (0,0 %)
	Moderat bis schwerwiegend	**N= 13**
	Ausgezeichnet	6 (46,2 %)
	Gut	1 (7,7%)
	Moderat	6 (46,2 %)
	Kein Effekt	0 (0,0%)
GENA-03 Altersgruppe 6–12 Jahre	**Insgesamt**	**N= 75**
	Ausgezeichnet	56 (74,7 %)
	Gut	6 (8,0 %)
	Moderat	11 (14,7%)

	Kein Effekt	2 (2,7%)
	Gering	**N= 41**
	Ausgezeichnet	38 (92,7 %)
	Gut	2 (4,9 %)
	Moderat	1 (2,4%)
	Kein Effekt	0 (0,0 %)
	Moderat bis schwerwiegend	**N= 33**
	Ausgezeichnet	17 (51,5 %)
	Gut	4 (12,1 %)
	Moderat	10 (30,3 %)
	Kein Effekt	2 (6,1 %)

4.3.2.3.3.4.5 GENA-08

Die mittlere Dauer der Behandlung von Blutungsereignissen insgesamt war 1,60±1,55 Tage (Spanne 1–8). Die mediane Anzahl an Infusionen pro BE war 1,0 (Mittelwert 1,80±2,37). Der Unterschied zwischen Median und Mittelwert wird verursacht durch 3 BEs, die mit einer relativ hohen Anzahl an Infusionen (5, 6 und 12) behandelt werden mussten. In 88,9 % der Fälle waren 1 (81,5 %) oder 2 (7,4 %) Infusionen ausreichend um eine BE ausreichend zu behandeln.

Eine subjektive Bewertung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa durch die Patienten lag für 28 BEs vor. Für alle diese BEs (100 %) wurde die Wirksamkeit mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet.

4.3.2.3.3.4.6 GENA-09

Die mittlere Dauer der Behandlung von Blutungsereignissen insgesamt war 1,9±1,22 Tage (Spanne 1–6). Die mediane Anzahl an Infusionen pro BE war 1,5 (Mittelwert 2±1,27).

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Simoctocog alfa wurde für 61,7 % der Behandlungen als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet, die restlichen Fälle wurden als „moderat“ eingestuft. Behandlungen, die „keinen Effekt“ hatten, gab es in der Studie nicht.

4.3.2.3.3.4.7 GENA-04

Die mittlere Dauer der Behandlung von Blutungsereignissen war 1,78±1,55 Tage. Die mittlere Anzahl an Infusionen, die für die Behandlung benötigt wurde, war 2,03 (Spanne 1–12).

Insgesamt wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit Simoctocog alfa in 84 % der Fälle mit ausgezeichnet oder gut bewertet. Bei drei BEs (8,1 %) wurde der Behandlungserfolg als „moderat“ bewertet und bei drei BEs mit „kein Effekt“.

4.3.2.3.3.4.8 Behandlung von Blutungsereignissen – Zusammenfassung

Patienten mit Blutungsereignissen, die auf die Behandlung mit Simoctocog alfa nicht angesprochen haben, gab es nur vereinzelt. In den Studien GENA-01, GENA-08 und GENA-09 gab es keine BEs, die sich mit Simoctocog alfa nicht zufriedenstellend behandeln ließen. In der Studie GENA-03 war dies bei zwei Patienten der Fall und in der Studie GENA-04 bei drei Patienten.

Die Patienten in den supportiven Studien GENA-09 und GENA-04 hatten stärker vorgeschädigte Gelenke als die Patienten in den anderen Studien (gezeigt durch einen höheren HJHS zu Studienbeginn). Es ist daher wenig überraschend, dass die Behandlung auftretender BEs bei diesem Patientenkollektiv insgesamt etwas schwieriger war. In der Studie GENA-09 wurde die Behandlung der BEs bei 61,7 % der Behandlungen mit Simoctocog alfa als „ausgezeichnet“ oder „gut“ wirksam eingestuft. Dieser Anteil ist niedriger als in den anderen Simoctocog-alfa-Studien, in denen der vergleichbare Anteil bei jeweils über 80 % lag.

Tabelle 4-82: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung)

	BE-Behandlungen[a], die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	**BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden[b] [%]**	**BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten**
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	61,7[c]–100 %	0–8,1%	81,3–96,8 %[d]

[a]BE-Behandlungen bezogen auf BEs insgesamt ohne Differenzierung nach Schweregraden
[b]Ergebnisse über alle Studien
[c]Grundsätzlich sind schwere Blutungsepisoden schwerer unter Kontrolle zu bringen als leichte BEs und Patienten mit stärker vorgeschädigten Gelenken sprechen in der Regel schlechter auf die Behandlung an. In die Studie GENA-09 (61,7 % erfolgreiche Behandlungen) waren Patienten eingeschlossen, die im Schnitt bereits mehr Schäden an den Gelenken hatten, unter Ausschluss der Studien GENA-09 und GENA-04 (stärker vorgeschädigte Patienten) erhöht sich die untere Grenze der Spanne auf 82,4 %.
[d]Unter Berücksichtigung von GENA-01, GENA-03 und GENA-08; in den Studien GENA-09 und GENA-04 fehlen die entsprechenden Angaben

Tabelle 4-83: Mittlerer Verbrauch pro BE

Endpunkt	**Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne der Mittelwerte der Studien)**
Dosis an Simoctocog alfa pro BE (IU/kg)[d]	36,6– 95,9[a]
Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	32,3–45,1[b]
Anzahl an Infusionen pro BE	1,1–8,33[c]

[a]Der Wert ist für die Kinder höher als für die erwachsenen Patienten, mit Beschränkung auf die erwachsenen Patienten liegt die obere Grenze dieser Spanne bei 65,8.
[a]Der Wert ist für die Kinder höher als für die erwachsenen Patienten, mit Beschränkung auf die erwachsenen Patienten liegt die obere Grenze dieser Spanne bei 33,3.
[c]Der Wert ist in der Studie GENA-04 mit 8,33 ungewöhnlich hoch, unter Ausschluss des Wertes aus der Studie GENA-04, liegt die obere Grenze der Spanne bei 2,1.

[d]Keine Angabe für GENA-04

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1). Die stärkere Vorschädigung der Patienten, die in den Studien GENA-09 und GENA-04 eingeschlossen worden sind, kann der Grund für das etwas schlechtere Ansprechen auf die Therapie in der Studie GENA-09 sein (61,7 % der Behandlungen wurden mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet, im Vergleich zu >80 % in allen anderen Studien).

4.3.2.3.3.5 Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

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

Eine generelle Prophylaxe der Patienten fand in den Studien GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 statt. In GENA-01 wurden die Patienten lediglich im Fall auftretender Blutungsepisoden und einer Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen behandelt. Die in den Studien jeweils vorgeschriebenen Dosierungen für die Prophylaxe sind unter 4.3.2.3.2.1.1 im Detail angegeben.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04	Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde anhand der Häufigkeit von Blutungsereignissen/Monat während der prophylaktischen Behandlung gemessen. Dazu wurde eine objektive Vierpunkteskala verwendet: • Ausgezeichnet: weniger als 0,75 spontane Blutungsereignisse pro Monat • Gut: zwischen 0,75 und 1 spontane Blutungsereignisse pro Monat • Moderat: zwischen 1 und 1,5 spontane Blutungsereignisse pro Monat • Schlecht: mehr als 1,5 spontane Blutungsereignisse pro Monat Zusätzlich wurde dokumentiert: • Daten und Uhrzeiten der Infusion von Simoctocog alfa • Details zu Dosierung und Charge des zur Prophylaxe verwendeten Simoctocog alfa • Details zu BEs (falls welche aufgetreten sind), die unter Prophylaxe beobachtet wurden

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studie GENA-09) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

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

4.3.2.3.3.5.1 Ergebnisübersicht alle Studien

Tabelle 4-85: Monatliche Rate an Blutungsereignissen während prophylaktischer Behandlung

Studie	Monatliche Raten an Blutungsereignissen während prophylaktischer Behandlung				
GENA-03 (PROPH population; N=59)	**Monatliche Rate an spontanen BEs**				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N = 59)	0,12 [0,05;0,19]	0,27	0	0–1,13
	2– 5 Jahre (N= 29)	0,09 [0,01;0,17]	0,22	0	0–0,78
	6– 12 Jahre (N = 30)	0,16 [0,04;0,27]	0,32	0	0–1,13
	Monatliche Rate an traumatischen BEs				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N = 59)	0,19 [0,12;0,27]	0,29	0,13	0–1,53
	2– 5 Jahre (N= 29)	0,11 [0,05; 0,18]	0,17	0	0–0,51
	6– 12 Jahre (N = 30)	0,27 [0,13; 0,40]	0,36	0,15	0–1,53
	Monatliche Rate an allen BEs				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N = 59)	0,34 [0,27; 0,45]	0,43	0,16	0–1,70
	2– 5 Jahre (N= 29)	0,21 [0,10;0,33]	0,29	0	0–1,00
	6– 12 Jahre (N = 30)	0,46 [0,27; 0,65]	0,50	0,30	0–1,70
GENA-08 (PROPH population; N=32)	**Monatliche Rate an spontanen BEs**				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N = 32)	0,10 [0,019; 0,171]	0,21	0	0–0,71
	Monatliche Rate an allen BEs				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N= 32)	0,19 [0,08; 0,30]	0,31	0,07	0–1,21

GENA-09 (PROPH population; N=22)	**Monatliche Rate an spontanen BEs**				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N=22)	0,24 [0,06; 0,43]	0,41	0	0–1,44
	Monatliche Rate an traumatischen BEs				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N=22)	0,09 [0,03; 0,15]	0,14	0	0–0,48
	Monatliche Rate an allen BEs				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N=22)	0,35 [0,14; 0,55]	0,47	0,16	0–1,76
GENA-04 (PROPH population; N=22)	**Monatliche Rate an spontanen BEs[a]**				
		Mittelwert 95 % KI []	**Standard-abweichung**	**Median**	**Spanne**
	Alle (N = 18)	0,11	0,21	0	0–0,86

[a]In der Studie GENA-04 ist nur ein einziges traumatisches BE in einem einzigen Patienten aufgetreten. Die Ergebnisse für die monatlichen Raten an Blutungsereignissen sind deshalb auf spontane BEs beschränkt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Prophylaxe von Blutungsereignissen

Studie	**Bewertung der Prophylaxe von Blutungsereignissen**			
GENA-03 (PROPH population; N=59)	**Insgesamt (N= 59)**	**Spontane Blutungen**	**Traumatische Blutungen[a]**	**Alle Blutungsereignisse[a]**
	Ausgezeichnet (<0,75)	56 (94,9 %)	55 (93,2 %)	49 (83,1 %)
	Gut (0,75-1,0)	1 (1,7 %)	3 (5,1 %)	5 (8,5 %)
	Moderat (>1,0-1,5)	2 (3,4 %)	-	3 (5,1 %)
	Schlecht (>1,5)	-	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)
	Altersgruppe 2-5 Jahre (N= 29)			
	Ausgezeichnet (<0,75)	28 (96,6 %)	29 (100,0 %)	27 (93,1 %)
	Gut (0,75-1,0)	1 (3,4 %)	-	1 (3,4 %)
	Moderat (>1,0-1,5)	-	-	1 (3,4 %)
	Schlecht (>1,5)	-	-	-
	Altersgruppe 6-12			

	Jahre (N= 30)			
	Ausgezeichnet (<0,75)	28 (93,3 %)	26 (86,7 %)	22 (73,3 %)
	Gut (0,75– 1,0)	-	3 (10,0 %)	4 (13,3 %)
	Moderat (>1,0– 1,5)	2 (6,7 %)	-	2 (6,7 %)
	Schlecht (>1,5)	-	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)
GENA-08 (PROPH population; N=32)	**N = 32**	**Spontane Blutungen**	**Traumatische Blutungen**	**Alle Blutungsereignisse**
	Ausgezeichnet (<0,75)	32 (100,0 %)	N/A	29 (90,6 %)
	Gut (0,75– 1,0)	-		2 (6,3 %)
	Moderat (>1,0– 1,5)	-		1 (3,1 %)
	Schlecht (>1,5)	-		-
GENA-09 (PROPH population; N=22)	**N = 22**	**Spontane Blutungen**	**Traumatische Blutungen**	**Alle Blutungsereignisse**
	Ausgezeichnet (<0,75)	18 (81,8 %)	22 (100 %)	18 (81,8 %)
	Gut (0,75– 1,0)	2 (9,1%)		1 (4,5 %)
	Moderat (>1,0– 1,5)	2 (9,1%)		2 (9,1%)
	Schlecht (>1,5)	0		1 (4,5 %)
GENA-04 (PROPH population; N=22)	**N = 18**	**Spontane Blutungen**	**Traumatische Blutungen**	**Alle Blutungsereignisse**
	Ausgezeichnet (<0,75)	17 (94 %)	s.Fußnote in Tabelle 4-85	
	Gut (0,75– 1,0)	1 (6 %)		
	Moderat (>1,0– 1,5)	0		
	Schlecht (>1,5)	0		

N/A = no data available, keine Daten vorhanden

[a]Die Operationalisierung der Bewertung der Prophylaxe bezieht sich auf spontane BEs, die für die Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe das aussagekräftigste Ergebnis liefern. Die Wirksamkeit der Prophylaxe in Bezug auf traumatische Blutungsereignisse oder Blutungsereignisse insgesamt ist ergänzend dargestellt, unter Anwendung der gleichen Bewertungskriterien.

4.3.2.3.3.5.2 Verbrauch bei der Prophylaxe von Blutungsereignissen

Tabelle 4-87: Verbrauch bei der Prophylaxe von Blutungsereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Parameter	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Spanne
GENA-03 (PROPH population;	Anzahl an EDs	89,8	22,3	87,0	19–149
	Infusionen pro ED	1,0	0,02	1,0	1,0–1,1
	Dauer der prophylaktischen	6,6	1,4	6,3	1,3–9,8

N=59)	Behandlung (Monate)				
	Gesamtdosis (IU)	95.860	57.044	85.000	19.000–360.000
	Mittlere Menge Simoctocog alfa pro Monat in der Studie (IU/kg/Monat)	527,7	112,3	521,9	332,3–888,5
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU)	1.049	486	1.000	300–3.000
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	38,9	7,2	37,8	26,0–56,7
GENA-08 (PROPH population; N=32)	Anzahl an EDs	85,1	15,4	89,0	16–100
	Infusionen pro ED	1,0	0,0	1,0	1–1
	Dauer der prophylaktischen Behandlung (Monate)	6,0	0,9	6,1	1,3–7,3
	Gesamtdosis (IU)	226.596	59.767	228.020	56.000–325.548
	Mittlere Menge Simoctocog alfa pro Monat in der Studie (IU/kg/Monat)	466,1	65,5	468,7	208,4–582,6
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU)	2.689	572	2.503	1.500–4.063
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	32,8	2,8	33,1	24,0–39,3
GENA-09 (PROPH population; N=22)	Anzahl an EDs	90	9,06	89,5	75–123
	Infusionen pro ED	1,0	0	1,0	1–1
	Dauer der prophylaktischen Behandlung (Monate)	6,3	0,4	6,1	6,0–7,7
	Mittlere Menge Simoctocog alfa pro Monat in der Studie (IU/ Monat)	32.419	7.309	30.498	22.097–47.085
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU)	2.272	531	2.030	1.500–3.500
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	32,8	2,3	33,2	27,7–36,6
GENA-04 (PROPH population; N=18)	Anzahl an EDs	219	63,0	225	14–283
	Anzahl an prophylaktischer Infusionen	219	63,0	225	14–283
	Gesamtdosis (IU)	561.794	216.337	562.400	34.000–934.050
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU)	2.537	515	2.453	2.003–3.508
	Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	34,6	3,90	33,62	31,1–45,3
	Mittlere Menge Simoctocog	497	66	486	396–664

	alfa pro Monat in der Studie (IU/kg)				
	Mittlere Menge Simoctocog alfa pro Jahr in der Studie (IU/kg)	6.049	808	5.914	4.825–8.088

4.3.2.3.3.5.3 GENA-03

In der Studie GENA-03 betrug die mittlere Rate spontan auftretender Blutungsepisoden 0,12 BEs/Monat (Median 0; Spanne 0–1,13). Die monatliche Rate spontaner BEs war in den jüngeren Patienten (2–5 Jahre) niedriger als in den älteren Patienten (6–12 Jahre). Die monatliche Rate an traumatischen Blutungen war mit 0,19 (Median 0,13; Spanne 0–1,53) höher als die Rate spontaner Blutungen, die Verteilung zwischen den Altersgruppen verhielt sich ähnlich.

Die mittlere Rate an Blutungsepisoden insgesamt betrug 0,34 (Median 0,16; Spanne 0–1,70).

Bei 11 Patienten wurde im Verlauf der Studie die Prophylaxe-Dosis erhöht, teilweise jedoch nur temporär oder weil der Prüfarzt die ursprüngliche Dosis als zu niedrig einschätzte.

Die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung wurde in 49 (83,1 %) der Patienten als ausgezeichnet eingestuft. Für 5 Patienten (8,5 %) war die Bewertung der Wirksamkeit „gut“, für 3 Patienten (5,1 %) „moderat“ und für 2 Patienten „schlecht“ (3,4 %).

Insgesamt wurde die Wirksamkeit der Prophylaxe für 91,5 % der Patienten als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet.

4.3.2.3.3.5.4 GENA-08

In der Studie GENA-08 sind pro Monat im Mittel 0,10 spontane Blutungen aufgetreten (Median 0; Spanne 0–0,71), dabei sind Blutungen während chirurgischen Eingriffen nicht eingeschlossen. Die korrespondierende (d. h. auch unter Ausschluss der chirurgischen Eingriffe) Rate an Blutungen insgesamt betrug 0,19 (Median 0,07; Spanne 0–1,21).

Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde für spontane Blutungen bei allen Patienten als „ausgezeichnet“ bewertet, in Bezug auf alle Blutungen für 29 (90,6 %) als „ausgezeichnet“, nur für 1 Patienten (3,1 %) als moderat und für keinen Patienten als schlecht. Bis auf den genannten 1 Patienten wurde die Prophylaxe für alle Patienten als „ausgezeichnet“ oder „gut“ wirksam bewertet.

Tabelle 4-88: Häufigkeit von BEs während der Studie (PROPH-Population, N = 32)

Häufigkeit von BEs	N	%	Cumulative (%)
0	16	50,0	50,0
1	11	34,4	84,4
5	1	3,1	87,5
6	1	3,1	90,6

7	2	6,3	96,9
8	1	3,1	100,0

Bei der Hälfte der Patienten ist kein BE eingetreten und bei über 80 % entweder kein oder nur ein BE.

Tabelle 4-89: Anzahl BEs pro Patient

Mittelwert	**Standardabweichung**	**Median**	**Spanne**
BEs insgesamt			
1,1	1,8	0,5	0–7
Spontane BEs			
0,6	1,2	0	0–4

Angaben unter Ausschluss der BEs, die unter chirurgischer Prophylaxe auftraten und solcher BEs, die zwischen der ersten Dosierung zur IVR-Bestimmung und Beginn der prophylaktischen Behandlung auftraten.

Die Rate an Blutungsepisoden pro Monate nahm in der Studie von einem historischen Wert von im Mittel 1,70 auf einen Wert von 0,19 ab. Ein Vergleich der individuellen Blutungsraten zeigte, dass bei fast allen Patienten (17 von 21), die vorher ebenfalls eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten, die Blutungsrate während der Studie entweder stabil blieb oder abnahm. Die mittlere prophylaktische Dosis in Patienten, die auch zuvor eine Prophylaxe erhalten hatten, war in der Studie über 50 % höher (292,6 versus 451,2 IU/kg/Monat).

11 Patienten erhielten vor der Studie nur Bedarfsbehandlung. In allen diesen Patienten wurde die monatliche Rate an BEs von 3,92 auf 0,04 deutlich reduziert.

4.3.2.3.3.5.5 GENA-09

In der Studie GENA-09 sind pro Monat im Mittel 0,24 (Median 0; Spanne 0-1,44) spontane Blutungen und 0,09 (Median 0; Spanne 0-0,48) traumatische Blutungen aufgetreten. Die Rate an Blutungen insgesamt betrug 0,35 (Median 0,16; Spanne 0–1,76).

Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde für spontane Blutungen bei allen Patienten als „ausgezeichnet“ bewertet, in Bezug auf alle Blutungen für 18 (81,8 % %) als „ausgezeichnet“, für 1 (4,5 %) Patienten als „gut“, für 2 (9,1%) Patienten als „moderat“ und für 1 (4,5 %) Patienten als schlecht bewertet.

Für 86,4 % der Patienten war die Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe entweder „ausgezeichnet“ oder „gut“.

Insgesamt wurde die Wirksamkeit für 96,9 % der Patienten entweder als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet.

4.3.2.3.3.5.6 GENA-04

In der Studie GENA-04 erfuhren 8 Patienten insgesamt 36 spontane Blutungsepisoden und ein Patient hatte eine BE aufgrund eines Traumas. Insgesamt ergab sich daraus über die

Studie eine monatliche Rate an spontanen Blutungen von 0,11 (Median 0; Spanne 0–0,86). Der Großteil der Patienten hatte keine BEs (9 Patienten), 4 Patienten hatten jeweils eine BE, ein Patient hatte 3, ein Patient hatte 4 und 2 Patienten 5 BEs. Die meisten Blutungsepisoden erfuhr ein einziger Patient mit 16 BEs, daraus resultierten eine monatliche Rate von 0,86 und die Bewertung der Prophylaxe als gut. Für alle anderen Patienten wurde die Wirksamkeit der Prophylaxe als „ausgezeichnet" bewertet.

4.3.2.3.3.5.7 Prophylaxe von Blutungsereignissen – Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen kann nur für vier der fünf Studien beurteilt werden, da die Patienten in GENA-01 keine prophylaktische Therapie mit Simoctocog alfa erhalten haben. Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde in allen vier Studien gezeigt, in jeder der Studien war der Anteil der Patienten, für die die Prophylaxe mit „ausgezeichnet" oder „gut" eingestuft wurde, über 85 %.

Tabelle 4-90: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Prophylaxe)

	Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)	**Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet" oder „gut" bewertet wurde[b] [%]**	**Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht" bewertet wurde[c] [%]**
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	0,11–0,34 BE/Monat[c]	86,4–100 %	0–4,5 %[d]

[a]Ergebnisse aus GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04
[b]Ergebnisse über alle Studien
[c]Beziehungsweise 0,46 BE/Monat als obere Grenze bei Berücksichtigung der verschiedenen Altersgruppen (höhere Monatliche Rate bei der Gruppe der 6–12jährigen)
[d]Beziehungsweise 6,7 % als obere Grenze bei Berücksichtigung der verschiedenen Altersgruppen (höhere Rate an Blutungsereignissen für die Gruppe der 6–12jährigen)

Tabelle 4-91: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Kinder

Studie	**Population**	**Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**		**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**	
		Mittelwert±SD	Median (Spanne)	Mittelwert	Median
GENA-03	Alle (N=59)	0,34±0,43	0,16 (0–1,70)	4,06	1,87
	Altersgruppe 2–5 (N=29)	0,21±0,29	0,00 (0–1,00)	2,56	0,00
	Altersgruppe 6–12 (N=30)	0,46±0,50	0,30 (0–1,70)	5,51	3,58

[a]Unter der vereinfachten Annahme: Jährliche Rate = Monatliche Rate * 12
SD = Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-92: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Erwachsene und Jugendliche

Studie	**Population**	**Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**		**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**	
		Mittelwert±SD	Median (Spanne)	Mittelwert	Median
GENA-08	Alle (N=32)	0,19±0,31	0,07 (0–1,21)	2,26	0,89
GENA-09	Alle (N=22)	0,35±0,47	0,16 (0–1,76)	4,14	1,96
GENA-04	Alle (N=18)	0,11±0,21	0 (0–0,86)	1,32	0

[a]Unter der vereinfachten Annahme: Jährliche Rate = Monatliche Rate * 12
SD = Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-93: Jährliche Rate an Blutungsereignissen (ABR), Zusatzanalyse

Studie	**Population**	**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**		**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[b] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**	
		Mittelwert	95 %- KI	Mittelwert	95 %- KI
GENA-08	Erwachsene (N=32)	2,30	[1,33; 3,98]	2,29	[1,39; 3,77]
GENA-03	Kinder (N=59)	4,30	[2,85; 5,70]	3,92	[2,86; 5,37]

[a]Negatives binomiales Regressionsmodell
[b]Poisson-Regressionsmodell
SD = Standardabweichung (standard deviation); KI = Konfidenzintervall
Alle BEs pro Patient, die zwischen Start der prophylaktischen Behandlung und dem letzten vorhanden Datum einer Prophylaxe-Infusion +2 Tage oder dem Studienende (jeweils das zuerst eintretende Ereignis) aufgetreten sind, sind in die Analyse eingeschlossen. Zeiträume und BEs zwischen dem Start der chirurgischen Prophylaxe und der Wiederaufnahme der regulären Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff wurden ausgeschlossen.
Die Regressionsmodelle enthielten die beobachtete Zeitdauer der Prophylaxe-Therapie als Offset-Variable, um eine Korrektur der Überdispersion vorzunehmen.

Für Patienten aller Altersgruppen zeigt sich Simoctocog alfa in der Prophylaxe von Blutungsereignissen als wirksam. Eine Zusatzanalyse mit zwei unterschiedlichen Regressionsmodellen zeigt, dass das Ergebnis robust und von der Analysemethode unabhängig war.

Für die Studien GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1). Die Ergebnisse der Studien GENA-09 und GENA-04 sind mit den Ergebnissen der Studien GENA-03 und GENA-08 gut vergleichbar. Eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext wird nicht angenommen.

In den Studien GENA-03, GENA-04, GENA-08 und GENA-09 lag die jährliche Blutungsrate (ABR) zwischen 1,32 und 5,51 BE/Patient/Jahr in einem Bereich wie er von einer erfolgreichen Prophylaxe erwartet wird (s. 4.2.5.2.2.2.2), die Wirksamkeit der Prophylaxe von Simoctocog alfa wird insgesamt als sehr gut beurteilt.

Ohne Prophylaxe wird eine wesentlich höhere ABR erwartet, die stark vom Patientenkollektiv abhängt. In der Studie GENA-01 lag die mediane ABR mit 53,7 BE/Patient/Jahr deutlich höher.

Die Reduktion der Blutungsrate ist das primäre Ziel der Prophylaxe, da nur so Langzeitschäden und eine dauerhafte Behinderung effektiv verhindert werden können. Bei einer guten Senkung der Blutungsrate würde sich die Lebensqualität der Hämophilie-A-Patienten durch längere Intervalle zwischen den Infusionen positiv beeinflussen lassen. In Fachkreisen wird dementsprechend eine individuelle Anpassung der Prophylaxe-Therapie diskutiert. In der Studie GENA-21 wird die Wirksamkeit und Sicherheit einer individuellen Prophylaxe basierend auf der Auswertung der individuellen PK-Eigenschaften von Simoctocog alfa bei 66 vorbehandelten Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A untersucht [99]. Die erste Interimsanalyse dieser Studie wurde im September 2014 mit den Daten von 30 Patienten durchgeführt, die Studie wird voraussichtlich im Januar 2015 abgeschlossen.

Erste vorläufige Ergebnisse sind, dass 53,3 % der Patienten mit 2 Injektionen oder weniger pro Woche auskommen – also mit längeren Intervallen zwischen den einzelnen Injektionen als in der Fachinformation empfohlen – wobei der wöchentliche Verbrauch ein wenig niedriger war als während der Standardprophylaxe [100]. Die längeren Dosierungsintervalle wirkten sich nicht negativ auf die Effektivität der Prophylaxe aus: vor Beginn der Studie erhielten die meisten Patienten nur Bedarfsbehandlung mit einer mittleren jährlichen Blutungsrate (ABR) von 47,9±24,3 BE/Jahr, in den 6 Monaten unter Prophylaxe in der Studie reduzierte sich dieser Wert auf 1,39±3,6 BE/Jahr [100].

4.3.2.3.3.6 Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen – 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 4-94: Operationalisierung von Prophylaxe von Blutungsereignissen bei chirurgischen Eingriffen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04	Die Wirksamkeit wurde am Ende der Behandlung durch den Chirurg und postoperativ durch den Chirurg und den Hämatologen bewertet. Für die Bewertung (intraoperativ) wurden folgende Kriterien herangezogen: • Ausgezeichnet: Der intraoperative Blutverlust war niedriger oder vergleichbar wie es im Mittel für einen Patient mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird. • Gut: Der intraoperative Blutverlust war höher als im Mittel für einen Patient mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird, aber niedriger als man maximal für einen entsprechenden Patienten erwarten würde. • Moderat: Der intraoperative Blutverlust war höher als im Mittel für einen Patient mit normaler Hämostase und gleichem Geschlecht, Alter und Statur bei dieser Art von Eingriff erwartet wird, aber die Hämostase war unter Kontrolle. • Keine: Die Hämostase war nicht unter Kontrolle, eine Änderung des Gerinnungsfaktor-Therapieregimes war notwendig. Für die Bewertung (postoperativ) wurden folgende Kriterien herangezogen: • Ausgezeichnet: Keine postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Alle postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) konnten mit Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise kontrolliert werden, wie es für die Art des Eingriffs erwartet würde. • Gut: Keine postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Die Kontrolle von postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) erforderte eine erhöhte Dosierung oder zusätzliche Infusionen von Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise wie es für die Art des Eingriffs nicht erwartet würde. • Moderat: Auftreten von postoperativen Blutungen oder Sickerblutungen, die nicht aus Komplikationen der Operation resultierten. Die Kontrolle von postoperativen Blutungen (die aus Komplikationen der Operation resultierten) erforderte eine erhöhte Dosierung oder zusätzliche Infusionen von Human-cl rhFVIII in einer Art und Weise wie es für die Art des Eingriffs nicht erwartet würde. • Keine: Intensive unkontrolliert postoperative Blutungen und Sickerblutungen. Kontrolle der postoperativen Blutungen erforderten den Einsatz eines alternativen Faktor-VIII-Präparates. Zusätzlich zur Bewertung waren die folgenden Daten zu dokumentieren: • Ort, Schwere und Art (geplanter Eingriff oder Notfall) des Eingriffs • Erwartete und tatsächliche Dauer des chirurgischen Eingriffs • Details der verwendeten Dosen Simoctocog alfa, die prä-, intra- und/oder postoperativ gegeben wurden (inklusive Daten, Uhrzeiten und Chargennummern)

- Prä-, intra- und postoperative FVIII-Plasmaspiegel
- Details zu gleichzeitig verabreichten Medikamenten
- Eine kurze Beschreibung des Ergebnisses des Eingriffs

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 müssen alle als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

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

4.3.2.3.3.6.1 Ergebnisübersicht über alle Studien

Tabelle 4-95: Chirurgische Interventionen

Studie	Anzahl der Eingriffe	Art der Eingriffe	Unterschied zwischen dem tatsächlichen und dem erwarteten durchschnittlichen Blutverlust [ml]	Anzahl an Infusionen (EDs)	Totale Dosis (IU/kg)	Wirksam-keits-einstufung
GENA-01 (SURG-Population; N=2)	2 (ein größerer und ein kleinerer Eingriff) 2 Patienten	kleinerer Eingriff: Koloskopie/ Ösophagogastro-duodenoskopie	0[a]	5	252,6	Ausgezeichnet[d]
		größerer Eingriff: Ersatz des Kniegelenks	0	15	746,9	Ausgezeichnet[d]
GENA-03 (SURG-Population; N=6)	6 (alles größere Eingriffe) 6 Patienten	Implantation eines Portkatheters	N/A[c] Kommen-tierung im Fließtext	20 (7)	593,2	Ausgezeichnet[d]
		Beschneidung		5 (3)	183,3	Ausgezeichnet[d]
		Implantation eines Portkatheters		3 (2)	150,0	Ausgezeichnet[d]
		Implantation eines Portkatheters		5 (4)	233,3	Ausgezeichnet[d]

		Implantation eines Portkatheters		4 (3)	170,0	Ausgezeichnet[d]
		Implantation eines Portkatheters		4 (2)	160,0	Nicht bewertet[b]
GENA-08 (SURG-Population; N=5)	5 (ein kleinerer und vier größere Eingriffe) 5 Patienten	größerer Eingriff: Gelenkspiegelung (Arthroskopie)	50	25	1028,7	Moderat[e]
		größerer Eingriff: Bilaterales arthroskopisches Débridement des Fußgelenks	–20	9	320,9	Ausgezeichnet[d]
		größerer Eingriff: Totaler Hüftersatz	–500	16	480,4	Ausgezeichnet[d]
		größerer Eingriff: Gallenblasen-entfernung und Leberbiopsie	N/A[c]	5	183,3	Ausgezeichnet[d]
		kleinerer Eingriff: Zahnextraktion	N/A[c]	3	95,5	Ausgezeichnet[d]
GENA-09 (SURG-Population; N=14)	14 (alles kleinere Eingriffe) 4 Patienten	Punktion des linken Kniegelenks	N/A[c]	1	28,6	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Kniegelenks		2	35,7 28,6	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Kniegelenks		1	28,2	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des rechten Kniegelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des rechten Kniegelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des rechten Kniegelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des rechten Kniegelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Fußgelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Fußgelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Fußgelenks		1	33,3	Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken		1	33,3	Ausgezeichnet[d]

		Fußgelenks				
		Punktion des linken Fußgelenks		1	34,4	Ausgezeichnet[d]
		Zahnextraktion		1	50,0	Ausgezeichnet[d]
		Zahnextraktion		1	50,0	Ausgezeichnet[d]
GENA-04 (SURG-Population; N=7)	7 (4 kleinere und 3 größere Eingriffe) 3 Patienten	Punktion des linken Kniegelenks	0[a]			Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Kniegelenks	0[a]			Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Kniegelenks	0[a]			Ausgezeichnet[d]
		Punktion des linken Kniegelenks	0[a]			Ausgezeichnet[d]
		Totale Endoprothese der linken Hüfte	Tatsächlich: 1.550 Erwartet (im Mittel): 1.500 Erwartet (maximal): 2.000			Gut[f]
		Revision der Endoprothese der linken Hüfte	Tatsächlich: 750 Erwartet (im Mittel): 750 Erwartet (maximal): 1.500			Gut[f]
		Totale Endoprothese des linken Kniegelenks	Tatsächlich: 800 Erwartet (im Mittel): 1.500 Erwartet (maximal): 2.000			Gut[f]

[a]Blutung war weder erwartet noch beobachtet
[b]Der Patient wurde später mit von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert und aus der Studie ausgeschlossen
[c]N/A = no data available, keine Daten vorhanden
[d]Bewertung sowohl als „ausgezeichnet“ intraoperativ durch den Chirurgen, als auch als „ausgezeichnet“ insgesamt durch den Chirurgen und den Hämatologen. Übereinstimmende Bewertung als erfolgreich [„succesful“ („ausgezeichnet/gut“ auf einer Dreipunkteskala)].
[e]Bewertung als „gut“ intraoperativ, bzw. erfolgreich [„succesful“ („ausgezeichnet/gut“ auf einer Dreipunkteskala)] durch den Chirurgen. Bewertung insgesamt als „moderat“ sowohl durch den Chirurgen als auch den Hämatologen.
[f]Bewertung als „ausgezeichnet“ intraoperativ durch den Chirurgen. Bewertung insgesamt als „gut“ sowohl durch den Chirurgen als auch den Hämatologen.

4.3.2.3.3.6.2 GENA-01

In der Studie GENA-01 mussten sich 2 Patienten einem Eingriff unterziehen und bilden die SURG-Population in dieser Studie. Nur einer der beiden Eingriffe (Ersatz des Kniegelenks) war ein größerer Eingriff. Beide Patienten erhielten eine Initialdosis von ungefähr 50 IU/kg (50,51 IU/kg und 55,56 IU/kg), bei keinem der Patienten war eine Erhaltungsdosis während des Eingriffs notwendig.

4.3.2.3.3.6.3 GENA-03

In der Studie GENA-03 wurden sechs chirurgische Interventionen bei 6 Patienten vorgenommen. Alle Eingriffe wurden als größere Eingriffe gewertet. Einer der Patienten wurde später mit von-Willebrand-Erkrankung diagnostiziert und aus der Studie ausgeschlossen.

Alle 5 Hämophilie-A-Patienten der SURG-Population erhielten eine Initialdosis von 50 IU/kg (bzw. 56,5 IU/kg bei 1 Patient), keiner der Patienten benötigte eine Erhaltungsdosis während des operativen Eingriffs.

Mit Ausnahme eines Patienten wurden pro Patienten 3–5 Infusionen verabreicht und die Anzahl der EDs rangierte in einem Bereich zwischen 2 und 4. Die Ausnahme bildet ein Patient der nach Implantation eines Portkatheters 20 Infusionen über 7 Tage erhalten hatte. Die zuständige Prüfärztin versicherte, dass diese recht hoch erscheinende Zahl bei dieser Art Eingriff vorkommen kann und dass in der entsprechenden Zeitperiode keine BEs für diesen speziellen Patienten auftraten. Der Eingriff verlief gut und ohne Komplikationen.

4.3.2.3.3.6.4 GENA-08

Bei 5 Patienten wurden operative Eingriffe vorgenommen, die somit die SURG-Population der Studie GENA-08 definieren. Alle Patienten erhielten eine Initialdosis vor dem operativen Eingriff, für einen Patienten wurden zwei Infusionen benötigt, da der vorgeschriebene Plasmaspiegel von 1,0 IU/ml (100 %) mit der ersten Infusion nicht erreicht worden war (gemessener Wert: 0,96 IU/ml, bzw. 96%). Bei keinem Patienten war eine Erhaltungsdosis während des operativen Eingriffs notwendig.

Für drei der fünf Eingriffe wurde der Unterschied zwischen dem erwarteten und tatsächlichen Blutverlust berichtet. Bei zwei Eingriffen mit erwarteten Blutverlusten von im Mittel 20 ml bzw. 500 ml wurde kein Blutverlust beobachtet, bei einem Eingriff betrug der Blutverlust ungefähr 100 ml, was 50 ml über dem mittleren Blutverlust bei einem solchen Eingriff liegt, jedoch immer noch deutlich unter dem maximal erwarteten Blutverlust von 600 ml.

Für vier der fünf Eingriffe wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa insgesamt als „ausgezeichnet“ bewertet. Bei einem größeren Eingriff wurde die intraoperative Wirksamkeit als „gut“ und die Wirksamkeit insgesamt als „moderat“ eingestuft. Die Einstufung als „moderat“ wurde durch postoperative Ereignisse beeinflusst: der Patient litt innerhalb der ersten 5 Tage nach der Operation an leichtem Nasenbluten, dieses erforderte keine Behandlung mit Simoctocog alfa.

4.3.2.3.3.6.5 GENA-09

In der Studie GENA-09 waren lediglich kleinere Eingriffe an 4 Patienten notwendig. Bei allen Eingriffen wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa als ausgezeichnet bewertet.

4.3.2.3.3.6.6 GENA-04

In der Studie GENA-04 wurden sieben operative Eingriffe vorgenommen. Für alle kleineren Eingriffe wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa als ausgezeichnet eingestuft. Für die größeren Eingriffe war insgesamt die Bewertung der Wirksamkeit „gut", die intraoperative Wirksamkeit wurde auch für diese Eingriffe mit „ausgezeichnet" bewertet. Der Blutverlust bei den größeren Eingriffen war im Bereich des erwarteten Blutverlustes oder niedriger, Wundhämatome sind nicht aufgetreten.

4.3.2.3.3.6.7 Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen – Zusammenfassung

Tabelle 4-96: Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet" oder „gut" wurde[a]	**Größerer Blutverlust als für den Eingriff im Mittel erwartet**	**Größerer Blutverlust als maximal für einen solchen Eingriff erwartet**	**Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe, die mit „keine[b]" bewertet wurde[a]**
32[c] (von 33Eingriffen)	1 (von 33 Eingriffen)	0 (von 33 Eingriffen)	0 (von 33 Eingriffen)

[a]Ergebnisse über alle Studien unter Ausschluss des Patienten mit vWD
[b]Keine Wirksamkeit
[c]Einstufung der Wirksamkeit als „moderat" für einen Eingriff aufgrund von postoperativem Nasenbluten

Tabelle 4-97: Bewertung der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Bewertung als erfolgreiche Behandlung (entweder „ausgezeichnet" oder „gut")[a]	**95%-Konfidenzintervall für die Einstufung als „erfolgreich"**	**p-Wert für die einseitige Hypothese: H_0: Prozentsatz ≤70%**
97,0 % (32/33)	[84,2%; >99,9%]	0,0002

[a]Ergebnisse über alle Studien unter Ausschluss des Patienten mit vWD
H_0 = Nullhypothese; Berechnung unter der Annahme, dass die Rate an chirurgischen Eingriffen mit erfolgreicher Prophylaxe binomial verteilt ist, die Hypothese wurde einseitig getestet mit einem maximalen Fehler 1. Art von $\alpha = 0{,}025$. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen.

Bei allen kleineren Eingriffen wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa als „ausgezeichnet" eingestuft. Es gab keinen Eingriff, bei dem die Blutung durch Simoctocog alfa nicht kontrolliert werden konnte. Ausnahme bildet ein Patient, der in dieser Zusammenfassung nicht berücksichtigt wurde, dieser Patient wurde nachträglich mit von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert.

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-

09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1). Für die Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen wird eine solche Einschränkung nicht angenommen.

4.3.2.3.3.7 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Alle Studien	Anzahl der während der Studien aufgetretenen Todesfälle.

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01 (Teil 2), GENA-03, GENA-08, GENA-09 (Teil 2) und GENA-04 müssen insgesamt als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Bezogen auf den Endpunkt „Mortalität“ wird dennoch nicht von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen, da im vorliegenden Anwendungsgebiet A im Rahmen einer klinischen Studie nicht von einer durch die Krankheit erhöhten Mortalität auszugehen ist und auch kein dementsprechendes Risiko von der Studienmedikation ausgeht. Die Mortalität insgesamt ist nicht durch die Studienbedingungen beeinflusst.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Mortalität

Studie	Todesfälle
GENA-01; N=22	0
GENA-03; N=59	0
GENA-08; N=32	1
GENA-09; N=22	0
GENA-04; N=18	0

In den fünf Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 ist insgesamt nur ein einziger Todesfall aufgetreten.

In der Studie GENA-08 verstarb ein Patient an den Folgen (akutes respiratorisches und kardiovaskuläres Versagen) eines epileptischen Anfalls. Der Patient hatte die Diagnose seit 1997 und wurde dagegen mit 2x täglich Oxycarbazepin behandelt. Die letzte dokumentierte Infusion mit Studienmedikation fand 48 Tage vor dem Tod des Patienten statt. Der Fall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1). In Bezug auf den Endpunkt Mortalität hat diese mögliche Einschränkung keine Auswirkungen.

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04</td><td><u>Generelle Verträglichkeit und AE (adverse events, unerwünschte Ereignisse)-Monitoring:</u>
Der Zustand des Patienten wurde über die Studie hinweg überwacht. AEs waren über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten und waren durch den Prüfarzt bei jeder Visite abzufragen und zu dokumentieren.

Für die Kodierung wurde MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) in der Version 15.1 verwendet.

Geplante Visiten in den Studien
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>GENA-01</th><th>GENA-03</th><th>GENA-08</th><th>GENA-09</th><th>GENA-04</th></tr>
<tr><td>Screening</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
<tr><td>Erste Visite zur IVR-Bestimmung</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>✓[a]</td></tr>
<tr><td>Visite 1 (ED 1)</td><td></td><td></td><td>✓</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Visite 2 (ED 2)			✓		
PK-Zyklus 1	✓	✓		✓	
PK-Zyklus 2	✓	✓		✓	
Baseline der Open-Treatment-Phase		✓			
Interim-Visite 1 (10-15 EDs)	✓	✓	✓	✓	
3 Monate	✓	✓	✓	✓	
Interim-Visite 2 (50 EDs)		✓		✓	
6 Monate (In GENA-01 Abschlussvisite in dem Fall, dass die 50 EDs bereits erreicht worden sind)	✓	✓	✓	✓	
Weitere 3-monatliche Visiten	✓				✓
Abschlussvisite	✓				✓

[a]Die Visite war geplant, aber, da alle Patienten die Ausschlusskriterien für diese Visite erfüllten (PK-Analyse oder IVR-Analyse während GENA-09 ≤1 Monat vor der Aufnahme in die Studie GENA-04), wurde diese Visite nicht durchgeführt

Es gilt folgende Definition:

SAE (= serious adverse events, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) sind nach den Studienprotokollen und in Übereinstimmun mit AMG (Arzneimittelgesetz) [101] und der Leitlinie für Good Clinical Practice, GCP (ICH Topic E6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice) [102] definiert als unerwünschte Ereignisse, die

- tödlich oder lebensbedrohend sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen oder
- andere wichtige medizinische Ereignisse darstellen.

Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Respirationsrate, Körpertemperatur) wurden zu den folgenden Zeitpunkten gemessen:

Zeitpunkt	**GENA-01**	**GENA-03**	**GENA-08**	**GENA-09**	**GENA-04**
Screening	✓	✓	✓	✓	✓
PK-Zyklus 1 und 2 (1, 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓	✓		✓	
Vor und eine Stunde nach der ersten Infusion bei Visite 1			✓		✓
Vor und eine Stunde nach der Infusion bei der ersten IVR-Visite		✓			
3 Monate (vor und eine Stunde nach Verabreichung des Faktor – VIII-Konzentrats)	✓	✓	✓	✓	
6 Monate (vor und eine Stunde nach Verabreichung des Faktor – VIII-Konzentrats)		✓	✓		
6 Monate (1, 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓			✓	

Weitere 3-monatliche Visiten					✓[a]
Abschlussvisite	✓				
Chirurgische Eingriffe (vor und während des Eingriffs, sowie am Tag der Operation)	✓	✓	✓	✓	

[a]Dies bedeutet vor und eine Stunde nach der Bestimmung der IVR, was alle 3 Monate durchgeführt wurde

Laborparameter (hämatologische Parameter, klinische Chemie und Serumelektrolyte) wurden zu den folgenden Zeitpunkten gemessen:

Zeitpunkt	GENA-01	GENA-03	GENA-08	GENA-09	GENA-04
Screening	✓	✓	✓	✓	
PK-Zyklus 1 und 2 (vor der Infusion und 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓	✓		✓	
Vor und eine Stunde nach der Infusion bei Visite 1			✓		
3 Monate (vor der Infusion)	✓	✓		✓	
6 Monate (vor der Infusion)		✓			
3 Monate (vor der Infusion und eine Stunde nach der Infusion)			✓		
6 Monate (vor der Infusion und eine Stunde nach der Infusion)			✓		
6 Monate (vor der Infusion und 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓			✓	
Weitere 3-monatliche Visiten					✓[a]
Abschlussvisite	✓				
Chirurgische Eingriffe (vor und während des Eingriffs, sowie am Tag der Operation)					✓

[a]Dies bedeutet vor und eine Stunde nach der Bestimmung der IVR, was alle 3 Monate durchgeführt wurde

Urinanalye (Teststreifenanalyse) wurden zu den folgenden Zeitpunkten gemessen:

Zeitpunkt	GENA-01	GENA-03	GENA-08	GENA-09	GENA-04
Screening	✓			✓	
PK-Zyklus 1 und 2 (vor der Infusion und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓			✓	
Baseline der Open-Treatment-Phase					
3 Monate (vor der Infusion)	✓			✓	
6 Monate (vor der Infusion und 48 Stunden nach Verabreichung des Faktor-VIII-Konzentrats)	✓				
Weitere 3-monatliche Visiten					
Abschlussvisite	✓			✓	

Chirurgische Eingriffe (vor und während des Eingriffs, sowie am Tag der Operation)					

Virale Marker

Der virale Status der Patienten wurde dokumentiert. Die Patienten mussten zu Beginn der Studien anti-HIV-negativ sein oder eine Viruslast von weniger als 200 Partikeln/µL oder weniger als 400.000 Kopien/ml aufweisen.

Alle während der Behandlungsphase auftretenden Erhöhungen der AST oder ALT auf einen Wert, der das Dreifache der oberen Grenze des Normalen übersteigt, waren durch Bewertung von Leberfunktionstests zu überwachen bis wieder ein Normalwerterreicht wurde oder eine definitive Diagnose gestellt wurde. In Fällen, in denen die abnormalen Werte für mehr als 1 Woche persistierten, wurden serologische Tests durchgeführt (HBV, HCV) und PCR-Tests, um eine Infektion mit HBV und HCV auszuschließen. Zusätzlich ist dann auch die Testung der entsprechenden Charge der Studienmedikation vorgesehen.

Immunogenität:

Die Inhibitor-Aktivität wurde mit dem modifizierten Bethesda-Assay bestimmt (Nijmegen Modifikation). Der Test wurde zu Studienbeginn, direkt vor jedem PK-Zyklus, in der 48-Stunden-Probe beider PK-Zyklen, nach 10–15 EDs Simoctocog alfa, zur 3-Monatsvisite (± 2 Wochen), dann alle 3 Monate (± 2 Wochen) und am Ende der Studie. Im Fall eines chirurgischen Eingriffs war die Inhibitor-Aktivität vor dem Beginn des Eingriffs zu bestimmen.

Prädefinierte Schwellenwerte waren 0,6 BU bis >5 BU für einen niedrigtitrigen Inhibitor und 5 BU oder mehr für einen hochtitrigen Inhibitor. Bei positiven Tests auf inhibitorische Antikörper, wurde eine zweite Probe genommen und im zentralen Labor getestet.

Übersicht über die Erhebungszeitpunkte (Test auf inhibitorische Antikörper) in den Studien

Zeitpunkt	**GENA-01**	**GENA-03**	**GENA-08**	**GENA-09**	**GENA-04**
Screening	✓	✓	✓	✓	(✓)
Vor der Infusion zur PK-Untersuchung zum Studienbeginn (beide Zyklen)	✓	✓		✓	
48h nach der Infusion zur PK-Untersuchung zum Studienbeginn (beide Zyklen)	✓	✓		✓	
Vor der ersten Infusion der Studienmedikation			✓		
Vor der zweiten Infusion der Studienmedikation			✓		
Nach 10-15 EDs	✓	✓	✓	✓	
Nach 3 Monaten	✓	✓	✓	✓	✓
Alle 3 Monate im Anschluss	✓				✓
Nach 50 EDs	(✓)	✓	✓	✓	
Am Ende der Studie	✓	✓	✓	✓	✓

Bei GENA-03 außerdem zusätzlich beim ersten Termin für die Bestimmung der Recovery bei Patienten, die nur an der offenen Studienphase teilgenommen haben.

Bei GENA-01 entspricht das Studienende dem Erreichen von 50 EDs.

Teilnehmer, die die Studie GENA-08 abgeschlossen haben, haben mindestens 50 EDs erreicht.

Alle Studienprotokolle schrieben außerdem vor, dass bei Verdachtsfällen (z. B. unerklärlicher Bedarf einer höheren Dosis, Wirkverlust) zusätzliche Tests auf FVIII-Inhibitoren und anti-

	FVIII-Antikörper durchgeführt werden sollten. Für die Analyse der Inhibitor-Rate (um eine Gesamtzahl von mehr als 100 PTPs zu erreichen) werden die Daten der Studie mit den Daten anderer klinischer Studien mit Simoctocog alfa gepoolt.

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

Die Ergebnisse der Studien GENA-01 (Teil 2), GENA-03, GENA-08, GENA-09 (Teil 2) und GENA-04 müssen prinzipiell als potentiell hoch verzerrt eingestuft werden, weil es sich bei den Studien (mit Ausnahme von Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, die dementsprechend unter 4.3.1 getrennt bewertet werden) nicht um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien handelt.

Für die Bildung inhibitorischer Antikörper ist das Verzerrungspotential dennoch niedrig. Es handelt sich durch objektiv messbare Ereignisse, die nicht durch das Studiendesign beeinflussbar sind.

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

Potentielle Sicherheitsbedenken, die mit der Verwendung von Faktor-VIII-Präparaten assoziiert sind, sind allergische Reaktionen und die Bildung inhibitorischer Antikörper (Hemmkörper) gegen FVIII.

Daher werden im Folgenden in einzelnen Abschnitten dargestellt:

- Beobachtete unerwünschte Ereignisse nach Kategorien (z. B. AEs insgesamt, Nebenwirkungen, SAE), Abschnitte 4.3.2.3.3.8.1 bis 4.3.2.3.3.8.3
- Bildung inhibitorischer Antikörper 4.3.2.3.3.8.4

Tabelle 4-101: Ausmaß der Exposition der Patienten mit der Studienmedikation

Studie	Parameter	Mittelwert	SD	Median	Spanne
GENA-01 (SAFETY-Population; N=22)	Anzahl an EDs pro Patient	53,3	16,5	53,5	18– 97
	Anzahl an Infusionen pro Patient	54,9	19,2	53,5	18–115
	Gesamtdosis, IU	135.947	68.745	117.270	68.395–279.150
	Gesamtdosis, IU/kg	1.835	679	1.699	768–3.443
GENA-03	Anzahl an EDs pro Patient	96,1	22,0	93,0	24–152

(SAFETY-Population; N=59)	Anzahl an Infusionen pro Patient	97,4	22,3	95,0	26–152
	Gesamtdosis, IU	104.813	60.259	96.270	24.005–374.225
	Gesamtdosis, IU/kg	3.829	1.116	3.700	1.050–7.180
GENA-08 (SAFETY-Population; N=32)	Anzahl an EDs pro Patient	90,3	15,9	93,5	17–105
	Anzahl an Infusionen pro Patient	91,3	16,4	94,0	17–113
	Gesamtdosis, IU	248.516	68.238	255.518	61.545–389.728
	Gesamtdosis, IU/kg	3.062	634	3.161	555–3.949
GENA-09 (SAFETY-Population; N=22)	Anzahl an EDs pro Patient	97,7	10,8	95,0	79–132
	Anzahl an Infusionen pro Patient	97,9	11,0	95,0	79– 132
	Gesamtdosis, IU	226.576	62.613	204.700	143.500– 371.250
	Gesamtdosis, IU/kg	3.253	426	3.234	2.670– 4.474
GENA-04 (SAFETY-Population; N=18)	Anzahl an EDs pro Patient	226	67,5	230	14– 299
	Anzahl an Infusionen pro Patient	228	70,8	230	14– 319
	Gesamtdosis, IU	585.489	225.894	584.975	34.000–996.550
	Gesamtdosis, IU/kg	Keine Angabe verfügbar			

SD = Standardabweichung (standard deviation), ED = Expositionstag (exposure day), IU = Internationale Einheit (international unit)

4.3.2.3.3.8.1 Unerwünschte Ereignisse, nach Kategorien

Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

Studie	**Kategorie**	**Patienten mit mindestens einem Ereignis**
		n (Anteil)
GENA-01 (SAFETY-Population; N=22)	AE (unerwünschte Ereignisse)	12 (54,5 %)
	AE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	2 (9,1 %)
	SAE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	Schwere unerwünschte Ereignisse (Severe AE)	3 (13,6 %)
	Zeitlich mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse[a] (temporally related AE)	8 (36,4 %)
	Tod	0 (0,0 %)
	Tod aufgrund von wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden AE	0 (0,0 %)
	AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	Wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)

	SAE oder AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
GENA-03 (SAFETY-Population; N=59)	AE (unerwünschte Ereignisse)	38 (64,4 %)
	AE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	2 (3,4 %)
	SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	5 (8,5 %)
	SAE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	Schwere unerwünschte Ereignisse (Severe AE)	0 (0,0 %)
	Zeitlich mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse[a] (temporally related AE)	33 (55,9 %)
	Tod	0 (0,0 %)
	Tod aufgrund von wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden AE	0 (0,0 %)
	AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	Wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	SAE oder AE, die zu einem Therapieabbruch führten	5 (8,5 %)
GENA-08 (SAFETY-Population; N=32)	AE (unerwünschte Ereignisse)	21 (65,6 %)
	AE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	2 (6,3 %)
	SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	2 (6,3 %)
	SAE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	Schwere unerwünschte Ereignisse (Severe AE)	4 (12,5 %)
	Zeitlich mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse[a] (temporally related AE)	15 (46,9 %)
	Tod	1 (3,1 %)
	Tod aufgrund von wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden AE	0 (0,0 %)
	AE, die zu einem Therapieabbruch führten	1 (3,1 %)
	Wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	SAE oder AE, die zu einem Therapieabbruch führten	2 (6,3 %)
GENA-09 (SAFETY-Population; N=22)	AE (unerwünschte Ereignisse)	6 (27,3 %)
	AE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	0 (0,0 %)
	SAE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	Schwere unerwünschte Ereignisse (Severe AE)	0 (0,0 %)

	Zeitlich mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse[a] (temporally related AE)	3 (13,6 %)
	Tod	0 (0,0 %)
	Tod aufgrund von wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden AE	0 (0,0 %)
	AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	Wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	SAE oder AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
GENA-04 (SAFETY-Population; N=18)	AE (unerwünschte Ereignisse)	2 (11,1 %)
	AE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	1 (5,6 %)
	SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	0 (0,0 %)
	SAE, als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft	0 (0,0 %)
	Schwere unerwünschte Ereignisse (Severe AE)	0 (0,0 %)
	Tod	0 (0,0 %)
	Tod aufgrund von wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden AE	0 (0,0 %)
	AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	Wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)
	SAE oder AE, die zu einem Therapieabbruch führten	0 (0,0 %)

[a] "temporally related" impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Als "zeitlich assoziiert" werden unerwünschte Ereignisse eingestuft, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion beginnen.

Über alle Studien wurden 272 unerwünschte Ereignisse in 79 Patienten berichtet. Alle diese Ereignisse traten während der Behandlung mit Simoctocog alfa auf. Die am häufigsten betroffene Organklasse (SOC = System Organ Class) war „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (berichtet für 57 Patienten). Von diesen Ereignissen wurde der Großteil in der Studien GENA-03 beobachtet, dies entsprach den Erwartungen, da die Studienteilnehmer Kinder im Alter zwischen 2 und 12 Jahren waren, bei denen Infektionen (insbesondere Infektionen der Atemwege) sehr häufig sind.

Alle Patienten erfüllten die Einschlusskriterien in Bezug auf HIV-Infektionen. Keiner der 135 Patienten in den 5 Studien hat eine Hepatitis-Infektion entwickelt.

4.3.2.3.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde (Nebenwirkungen)

Bei 5 Patienten (8 Ereignisse) wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet, die als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft worden sind (s. Tabelle 4-104). Alle unerwünschten Ereignisse, die als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft worden sind, waren milder Natur und nicht schwerwiegend.

Tabelle 4-103: Möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende unerwünschte Ereignisse

Studien	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Patienten mit ADR[a] (Anteil)	Unerwünschte Ereignisse insgesamt	Anzahl ADR (Anteil)
GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04	135	5 (3,7 %)	272	8 (2,9 %)

[a]ADR=“adverse drug reaction“, unerwünschte Ereignisse, die als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft worden sind.

Jedes der 8 Ereignisse (Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwindel, Trockener Mund, Parästhesie, Entzündungen an der Injektionsstelle, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und positives Testergebnis auf Anti-FVIII-Antikörper) ist nur einmal in einem Patienten aufgetreten.

Tabelle 4-104: Möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängende unerwünschte Ereignisse

Studie	MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Art des Ereignisses [MedDRA preferred term (PT)]	Intensität	Ergebnis	Zusammenhang mit der Studienmedikation
GENA-08 (2 Patienten) SAFETY-Population; N=32	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle (Injection site pain)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel (Vertigo)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
	Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes	Mundtrockenheit (Dry mouth)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
	Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie (Parasthesia)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich

	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzündung an der Injektionsstelle (Injection site inflammation)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
GENA-03 (2 Patienten) SAFETY-Population; N=59	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rückenschmerzen (Back pain)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
	Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (Headache)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Möglich
GENA-04 (1 Patient) SAFETY-Population; N=18	Untersuchungen	Nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (Anti-FVIII antibody positive)	Mild	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Wahrschein-lich

4.3.2.3.3.8.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

12 (9 Patienten) der 242 unerwünschten Ereignisse waren als schwerwiegend klassifiziert. Abgesehen von dem Todesfall (s. 4.3.2.3.3.7) gab es 11 weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in 8 Patienten, die alle als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft worden sind (s. Tabelle 4-105). In den Studien GENA-09 und GENA-04 gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (s. Tabelle 4-102).

Tabelle 4-105: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	**Art des Ereignisses (MedDRA preferred term)**	**Grund für die Einstufung als „schwerwiegend“**	**Ergebnis**	**Zusammen-hang mit der Studien-medikation**
GENA-01 SAFETY-Population; N=22	Depression, Suizidgefährdung (Depression suicidal)	• War lebensbedrohlich • Verlängerte/erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Hepatische Enzephalopathie (Hepatic encephalopathy)	• Erforderte/verlängerte stationäre Behandlung • Ist ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Leberzirrhose (Hepatic cirrhosis)	• Erforderte/verlängerte stationäre Behandlung • War ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis	Zum Studienende noch nicht überwunden.	Kein Zusammen-hang
GENA-03	Mit Medizinprodukt	• Erforderte stationäre	Kein bleibendes	Kein

SAFETY-Population; N=59	assoziierte Infektion (Device-related infection)	Behandlung	Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Zusammen-hang
	Kopfverletzung (Head injury)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Kopfverletzung (Head injury)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Akute Mandelentzündung (Acute Tonsillitis)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Infektion der oberen Atemwege (Upper respiratory tract infection)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Infektion der unteren Atemwege (Lower respiratory tract infection)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Hämarthrose (Haemarthrosis)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
GENA-08 SAFETY-Population; N=32	Traumatische Fraktur (Traumatic fracture)	• Erforderte stationäre Behandlung	Kein bleibendes Ereignis, vollständige Erholung des Patienten	Kein Zusammen-hang
	Status epilepticus (Status epilepticus)	• Führte zum Tod	Fatal	Kein Zusammen-hang

Für eine detailliertere Beschreibung der SAEs und ihre Behandlung sei auf die Studienberichte verwiesen [25-27].

In den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 sind insgesamt 135 Patienten einschlossen worden (74 Erwachsene, sowie 61 Kinder), die vorher mit anderen Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt waren. Das bedeutet, es handelt sich um Patienten, die einen direkten Vergleich mit einem Komparator haben. Keiner dieser Patienten hat die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen[34]. Diese Tatsache spiegelt die gute Verträglichkeit von Simoctocog alfa wider, bei einer schlechteren Verträglichkeit würden Patienten, die bereits Erfahrung mit Faktor-VIII-Präparaten haben und die Therapiealternativen kennen, mit Sicherheit die Möglichkeit eines Therapiewechsels auch nutzen. Daraus lässt sich schließen, dass auch in der Patientenwahrnehmung die

[34] In der Studie GENA-08 ist 1 Patient angegeben, bei dem ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch führte. Bei diesem Patienten handelt es sich um den verstorbenen Patienten. Bei dem Abbruch handelt es sich dementsprechend naturgemäß nicht um eine willentliche Entscheidung des Patienten. Kein anderer Patient hat aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung mit Simoctocog alfa abgebrochen.

Verträglichkeit von Simoctocog alfa mindestens genauso gut ist wie die der verschiedenen vorher verwendeten Faktor-VIII-Präparate.

4.3.2.3.3.8.4 Bildung inhibitorischer Antikörper (Immunogenität)

In den fünf Studien wurde keine Bildung von Inhibitoren beobachtet.

Tabelle 4-106: Bildung nicht inhibitorischer Antikörper gegen FVIII

Studie	N (Safety Population)	Inhibitorische Antikörper	Nicht-inhibitorische Antikörper gegen FVIII
GENA-01	22	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)
GENA-03	59	0 (0,0 %)	2 (3,4 %)
GENA-08	32	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
GENA-09	22	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
GENA-04	18	0 (0,0 %)	1 (5,5 %)

Nicht inhibitorische Antikörper wurden insgesamt bei vier Patienten beobachtet, aber nur in einem Patienten waren diese nicht-inhibitorischen Antikörper nicht schon zum Screening-Zeitpunkt vorhanden. Diese Fälle sind in der folgenden Tabelle 4-107 beschrieben.

Tabelle 4-107: Bildung nicht-inhibitorischer Antikörper

Studie	Ergebnis
GENA-01 (N=22)	In der Studie GENA-01 wurde keine Bildung von FVIII-Inhibitoren beobachtet. Ein Patient hatte niedrig-titrig einen nicht-inhibitorischen anti-FVIII Antikörper, der bereits zum Screening-Zeitpunkt detektierbar war. Der Antikörper konnte auch vor der Injektion in PK-Zyklus 1 und vor Injektion und 48 h nach der Injektion in PK-Zyklus 2 nachgewiesen werden, nicht aber nach 10-15 EDs oder am Ende der Studie.
GENA-03 (N=59)	In der gesamten Studie GENA-03 wurde keine Bildung von FVIII-Inhibitoren beobachtet. Nicht-inhibitorische Antikörper gegen FVIII wurde in 2 Patienten detektiert: • Für den ersten Patienten wurde der Antikörper zu allen Erhebungszeitpunkten (inklusive Screening) detektiert. Es war sowohl die IVR niedriger als auch die $T_{1/2}$ länger als bei dem vorher verwendeten Präparat. Die Wirksamkeit war nicht beeinträchtigt: die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Simoctocog alfa wurde für diesen Patienten mit „ausgezeichnet“ bewertet. Der Patient erhielt Simoctocog alfa auch als Prophylaxe im Rahmen einer chirurgischen Intervention – sowohl intraoperativ als auch insgesamt wurde die Wirksamkeit als „ausgezeichnet“ bewertet. • Für den zweiten Patienten wurde ein Antikörpertiter von 0,632 zwar zum Screening-Zeitpunkt detektiert, aber bei keinem der nachfolgenden Messzeitpunkte. Die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Simoctocog alfa wurde für den Patienten mit „ausgezeichnet“ bewertet.
GENA-08 (N=32)	Keine FVIII-Inhibitoren oder anti-FVIII-Antikörper wurden in irgendeinem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie detektiert.
GENA-09 (N=22)	Keine FVIII-Inhibitoren oder anti-FVIII-Antikörper wurden in irgendeinem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie detektiert.
GENA-04	In der Studie GENA-04 wurden keine FVIII-Inhibitoren detektiert. Ein Patient hatte einen niedrig-titrigen, nicht-neutralisierenden anti-FVIII Antikörper zu einem Messzeitpunkt

(N=18)	(Visite zum Ende der Studie). Dieses unerwünschte Ereignis wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Das Resultat war in der Testreihe nur in einer Konzentration (Verdünnungsfaktor 1) detektierbar, die Probe wurde vom Zentrallabor in 8 Verdünnungen getestet Der Titer war mit 0,34 BU sehr niedrig. Inhibitorische Aktivität konnte in diesem Patient nicht festgestellt werden (gemessen mit dem Bethesda-Assay). Die Wirksamkeit von Simoctocog alfa scheint nicht beeinträchtigt gewesen zu sein, da der Patient in der gesamten Studie keine BEs erlitt. Die IVR des Patienten lag im erwarteten Bereich.

4.3.2.3.3.8.5 Unerwünschte Ereignisse – Fazit

Simoctocog alfa ist gut verträglich, wie es für ein Faktor-VIII-Präparat erwartet wird.

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten)

Endpunkt	Gesamtrate AE	Gesamtrate SAE	Severe AE	AE, die zum Therapieabbruch geführt haben
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	11,1 %–65,6 %	0,0 %–9,1 %	0,0 %–13,6 %	0,0 %–3,1 %

Insgesamt ist in den fünf für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur ein Patient verstorben. Grund dafür war ein epileptischer Anfall, der nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde. Dieser Patient war der einzige über die gesamten Studien hinweg (von 135 eingeschlossenen Patienten), der aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie „abbrach".

Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mit 0–9,1 % niedrig. Kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Insgesamt wurden nur 8 von 272 unerwünschten Ereignissen (entsprechen 2,9 %) als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Die unerwünschten Ereignisse waren alle leichter Natur und traten bei 5 Patienten auf. Jedes Symptom wurde jeweils nur einmal berichtet.

Es können keine gravierenden mit der Studienmedikation zusammenhängenden Sicherheitsrisiken identifiziert werden.

Für die Studien GENA-01, GENA-03 und GENA-08 ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Patientencharakteristika, Therapieregime). GENA-09 und GENA-04 sind monozentrische in Russland durchgeführte Studien von supportivem Charakter, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, für einzelne Endpunkte jedoch möglicherweise eingeschränkt (s. 4.3.2.3.2.1). Die stärkere Vorschädigung der Gelenke der Patienten in GENA-09 und GENA-04 kann zu einem schlechteren Ansprechen und einem höheren Verbrauch an Studienmedikation führen. Daraus würde eine stärkere Exposition resultieren, die das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienmedikation zusammenhängen, begünstigen. Eine stärkere Vorschädigung

der Gelenke der Patienten könnte auch zu einer Häufung von unerwünschten Ereignissen, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen, führen. Die beobachteten Ergebnisse zeigen jedoch gerade in den Studien GENA-09 und GENA-04 ausgesprochen niedrige Nebenwirkungsraten (s. Tabelle 4-102) und sowohl die Anzahl an EDs als auch die Gesamtdosis/kg (Exposition) sind in GENA-09 mit den entsprechenden Daten in GENA-03 und GENA-08 vergleichbar (s. Tabelle 4-101). Dementsprechend ist für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ keine Einschränkung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.2.3.3.9 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.***

In den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 waren keine Subgruppen a priori definiert.

In der Studie GENA-01 wurden ausgewählte Daten (Pharmakokinetik) ohne Patienten aus Bulgarien ausgewertet. Die Analyse stützt die Ergebnisse der Primäranalyse, für Details sei auf den Studienbericht verwiesen [26].

In der Studie GENA-03 wurde die Studienpopulation zusätzlich zur Auswertung der Gesamtpopulation auch nach Altersgruppen (2–5 Jahre respektive 6–12 Jahre ausgewertet). Die Ergebnisse dieser Subgruppen sind in die Ergebnisdarstellung der Gesamtpopulation integriert. Deswegen entfällt die entsprechende Darstellung an dieser Stelle.

4.3.2.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen zu Simoctocog alfa

4.3.2.3.4.1 Pharmakokinetik

Bereits in präklinischen Untersuchungen zeigte Simoctocog alfa ein pharmakokinetisches Profil, das der Erwartung für ein rekombinantes Faktor-VIII-Produkt entspricht [103].

In einem randomisierten, kontrollierten Vergleich mit einem bereits zugelassenen Präparat (Kogenate®/Helixate® NexGen) wurde Bioäquivalenz in dem erwarteten Rahmen gezeigt (Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09, s. Abschnitt 4.3.1).

Alle Angaben zur Pharmakokinetik beziehen sich auf die Gabe von 50 I.U./kg des zu bewertenden Arzneimittels.

In Teil 2 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurde das pharmakokinetische Profil von Simoctocog alfa nach 6 Monaten mit dem zu Beginn der Studie erhaltenen Profil der Substanz verglichen. Es ließen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen.

Tabelle 4-109: Pharmakokinetik aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate

Endpunkt	Ergebnis für Simoctocog alfa	
	Spanne der Mittelwerte[a]	**Spanne der Mediane[a]**
AUC (h*IU/ml)	13,6–21,2	13,6–21,0
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,28–0,36	0,28–0,37
C_{max} (IU/ml)	1,16–1,42	1,08–1,38
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02[b]	0,02 [b]
T_{max} (h)	0,32[c]	0,25[c]
$T_{1/2}$ (h)	9,82–12,7	9,52–12,4
MRT (h)	13,1–16,8	13,0–15,7
CL (ml/h/kg)	3,33–4,23	2,71–3,60
V_{SS} (ml/kg)	48,9–49,3	48,5–50,7

[a]Spanne der Mittelwerte bzw. Mediane der Ergebnisse aus den Studien GENA-01 und GENA-09

[b]Zusätzlich Daten aus GENA-08, die „Spanne“ besteht in diesem Fall nur aus einem einzigen Wert, da die Werte für C_{max}norm in den drei Studien GENA-01, GENA-08 und GENA-09 zum Zeitpunkt 6 Monate identisch waren

[c]Der Wert ist in den Studien GENA-01 und GENA-09 identisch

Aufbauend auf diese Ergebnisse wurden in der GENA-03-Studie (Kinder) untersucht, ob es im pharmakokinetischen Profil von Simoctocog alfa bei diesen jüngeren Patienten gravierende Unterschiede zu den Daten, die mit dem vorab verwendeten Präparat erhalten wurden, gibt. Es lassen sich aus den Daten keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede ableiten.

In den weiteren Untersuchungen wurde die Bioäquivalenz, die für den Vergleich mit Kogenate® in zwei Studien belegt ist, auch für andere Präparate bestätigt. Dies erfolgte bei Kindern, d. h. bei einer jüngeren Patientenpopulation. Somit konnte gezeigt werden, dass die Einschätzung auch auf Kinder übertragbar ist.

Tabelle 4-110: Pharmakokinetik bei Kindern (2–5 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=13)

Endpunkt	**Ergebnisse aus der Studie GENA-03**	
	Mittelwert±Standardabweichung	**Median (Spanne)**
AUC (h*IU/ml)	11,7±5,30	10,5 (4,91–23,8)
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,22±0,10	0,20 (0,09–0,44)
C_{max} (IU/ml)	0,99±0,15	0,98 (0,79–1,27)
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02±0,003	0,02 (0,015–0,024)
IVR (%/IU/kg)	1,87±0,27	1,82 (1,53–2,43)
T_{max} (h)	0,50±0,00	0,50 (0,50–0,50)
$T_{1/2}$ (h)	9,49±3,32	8,16 (4,29–17,3)
MRT (h)	11,9±4,93	10,1 (5,05–23,9)
CL (ml/h/kg)	5,40±2,37	5,11 (2,26–10,9)
V_{SS} (ml/kg)	55,3±7,09	55,1 (39,0–64,8)

Tabelle 4-111: Pharmakokinetik bei Kindern (6-12 Jahre) aus weiteren Untersuchungen (CHR-Assay, N=12))

Endpunkt	**Ergebnisse aus der Studie GENA-03**	
	Mittelwert±Standardabweichung	**Median (Spanne)**
AUC (h*IU/ml)	13,2±3,43	12,8 (7,83–19,1)
AUCnorm (h*IU/ml/(IU/kg))	0,25±0,06	0,24 (0,15–0,36)
C_{max} (IU/ml)	1,02±0,23	1,07 (0,63–1,37)
C_{max}norm (IU/ml/(IU/kg)	0,02±0,004	0,02 (0,01–0,03)
IVR (%/IU/kg)	1,88±0,44	1,94 (1,16–2,63)
T_{max} (h)	0,63±0,43	0,50 (0,50–2,00)
$T_{1/2}$ (h)	9,99±1,88	9,90 (7,58–14,1)
MRT (h)	12,7±2,34	12,2 (10,0–18,8)
CL (ml/h/kg)	4,33±1,21	4,22 (2,82–6,87)
V_{SS} (ml/kg)	54,5±14,8	52,8 (33,3–85,2)

Das pharmakokinetische Profil von Simoctocog alfa zeigte sich stabil und konnte in zwei unabhängigen Studien nach 6 Monaten bestätigt werden (GENA-01 und GENA-09).

Die IVR (Inkrementelle Wiederfindungsrate/Recovery) ist in allen fünf Studien, die zur Nutzenbewertung von Simoctocog alfa eingeschlossen worden sind, GENA-01, GENA-03,

GENA-08, GENA-09 und GENA-04, zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestimmt worden, so dass für diesen pharmakokinetischen Parameter der umfangreichste Datensatz zur Bewertung zur Verfügung steht. Für die erwachsenen Patienten (alle Studien mit Ausnahme von GENA-03) ist die mittlere IVR, die gemessen wurde, konsistent und liegt ungefähr im Bereich zwischen 2 und 2,5 %.

Bei den Kindern lag die IVR niedriger, der mittlere Wert lag über 1,5 %/IU/kg mit einer Spanne von 1,57–1,83 %/IU/kg.

Tabelle 4-112: IVR (Pharmakokinetik) aus weiteren Untersuchungen – 6 Monate

Endpunkt	Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne der Mittelwerte), erwachsene Patienten	Ergebnis für Simoctocog alfa (Mittelwert), Kinder
IVR (6 Monate)	2,34–2,40[a]	1,78

[a]Daten aus GENA-01, GENA-08, GENA-09, GENA-4

[b]Daten aus GENA-03

4.3.2.3.4.2 Blutungsereignisse (Behandlung, Verbrauch, Prophylaxe)

Wie erwartet, ist im Vergleich zu den erwachsenen Patienten[35] bei den Kindern, die in der Studie GENA-03 beobachtet wurden, der Anteil an BEs, die durch ein Trauma verursacht wurden, höher als bei den Erwachsenen.

Tabelle 4-113: Anteil traumatischer BEs der insgesamt auftretender BEs

Population	Studie(n)	Anteil an traumatischen BEs	Anteil an spontanen BEs
Erwachsene und Jugendliche	GENA-01, GENA-08, GENA-09, GENA-04	2,7 %–34,6 %	59,1 %–97 %
Kinder	GENA-03	60,2 %	33,3 %

Die Studie GENA-01 unterscheidet sich von den anderen Studien (GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04) dahingehend, dass die Patienten nur bei Bedarf behandelt wurden und nicht unter regelmäßiger prophylaktischer Therapie standen. Dies äußert sich in einer höheren Blutungsrate (im Schnitt 44,8 BEs pro Patient im Vergleich zu 1,4–2,1 pro Patient in den anderen Studien[36]). Es wird aus diesen Ergebnissen sehr deutlich, dass die Prophylaxe mit Simoctocog alfa wirkt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Die über alle Studien am häufigsten betroffenen Gelenke waren das Knie und das Fußgelenk.

[35] In den Studien GENA-01 und GENA-08 konnten nach Einschlusskriterien auch Patienten zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen werden, diese Altersgruppe ist in dem tatsächlich eingeschlossenen Patientenkollektiv jedoch kaum vertreten (2 Patienten in GENA-01 und kein Patient in GENA-08). Daher wird an dieser Stelle vereinfachend und verallgemeinernd von „erwachsenen Patienten“ gesprochen.

[36] Die Angabe bezieht sich auf die insgesamt in den Studien aufgetretenen Blutungsereignisse pro Patient ohne weitere Differenzierung mit Berücksichtigung der Beobachtungsdauer.

4.3.2.3.4.2.1 Wirksamkeit der Behandlung

Patienten mit Blutungsereignissen, die auf die Behandlung mit Simoctocog alfa nicht angesprochen haben, gab es nur vereinzelt. In den Studien GENA-01, GENA-08 und GENA-09 gab es keine BEs, die sich mit Simoctocog alfa nicht zufriedenstellend behandeln ließen. In der Studie GENA-03 war dies bei zwei Patienten der Fall und in der Studie GENA-04 bei drei Patienten.

Die Patienten in den supportiven Studien GENA-09 und GENA-04 waren stärker vorgeschädigt als die Patienten in den anderen Studien (gezeigt durch einen höheren HJHS zu Studienbeginn). Es ist daher wenig überraschend, dass die Behandlung auftretender BEs bei diesem Patientenkollektiv insgesamt etwas schwieriger war. In der Studie GENA-09 wurde die Behandlung der BEs bei 61,7 % der Behandlungen mit Simoctocog alfa als „ausgezeichnet“ oder „gut“ wirksam eingestuft. Dieser Anteil ist niedriger als in den anderen Simoctocog-alfa-Studien, in denen der vergleichbare Anteil bei jeweils über 80 % lag.

Tabelle 4-114: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung)

	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden[a] [%]	**BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden[a] [%]**	**BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten**
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	61,7[b]–100 %	0–8,1 %	81,3–96,8 %[c]

[a]Ergebnisse über alle Studien

[b]Grundsätzlich sind schwere Blutungsepisoden schwerer unter Kontrolle zu bringen als leichte BEs und Patienten mit stärker vorgeschädigten Gelenken sprechen in der Regel schlechter auf die Behandlung an. In die Studie GENA-09 (61,7 % erfolgreiche Behandlungen) waren Patienten eingeschlossen, die im Schnitt bereits mehr Schäden an den Gelenken hatten. Unter Ausschluss der Studien GENA-09 und GENA-04 (stärker vorgeschädigte Patienten) erhöht sich die untere Grenze der Spanne auf 82,4 %.

[c]Unter Berücksichtigung von GENA-01, GENA-03 und GENA-08; in den Studien GENA-09 und GENA-04 fehlen die entsprechenden Angaben

4.3.2.3.4.2.2 Verbrauch bei Behandlung auftretender BEs

Tabelle 4-115: Mittlerer Verbrauch pro BE

Endpunkt	**Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne der Mittelwerte der Studien)**
Dosis an Simoctocog alfa pro BE (IU/kg)[d]	36,6– 95,9[a]
Dosis an Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	32,3–45,1[b]
Anzahl an Infusionen pro BE	1,1–8,33[c]

[a]Der Wert ist für die Kinder höher als für die erwachsenen Patienten, mit Beschränkung auf die erwachsenen Patienten liegt die obere Grenze dieser Spanne bei 65,8.

[a]Der Wert ist für die Kinder höher als für die erwachsenen Patienten, mit Beschränkung auf die erwachsenen Patienten liegt die obere Grenze dieser Spanne bei 33,3.

[c]Der Wert ist in der Studie GENA-04 mit 8,33 ungewöhnlich hoch, unter Ausschluss des Wertes aus der Studie GENA-04, liegt die obere Grenze der Spanne bei 2,1.
[d]Keine Angabe für GENA-04

4.3.2.3.4.2.3 Wirksamkeit der Prophylaxe

Die Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen kann nur für vier der fünf Studien beurteilt werden, da die Patienten in GENA-01 keine prophylaktische Therapie mit Simoctocog alfa erhalten haben. Die Wirksamkeit der Prophylaxe wurde in allen vier Studien gezeigt, in jeder der Studien war der Anteil der Patienten, für die die Prophylaxe mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ eingestuft wurde, über 85 %.

Tabelle 4-116: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate und Beurteilung)

	Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)	**Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde[b] [%]**	**Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde[c] [%]**
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	0,11–0,34 BE/Monat[c]	86,4–100 %	0–4,5 %[d]

[a]Ergebnisse aus GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04
[b]Ergebnisse über alle Studien
[c]Beziehungsweise 0,46 BE/Monat als obere Grenze bei Berücksichtigung der verschiedenen Altersgruppen (höhere Monatliche Rate bei der Gruppe der 6–12jährigen)
[d]Beziehungsweise 6,7 % als obere Grenze bei Berücksichtigung der verschiedenen Altersgruppen (höhere Rate an Blutungsereignissen für die Gruppe der 6–12jährigen)

Tabelle 4-117: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Kinder

Studie	**Population**	**Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**		**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**	
		Mittelwert±SD	Median (Spanne)	Mittelwert	Median
GENA-03	Alle (N=59)	0,34±0,43	0,16 (0–1,70)	4,06	1,87
	Altersgruppe 2–5 (N=29)	0,21±0,29	0,00 (0–1,00)	2,56	0,00
	Altersgruppe 6–12 (N=30)	0,46±0,50	0,30 (0–1,70)	5,51	3,58

[a]Unter der vereinfachten Annahme: Jährliche Rate = Monatliche Rate * 12
SD = Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-118: Blutungsereignisse (monatliche und jährliche Raten unter Prophylaxe), Erwachsene und Jugendliche

Studie	**Population**	**Monatliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**		**Jährliche Rate an Blutungsereignissen unter Prophylaxe[a] (alle BEs ohne Differenzierung nach spontanen und traumatischen BEs)**	
		Mittelwert±SD	Median (Spanne)	Mittelwert	Median
GENA-08	Alle (N=32)	0,19±0,31	0,07 (0–1,21)	2,26	0,89
GENA-09	Alle (N=22)	0,35±0,47	0,16 (0–1,76)	4,14	1,96
GENA-04	Alle (N=18)	0,11±0,21	0 (0–0,86)	1,32	0

[a]Unter der vereinfachten Annahme: Jährliche Rate = Monatliche Rate * 12
SD = Standardabweichung (standard deviation)

4.3.2.3.4.2.4 Verbrauch bei Prophylaxe

Tabelle 4-119: Mittlerer Verbrauch bei prophylaktischer Behandlung

Endpunkt	**Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne der Mittelwerte der Studien)**
Dauer der prophylaktischen Behandlung (Monate)	6,0–6,6[a]
Mittlere Menge Simoctocog alfa pro Monat in der Studie (IU/kg/Monat)	466,1–527,7[b]
Mittlere Dosis Simoctocog alfa pro Infusion (IU/kg)	32,8–38,9

[a]Angaben ohne Werte aus der Studie GENA-04
[b]Angaben ohne Werte aus der Studie GENA-09

4.3.2.3.4.3 Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Tabelle 4-120: Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen

Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ wurde[a]	**Größerer Blutverlust als für den Eingriff im Mittel erwartet**	**Größerer Blutverlust als maximal für einen solchen Eingriff erwartet**	**Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe, die mit „keine[b]“ bewertet wurde[a]**
32[c] (von 33Eingriffen)	1 (von 33 Eingriffen)	0 (von 33 Eingriffen)	0 (von 33 Eingriffen)

[a]Ergebnisse über alle Studien
[b]Keine Wirksamkeit
[c]Einstufung der Wirksamkeit als „moderat“ für einen Eingriff aufgrund von postoperativem Nasenbluten

Bei allen kleineren Eingriffen wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa als „ausgezeichnet“ eingestuft. Es gab keinen Eingriff, bei dem die Blutung durch Simoctocog alfa nicht kontrolliert werden konnte. Eine Ausnahme bildet ein Patient, der in dieser

Zusammenfassung nicht berücksichtigt wurde, dieser Patient wurde nachträglich mit von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert.

4.3.2.3.4.4 Sicherheit und Verträglichkeit

4.3.2.3.4.4.1 Mortalität und Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten)

Endpunkt	Mortalität Anzahl Todesfälle (Anteil)	Gesamtrate AE	Gesamtrate SAE	Severe AE	AE, die zum Therapieabbruch geführt haben
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	0–1[a] (0,0–3,1 %)	11,1 %–65,6 %	0,0 %–9,1 %	0,0 %–13,6 %	0,0 %–3,1 %

[a]Es gab in einer Studie (GENA-08) einen Todesfall in Folge eines epileptischen Anfalls. Dieser wurde nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Insgesamt ist in den fünf für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur ein einziger Patient verstorben. Grund dafür war ein epileptischer Anfall, der nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde. Dieser Patient war der einzige über die gesamten Studien hinweg, der aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie „abbrach".

Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mit 0–9,1 % niedrig. Kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Insgesamt wurden nur 8 von 272 unerwünschten Ereignissen (entsprechen 2,9 %) als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Die unerwünschten Ereignisse waren alle leichter Natur und traten bei 5 Patienten auf. Jedes Symptom wurde jeweils nur einmal berichtet.

Es können keine gravierenden mit der Studienmedikation zusammenhängenden Sicherheitsrisiken identifiziert werden.

In den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 sind insgesamt 135 Patienten einschlossen wurden, die vorher mit anderen Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt waren. Das bedeutet, es handelt sich um Patienten, die einen direkten Vergleich mit einem Komparator haben. Keiner dieser Patienten hat die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen[37]. Diese Tatsache spiegelt die gute Verträglichkeit von Simoctocog alfa wider. Bei einer schlechteren Verträglichkeit würden Patienten, die

[37] In der Studie GENA-08 ist 1 Patienten angegeben, bei dem ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch führte. Bei diesem Patienten handelt es sich um den an einem epileptischen Anfall verstorbenen Patienten. Bei dem Abbruch handelt es sich dementsprechend naturgemäß nicht um eine willentliche Entscheidung des Patienten.

bereits Erfahrung mit Faktor-VIII-Präparaten haben und die Therapiealternativen kennen, mit Sicherheit die Möglichkeit eines Therapiewechsels auch nutzen. Daraus lässt sich schließen, dass auch in der Patientenwahrnehmung die Verträglichkeit von Simoctocog alfa mindestens genauso gut ist wie die der verschiedenen vorher verwendeten Faktor-VIII-Präparate.

4.3.2.3.4.4.2 Bildung inhibitorischer Antikörper

In keiner der fünf Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 hat ein Patient inhibitorische Antikörper gegen Faktor VIII entwickelt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse zu Bildung inhibitorischer Antikörper

Endpunkt	Inhibitorische[a] Antikörper (Inhibitoren)
Ergebnis für Simoctocog alfa (Spanne)	Inhibitorische Antikörper gegen FVIII sind in keiner der Studien aufgetreten

[a]Nicht-inhibitorische Antikörper sind in den Studien bei einzelnen Patienten aufgetreten, diese hatten keine therapeutische Relevanz, für Details s. 4.3.2.3.3.8.4.

4.3.2.3.5 Weitere Untersuchungen – Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PTPs)

Für das zu bewertende Arzneimittel Simoctocog alfa gibt es für klinische Endpunkte keine direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa.

Einen direkten Vergleich gibt es für die Pharmakokinetik, welche ein valides Surrogat für die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten darstellt: In Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurde die Bioäquivalenz der Präparate Nuwiq® (Simoctocog alfa) und Kogenate® (Octocog alfa) belegt (s. 4.3.1).

Ein darüber hinaus gehender Vergleich der Pharmakokinetik aus verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven ist nicht sinnvoll. Die Bioäquivalenz des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in einem randomisierten kontrollierten Studiensetting in zwei Studien verglichen. Es ist nicht zielführend, zusätzlich zu diesem Beleg Daten einer niedrigeren Evidenzstufe heranzuziehen.

Für die folgenden Endpunkte gibt es Daten aus klinischen Zulassungsstudien zu Simoctocog alfa[38], jedoch keine Daten aus direkt vergleichenden Studien:

- Auftretende Blutungsereignisse und Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen
- Wirksamkeit der Prophylaxe
- Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

[38] Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist in den Zulassungsstudien zu Simoctocog alfa nicht als Endpunkt erhoben worden. Aus diesem Grund ist dies auch im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Mortalität[39]
- Unerwünschte Ereignisse (inklusive Bildung inhibitorischer Antikörper)

Da es sich bei den unter „Weitere Unterlagen – Abschnitt 4.3.2.3.3 bis 4.3.2.3.4“ dargestellten Daten um Ergebnisse aus einarmigen Studien handelt, ist es auch nicht möglich, einen geeigneten Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich zu definieren.

Deswegen kann weder ein Vergleich nach höchster Evidenzstufe (Evidenzstufe I; randomisierte kontrollierte Studien), noch ein adjustierter indirekter Vergleich, der auf Studien der Evidenzstufe I beruht, im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens angebracht werden.

Um dennoch eine Einschätzung der vergleichbaren Wirksamkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie machen zu können, werden Daten aus Fachinformationen und von Zulassungsbehörden veröffentlichte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nebeneinandergestellt. Bei dieser nun folgenden Darstellung werden alle in Deutschland zugelassenen Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa berücksichtigt:

- Kogenate®/Helixate® NexGen
- Advate®
- Recombinate AF®

Die Patientenkollektive der Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04, die der Darstellung der klinischen Wirksamkeit im vorliegenden Abschnitt 4.3.2 zugrunde liegen, bestehen ausschließlich aus PTPs. Daher werden auch zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit ausschließlich Daten aus Studien mit PTPs herangezogen.

Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Octocog alfa), der in den folgenden Abschnitten 4.3.2.3.5.1 und 4.3.2.3.5.2 dargestellt ist, beschränkt sich daher auf Studienergebnisse (Simoctocog alfa) und veröffentlichte Daten (Zulassungsbehörden) zu bereits vorbehandelten Patienten (PTPs).

Tabelle 4-123: Datengrundlagen

Präparat	**Quellen**
Kogenate®/Helixate® NexGen	Fachinformationen [35-39]
	Weitere Dokumente der Zulassungsbehörden

[39] Mortalität ist bei dem vorgenommenen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als Endpunkt berücksichtigt. In den Studien mit Simoctocog alfa ist ein einziger Todesfall berichtet worden, diesem lag ein epileptischer Anfall zugrunde, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht nicht. Auch für Octocog alfa ist kein Mortalitätsrisiko bekannt, bzw. von den Zulassungsbehörden veröffentlicht worden.

	• EMA – EPAR – Scientific Discussion [104] – Assessment report zu Kogenate Bayer® and Helixate® NexGen; Procedures under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 [105] – Annex IV; Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations [106] – CHMP Type II assessment report; Kogenate® Bayer, Helixate® NexGen [107] • FDA – Gebrauchsinformation („Prescribing information“) für Kogenate® FS [108] – “Final Review Memo” für die beantragte Indikation: “Kogenate FS can reduce the occurrence of spontaneous hemorragic episodes when used as a regular prophylactic treatment and has been demonstrated to significantly reduce the risk of joint damage compared to episodic treatment in children“[40][109]
Advate®	Fachinformation [34]
	Weitere Dokumente der Zulassungsbehörden • EMA – EPAR-Scientific Discussion [110] • FDA – Gebrauchsinformation für Advate® [111] – Statistical Review and Evaluation Advate® [112] – Summary of Basis for Approval [113] – BLA Efficacy Supplement medical Review Memo of Sponsor’s Response to Complete Review Letter [114]
Recombinate AF®	Fachinformationen [31-33]
	• EMA • Keine Unterlagen • FDA • Gebrauchsinformationen für Recombinate AF® [115-118]

[40] Übersetzung: Kogenate FS kann das Auftreten spontaner hämorrhagischer Episoden reduzieren, wenn es als reguläre prophylaktische Behandlung angewendet wird. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung das Risiko eines Gelenkschadens reduziert wird.

4.3.2.3.5.1 Weitere Untersuchungen – Vergleich der Wirksamkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.3.5.1.1 Vergleich mit Kogenate®/Helixate® NexGen

Kogenate® Bayer (im vorliegenden Dossier nur als Kogenate®[41] bezeichnet) und Helixate® NexGen sind identische Produkte. Ergebnisse, die für Kogenate® erhalten werden, sind damit auch auf das Präparat Helixate® NexGen übertragbar, die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen weichen nicht voneinander ab. Den getrennten Zulassungen der beiden Präparate liegen die gleichen Studiendaten zugrunde, die hier gemeinsam dargestellt sind. In der Diskussion wird nicht zwischen den beiden Präparaten differenziert, in der Diskussion wird sich auf Kogenate® bezogen, die Ergebnisse gelten gleichermaßen auch für Helixate® NexGen.

Studiendaten zu Kogenate® sind durch die EMA bewertet und auf deren Internetseite (http://www.ema.europa.eu/ema/) veröffentlicht worden. Details finden sich in der wissenschaftlichen Diskussion des EPAR (Kogenate Bayer® : EPAR – Scientific Discussion [104]). Dort sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien getrennt für PTPs und PUPs dargestellt. Da es sich bei allen in GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 eingeschlossenen Patienten um PTPs handelt, werden an dieser Stelle nur diese Ergebnisse extrahiert.

Es wurden 2 pivotale Studien mit PTPs durchgeführt, BAY14-2222/0102 und BAY14-2222/0101 (im Folgenden abgekürzt mit 102 und 101)[42]. In die Studien wurden Patienten mit schwerer Hämophilie, definiert als ≤2 % Faktor-VIII-Restaktivität, eingeschlossen.

In beiden Studien (101 und 102) wurde das pharmakokinetische Profil von Kogenate®/Helixate® NexGen mit der vorherigen Formulierung der gleichen Substanz verglichen, Bioäquivalenz konnte gezeigt werden.

Auf der Internetseite der FDA findet sich eine Bewertung einer Studie (Manco-Johnson et al.) zur Zulassung von Kogenate® für die prophylaktische Behandlung (im Vergleich zur Bedarfsbehandlung) [109]. Die in diesem Rahmen bewertete Studie hat als primären

[41] Kogenate® Bayer, bzw. Kogenate® FS ist 2004 neu lizensiert worden. Davor war in BHK-Zellen produziertes Octocog alfa bereits unter dem Markennamen Kogenate® vertrieben worden. Der Unterschied zwischen den Präparaten liegt in der Aufreinigung auf der einen Seite und der galenischen Formulierung auf der anderen Seite. Das neuere Präparat ist ohne Humanalbumin als Stabilisator hergestellt worden (stattdessen Verwendung von Sucrose). Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf das aktuell lizensierte Produkt, sollten Daten der vorher befindlichen Formulierung dargestellt werden, so wird explizit darauf hingewiesen (s. Tabelle 4-132).

[42] Zusätzlich zu den beiden hier dargestellten Studien wurde in BAY 14-2222/100124 Bioäquivalenz gezeigt (Produkt, das in der Pilotanlage produziert wurde, im Vergleich mit Produkt, das in der für kommerzielle Verwendung angelegten Produktionsanlage hergestellt wurde).
Die offenen Studien BAY 14-2222/0104 und BAY 14-2222/0105 sind Studien mit unbehandelten Patienten (PUPs) bzw. minimal vorbehandelten Patienten (MTPs). Ergebnisse dieser Studie sind an dieser Stelle nicht berücksichtigt, stehen jedoch auch nicht im Widerspruch zu den dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen.

Endpunkt die Anzahl an Patienten, die im Laufe der Studie Knochen- und Knorpelschäden entwickelt haben. Dieser Endpunkt und weitere Endpunkte, die sich auf die Gelenkfunktion beziehen, sind in den Simoctocog-alfa-Studien nicht erhoben worden und können daher auch nicht zum Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus werden in dem genannten Dokument keine Angaben zur Vorbehandlung gemacht. Es handelt sich jedoch um sehr junge Patienten (<2,5 Jahre). In der Publikation zu der Studie wird ausgeführt, dass die meisten Kinder in der Studie zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie weniger als 50 EDs hatten [16]. Es handelt sich dementsprechend um nicht oder nur minimal vorbehandelte Patienten. Aus diesen Gründen wird diese Studie aus der folgenden Gegenüberstellung ausgeschlossen[43].

In der Gebrauchsinformation zu Kogenate® FS, die auf der Internetseite der FDA heruntergeladen werden kann [108], sind die Ergebnisse mehrerer PTP-Studien gepoolt dargestellt (im Folgenden als „Auswertung FDA“ bezeichnet). In den Studien wurden insgesamt 73 Patienten mit schwerer Hämophilie A (≤2 % Faktor-VIII-Restaktivität) in einem Alter zwischen 12 und 59 Jahren eingeschlossen. Es ist nicht transparent, welche Studien genau in die Betrachtung eingeschlossen wurden, es ist jedoch davon auszugehen, dass die von der EMA herangezogenen Studien 102 und 101 auch von der FDA in ihre Studienbewertung eingeflossen sind. Die von der FDA dargestellten Daten werden der Vollständigkeit halber ergänzend dargestellt, es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es sich nicht um getrennte, unabhängige Patientenkollektive handelt.

Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen

Tabelle 4-124: Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen

Studie/ Quelle	Dauer Anzahl Blutungen insgesamt	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten
102 (N=35)[a]	18 Monate 1.710	83 %	0,8 %	95 %
101 (N=31)[b]	24 Monate 875	75,8 %	0,9 %	91 %

[43] Ein Einschluss dieser Studie würde das Ergebnis der Gegenüberstellung zugunsten von Simoctocog alfa verzerren: bei den Patienten, die eine Prophylaxe erhalten haben, betrug die jährliche Blutungsrate im Mittel 3,27 (entsprechend 0,27 BE/Monat). Damit liegt die Blutungsrate im Bereich dessen, was für Simoctocog alfa beobachtet wurde (0,11-0,34 BE/Monat). Im Gegensatz dazu wurde jedoch in der Studie von Manco-Johnson et al. bei einigen Patienten die Bildung inhibitorischer Antikörper beobachtet (2 (6%) in der Prophylaxe-Gruppe und 5 (15 %) in der Bedarfstherapie-Gruppe), die auch in 2 Fällen zu einem Therapieabbruch führten. Inhibitoren oder unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden in den Simoctocog-alfa-Studien nicht beobachtet, durch die stärkere Vorbehandlung war das Risiko der Patienten jedoch auch geringer.

Auswertung FDA	54 Monate 5.684	Keine Angabe	Keine Angabe	92,7 %

[a]Patienten, die das 18-Monate-Follow-up beendet haben; [b]Patienten, die das 24-Monate-Follow-up beendet haben.

Für alle drei Auswertungen (BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden, BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden und BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten) lagen die Ergebnisse (dargestellt als prozentuale Anteile des jeweiligen Ereignisses) in den Kogenate®-Studien in einem Bereich, der von den in den Simoctocog-alfa-Studien erhaltenen Ergebnissen abgedeckt wird (s. Tabelle 4-114).

Obwohl es sich nicht um einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich handelt, gibt diese Gegenüberstellung einen Anhaltspunkt für eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die Behandlung von Blutungsereignissen, der zusätzlich zu dem Beleg der Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und Kogenate® erbracht wird.

Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen

Tabelle 4-125: Verbrauch pro BE und Wirksamkeit der Prophylaxe

Studie/ Quelle	**Population**	**IU/kg/proph.**	**BEs/Monat (Mittelwert±SD)**	**IU/kg/BE (Mittelwert±SD)**
102 (N=35)	Alle Patienten (N=35)	23,5±5	2,5±1,7	41,9±27
	Prophylaxe-Patienten (N=9)	27,1±6 [a]	0,9±0,7	60±38
	Patienten mit Bedarfsbehandlung (N=26)	22±4[a]	3,1±1,6	35±16
101 (N=31)	Alle Patienten (N=31)	22,5±12	1,2±1,3	74±89
	Prophylaxe-Patienten (N=19)	21,4±6,6 [a]	0,5±0,7	90,3±108
	Patienten mit Bedarfsbehandlung (N=12)	24,3±17[a]	2,2±1,3	48±33

[a]In den ersten 2 (Studie 101) bzw. in den ersten 4 (Studie 102) Wochen der Heimselbstbehandlung bekamen die Patienten zur Prophylaxe 3x wöchentlich 20 IU/kg, im Anschluss daran erhielten die Patienten individuell das Therapieregime, auf das sie vor Einschluss in die Studie eingestellt gewesen waren (entweder reguläre Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung).

In den Simoctocog-alfa-Studien lagen die mittleren monatlichen Blutungsraten zwischen 0,11 und 0,34 (s. Tabelle 4-116) und damit in allen Studien niedriger als die monatlichen Raten in den beiden Studien 102 und 101 mit Kogenate®. Auch wenn Ergebnisse unterschiedlicher Studien nebeneinandergestellt werden und es sich weder um einen direkten noch einen adjustierten indirekten Vergleich handeln kann, sind die Ergebnisse von Simoctocog alfa besser als die Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 102 und 101. Dies unterstützt die Aussage, dass Simoctocog alfa in Bezug auf die Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen mindestens genauso gut ist wie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der Verbrauch an Kogenate® pro Blutungsereignis (in IU/kg) lag bei den Patientengruppen der beiden betrachteten Studien 102 und 101 in einem Bereich zwischen im Mittel 35 IU/kg bis im Mittel 90,3 IU/kg. Der vergleichbare Wert in den Simoctocog-alfa-Studien lag zwischen 36,6 IU/kg und 95,9 IU/kg. Die Werte sind sich sehr ähnlich, von einem höheren Verbrauch zur Behandlung von Blutungsereignissen ist für keines der beiden Präparate auszugehen.

Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Tabelle 4-126: Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Studie/ Quelle	Anzahl Interventionen insgesamt	Größere Eingriffe[a]		Kleinere Eingriffe[a]	
		Bewertung als „ausgezeichnet“ oder „gut“	Bewertung als „Kein Effekt“	Bewertung als „ausgezeichnet“ oder „gut“	Bewertung als „Kein Effekt“
102 (N=35)	3	100%	0%	100%	0%
101 (N=31)	19				
Auswertung FDA	43	100%	0%	100%	0%

[a]In den Studien 101 und 102 waren 8 der Eingriffe größere Eingriffe, bei 11 Eingriffen handelte es sich um kleinere Eingriffe. IN der Auswertung der FDA waren es entsprechend 27 kleinere und 16 größere Eingriffe.

Alle Patienten, die bei durchgeführten chirurgischen Eingriffen zur Prophylaxe Kogenate® erhalten hatten und deren Ergebnisse in offiziellen Dokumenten der Zulassungsbehörden veröffentlicht worden sind, haben „ausgezeichnet“ oder „gut“ auf die Prophylaxe angesprochen. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für Simocotocog alfa, wo mit Ausnahme eines einzigen Eingriffes für alle Eingriffe eine „ausgezeichnete“ oder „gute“ Wirksamkeit festgestellt wurde. Patienten, bei denen die Prophylaxe versagt hat, gab es nicht[44].

Fazit des Wirksamkeitsvergleichs mit Kogenate®

Aus den Unterlagen, die auf den Internetseiten der Zulassungsbehörden EMA und FDA veröffentlicht sind, lassen sich in Bezug auf die Wirksamkeit Ergebnisse zu folgenden Endpunkten vergleichen:

- Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen

[44] Ausnahme ist ein Patient in der Studie GENA-03, der später mit von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert wurde. Bei diesem Patienten konnte die chirurgische Prophylaxe nicht wirksam sein, der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da er die Einschlusskriterien nicht erfüllt hat.

- Wirksamkeit der Prophylaxe (ausgedrückt in Raten der auftretenden Blutungsereignisse)

- Wirksamkeit bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Für alle diese Endpunkte liegen die Ergebnisse innerhalb der Spanne der Ergebnisse, die für Simoctocog alfa erhalten wurden (Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen), oder es gab teilweise bessere Ergebnisse für Simoctocog alfa (Wirksamkeit der Prophylaxe) oder das etwas schlechtere Ergebnis betraf nur einen einzigen Patienten (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen). Eine differenzierte Analyse nach Patientengruppen, z. B. nach Alter, oder unterschiedlichem Verbrauch/unterschiedlicher Dosierung wurde nicht vorgenommen. Darüber hinaus war die Definition der Hämophilie A in den dargestellten Studien mit Kogenate® noch etwas anders: mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤2% (im Gegensatz zu einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤1%) können in die dargestellten Studien mit Kogenate® prinzipiell Patienten mit einer leichteren Form der Erkrankung eingeschlossen sein als in die Studien mit Simoctocog alfa. Dadurch ist das Verzerrungspotential der vorliegenden Gegenüberstellung erhöht. Da die potentiell schwerere Erkrankung der Patientenkollektive in den Simoctocog-alfa-Studien die Ergebnisse aber eher zuungunsten von Simoctocog alfa verzerrt, wird dadurch die Aussage, dass Simoctocog alfa mindestens genauso gut wirkt wie Kogenate®, nicht in Frage gestellt.

4.3.2.3.5.1.2 Vergleich mit Advate®

Studiendaten zu Advate® sind durch die EMA bewertet und auf deren Internetseite (http://www.ema.europa.eu/ema/) veröffentlicht worden (EPAR Scientific Discussion [110]). Für die europäische Zulassung von Advate® wurden dem genannten Dokument entsprechend vier klinische Studien eingereicht: die pivotale Studie 069901, deren Extension 060102[45], 069902 (zur Bewertung der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen) und 060101, eine Studie mit einer pädiatrischen Patientenpopulation. Aus der Studie 060101 waren für die Bewertung durch die Zulassungsbehörde keine Daten vorhanden.

In der Studie 069901 wurde in Teil 1 Bioäquivalenz mit Recombinate® nachgewiesen.

In der Gebrauchsinformation, die auf der Internetseite der FDA veröffentlicht worden ist, sind die Ergebnisse von fünf abgeschlossenen PTP-Studien (Stand März 2006) beschrieben. Die Patienten hatten eine Faktor-VIII-Restaktivität von ≤2%. Bei einer der dargestellten Studien handelt es sich um die „Original Safety and Efficacy Study“, d. h. Studie 069901, die Ergebnisse weichen nicht von den im EPAR dargestellten Ergebnissen ab und werden nicht erneut berücksichtigt.

Des Weiteren wird die „Continuation Study“ (d. h. Studie 060102) dargestellt, es handelt sich um die gleichen Daten der Interimsanalyse, die im EPAR auch berücksichtigt worden sind, so

[45] Für die Extension 060102 wurden Daten aus einer Interimsanalyse bewertet.

dass auch diese nicht erneut aufgeführt werden. Gleiches gilt für die „Perioperative Management Study“ (d. h. Studie 069902).

Zusätzlich zu den im EPAR dargestellten Ergebnissen ist eine „Routine Prophylaxis Study“ (060201) eingeschlossen, bei der alle Patienten zunächst für 6 Monate nur bei Bedarf behandelt wurden und im Anschluss an diese Phase in zwei unterschiedliche Prophylaxe-Therapieregime (Standard 20–40 IU/kg alle 2 Tage oder je nach Ergebnis der PK-Untersuchungen zwischen 20 und 80 IU/kg alle 72 Stunden) randomisiert wurden.

Die Angaben in der Gebrauchsinformation beziehen sich auf folgende Endpunkte: Rate an Blutungsereignissen pro Jahr und mittlere Änderung im SF-36 Health Domain Score (Lebensqualität). Die einzigen Daten, die sich mit den Daten von Simoctocog alfa vergleichen lassen, sind die Ergebnisse der Prophylaxe. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers nur die Daten der Patienten, die Standardprophylaxe erhalten haben, angegeben.

Das zusätzliche Dokument „Statistical Review and Evaluation“, das von der FDA zu Advate® veröffentlicht worden ist, stellt eine zusätzliche Bewertung der Daten der Studie 060201 dar. Die aus den Studiendaten abgeleiteten Aussagen zum Unterschied der Prophylaxe-Therapieregime und zur Lebensqualität werden bewertet, es werden keine zusätzlichen Endpunkte dargestellt.

Zwei weitere Dokumente (Summary of Basis for Approval und BLA Efficacy Supplement Medical Review Memo of Sponsor’s Response to Complete Review Letter) finden sich als Informationsmaterial auf der Internetseite der FDA, diese enthalten jedoch keine zusätzlich zu den Daten aus der Gebrauchsinformation relevanten Daten.

Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen

Tabelle 4-127: Blutungsereignisse (Wirksamkeit der Behandlung[a])

Studie	Dauer Anzahl Blutungen insgesamt (Anzahl Patienten)	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten
069901	Mind. 75 EDs 510 (107 Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten)	86,1 %	0,2 %	93 %
060102	Im Median 55 EDs (50-66) und 124 Tage (111-140) 51 (27 Patienten, die	63 %	2 %	92 %

	mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten und für die Daten vorhanden waren)			

[a]Daten der pivotalen Studie 069901 und der Extension 060101

Die Anteile an Blutungsereignissen, deren Behandlung als „ausgezeichnet“ oder „gut“ eingestuft wurden, liegt mit 63 % und 86,1 % in einem Bereich, der innerhalb der Spanne der mit Simoctocog alfa erfolgreichen Behandlungen liegt (61,7–100%). Die BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden, waren sowohl bei Advate® als auch bei Simoctocog alfa Einzelfälle.

Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen

Tabelle 4-128: Monatliche Rate an Blutungsereignissen in der Studie 069901 (Wirksamkeit der Prophylaxe)

Alter	**Dosis entsprechend oder höher als das im Protokoll vorgeschriebene Regimen[a]**				**Dosis niedriger als das im Protokoll vorgeschriebene Regimen[b]**				**Alle**			
	N	**Mittel-wert**	**Min**	**Max**	**N**	**Mittel-wert**	**Min**	**Max**	**N**	**Mittel-wert**	**Min**	**Max**
>18	39	0,28	0,00	1,88	16	0,83	0,15	2,94	55	0,44	0,00	2,94
10-18	31	0,46	0,14	2,28	21	0,81	0,00	3,88	52	0,60	0,00	3,88
Alle	70	0,36	0,00	2,28	37	0,82	0,00	3,88	107	0,52	0,00	3,88

[a]Gute Compliance: ≥25–40 IU/kg pro Infusion bei mindestens 80 % der Infusionen und ≥3-4 Infusionen pro Woche bei mindestens 80 % der Wochen in Teil 2 der Studie
[b]Weniger „compliant“: <25 IU/kg pro Infusion bei mehr als 20 % der Infusionen oder <3 Infusionen pro Woche bei mehr als 20 % der Wochen in Teil 2 der Studie

Tabelle 4-129: Verbrauch pro BE[46]

Studie	**Anzahl Blutungsereignisse**	**IU/kg/Blutungsereignis**	**Spanne**
069901	510	52,2±67,1	9,37–833

Die monatliche Rate an Blutungsereignissen lag im Mittel bei 0,52 und rangierte zwischen 0 und 3,88. Die höchste Rate an Blutungsereignissen, die bei einem Patienten beobachtet wurde, lag in den Simoctocog-alfa-Studien bei 1,76 BEs/Monat (s. Tabelle 4-85).

Es konnten deutliche Unterschiede zwischen Patienten, die sich an die Protokollvorschriften gehalten haben, und solche, die weniger compliant waren, festgestellt werden. Die

[46] Daten der Studie 069901, Angaben zum Verbrauch pro BE in der Studie 060102 sind im EPAR nicht enthalten.

Dosierungsintervalle von 3-4 Infusionen pro Woche entsprechen den Vorgaben in den Simoctocog-alfa-Studien. Die Dosierung liegt in einem vergleichbaren Bereich (25–40 IU/kg gegenüber 30–40 IU/kg), lediglich die untere Grenze des vorgeschriebenen Intervalls ist in der Studie 069901 (Pilotstudie mit Advate®) etwas niedriger. Die mittlere monatliche Rate an Blutungsereignissen liegt mit 0,52 über den mittleren monatlichen Raten, die in den Simoctocog-alfa-Studien beobachtet wurden, diese liegen zwischen 0,11 und 0,34. Basierend auf diesen Ergebnissen scheint Simoctocog alfa in der Prophylaxe von Blutungsereignissen wirksamer zu sein als Advate®.

Tabelle 4-130: Monatliche Rate an Blutungsereignissen in der Studie 060201

Studie/ Quelle	Population	BEs/Jahr (insgesamt)	BEs/Jahr (Gelenkblutungen)
060201	Patienten, die Standard-prophylaxe erhalten(N=30)	1,0	0,5

In der Studie 060201, die mit Advate® durchgeführt wurde, lag die jährliche Rate an Blutungsereignissen (annual bleeding rate = ABR) mit 1,0 sehr niedrig und knapp unterhalb der Spanne, die bei der Behandlung mit Simoctocog alfa erhalten wurde (1,32 – 5,5).

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine vergleichbare Wirksamkeit der Prophylaxe mit Advate® und Simoctocog alfa.

Wirksamkeit der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Tabelle 4-131: Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Studie	Anzahl Interventionen	Bewertung als ausgezeichnet/gut
069902	10	10 (100 %)

In der unterstützenden Studie 069902 wurden sechs Patienten einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen (hauptsächlich orthopädische Eingriffe), bei vier Patienten wurden kleinere Eingriffe (vorwiegend dentale Eingriffe) vorgenommen. Bei allen zehn Patienten waren die intra- und postoperativen Bewertungen durch Chirurg und Behandler ausgezeichnet/gut. Dieses gute Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit entsprechenden Ergebnissen für Simoctocog alfa, wo die Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe in 32 von 33 Fällen als ausgezeichnet/gut bewertet wurde.

Fazit des Wirksamkeitsvergleichs mit Advate®

Analog zu den Ergebnissen zur Wirksamkeit von Kogenate® konnten auch im Vergleich zu Advate® als Komparator keine Unterschiede in der Wirksamkeit festgestellt werden. Auch bei diesem Vergleich liegen Daten zu den folgenden Endpunkten vor:

- Wirksamkeit der Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen

- Wirksamkeit der Prophylaxe (ausgedrückt in Raten der auftretenden Blutungsereignisse)

- Wirksamkeit bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen

Für alle diese Endpunkte liegen die Ergebnisse entweder innerhalb der Spanne der Ergebnisse, die für Simoctocog alfa erhalten wurden (Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen) oder es gab teilweise bessere Ergebnisse für Simoctocog alfa (Wirksamkeit der Prophylaxe). Lediglich für einen Endpunkt (Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen) gab es ein etwas schlechteres Ergebnis, dieses betraf jedoch nur einen einzigen Patienten. Eine differenzierte Analyse nach Patientengruppen, z. B. nach Alter, oder unterschiedlichem Verbrauch wurde nicht vorgenommen. Ebenso wenig wurden marginale Abweichungen im prophylaktischen Therapieregime oder in der Definition der schweren Hämophilie A (≤1 % versus ≤2 % Faktor-VIII-Restaktivität) berücksichtigt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zu Advate® als Ergänzung zu dem Vergleich mit Kogenate® das Bild einer vergleichbaren Wirksamkeit von Simoctocog alfa und Octocog alfa.

4.3.2.3.5.1.3 Vergleich mit Recombinate AF®

Für Recombinate AF® finden sich keine Daten auf der EMA-Homepage oder der Internetseite des PEI.

Auch auf der Internetseite der FDA sind zusätzlich zu den Produktinformationen/ Packungsbeilagen keine Auswertungen und Bewertungen der Studiendaten zu Recombinate AF® veröffentlicht.

Daher stützt sich der Vergleich mit Recombinate AF® allein auf Angaben in der Fachinformation. In der Fachinformation sind keine detaillierten Ergebnisse zur Wirksamkeit dargestellt. Recombinate AF® wurde entsprechend der Fachinformation an 71 PUPs und 69 PTPs getestet. In der PTP-Studie wurde die Bioäquivalenz mit dem plasmatischen Faktor-VIII-Präparat Hemofil M® nachgewiesen. Die klinische Wirksamkeit wird lediglich anhand der PUP-Studie wie folgt kommentiert: „Seine klinische Wirksamkeit war sowohl hinsichtlich der akuten Blutstillung als auch bei der operativen Prophylaxe (10 Patienten mussten sich Operationen unterziehen) vergleichbar mit anderen Faktor VIII-Molekülen, die die volle Länge aufwiesen.“ [31]

Ähnlich kommentiert ist die Wirksamkeit in der amerikanischen Produktinformation[47], wobei dort diese Aussage auch für die in der vorliegenden Betrachtung relevanten PTPs gemacht wird [115-118].

[47] „These patients [69 PTPs] were successfully treated for bleeding episodes on a demand basis and also for the prevention of bleeds (prophylaxis). […] A total of 24 procedures on 13 patients were performed during this

4.3.2.3.5.1.4 Zusammenfassung des Vergleichs der klinischen Wirksamkeit

Entsprechend des von der EMA vorgeschriebenen Studienprogramms gibt es für die Bewertung von Octocog alfa Daten aus Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei PTPs und nach Zulassung durchgeführte Studien bei PUPs. Auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen direkte Vergleiche mit einem aktiven Komparator nur in Bezug auf das pharmakokinetische Profil vor.

In der folgenden Tabelle 4-132 ist dargestellt mit welchem aktiven Komparator jeweils verglichen worden ist. In allen Fällen konnte die Bioäquivalenz mit dem Komparator erfolgreich gezeigt werden.

Tabelle 4-132: Pharmakokinetik (PTPs)

	Simoctocog alfa	**Octocog alfa**		
	Nuwiq®	**Kogenate®[a]/Helixate® NexGen**	**Advate®**	**RecombinateAF®**
Vergleichspräparat	Kogenate®	Kogenate® in vorheriger Formulierung	RecombinateAF®	plasmatischer Antihämophilie-faktor Hemofil M (plasm. AHF)
Bioäquivalenz durch Zulassungsbehörden bestätigt?	ja	ja	ja	ja

[a]Das neu lizensierte Produkt (2004) ist eine Modifizierung des vorher auf dem Markt befindlichen Kogenate®-Präparats. Beide Präparate enthalten als Wirkstoff Octocog alfa, das in BHK-Zellen (Baby-Hamster-Kindney-Zellen) hergestellt wird. Der Unterschied ist, dass das neue Präparat weiter aufgereinigt ist (inklusive S/D-Virusinaktivierung) und ohne Humanalbumin als Stabilisator hergestellt wurde (stattdessen wurde Sucrose verwendet).

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien belegen Bioäquivalenz der Präparate Recombinate AF® und Advate® sowie Nuwiq® und Kogenate®, Bioäquivalenz aller aufgeführten Präparate ist wahrscheinlich. Diese Bioäquivalenz bildet die Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des neu eingeführten Präparates Nuwiq®.

Die Wirksamkeitsbewertung von Simoctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) ergab entweder vergleichbare Ergebnisse (Wirksamkeit der Behandlung von BEs, Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen) oder bessere Ergebnisse für Simoctocog alfa (in einigen Studien für die Prophylaxe von BEs).

Es handelt sich um eine nicht adjustierte Gegenüberstellung der Ergebnisse unterschiedlicher Studien, die mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden muss. Ein Vorteil für Simoctocog alfa lässt sich mit dem Ergebnis nicht wissenschaftlich belegen. Aufgrund der

---

study. These included minor (e. g. tooth extraction) and major (e. g. bilateral osteotomies, thoracotomy and liver transplant) procedures."

positiven Resultate der Studien mit Simoctocog alfa (in Verbindung mit dem Beleg der Bioäquivalenz mit Kogenate®) und der Tatsache, dass diese Ergebnisse einem Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa standhalten, kann jedoch angenommen werden, dass Simoctocog alfa in der Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens gleichwertig ist. Es gibt keine Daten, die auf eine schlechtere Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit hinweisen (Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit s. folgendes Kapitel 4.3.2.3.5.2).

Tabelle 4-133: Wirksamkeit von Simoctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PTPs)

Parameter	**Vergleich der Interventionen[a]**	
	Simoctocog alfa (Nuwiq®)	**Octocog alfa (Kogenate®[a]/Helixate® NexGen, Advate®, RecombinateAF®)**
BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	61,7–100 %	Vergleichbare Ergebnisse (63–86,1 %)
BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	0–8 %	Vergleichbare Ergebnisse (0,2–0,9 %)
BE– Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten	81,3–96,8 %	Vergleichbare Ergebnisse (91–95 %)
Monatliche Blutungsraten unter Prophylaxe	0,11– 0,34 BE/Monat	Vergleichbare Ergebnisse (0,5–0,9 BE/Monat)
Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde.	86,4–100%	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.
Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde.	0–4,5 %	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.
Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat pro BE (IU/kg)	36,6–95,9 IU/kg	Vergleichbare Ergebnisse (52–90 IU/kg)
Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen	97,0 %[b]	Vergleichbare Ergebnisse (100 %)

[a]Die angegebene Einschätzung basiert auf den von Zulassungsbehörden verfassten (z. B. EPAR) oder genehmigten (FI, Produktinformation) Dokumenten. Konkrete Daten zu Recombinate AF® sind aufgrund der Unvollständigkeit der Daten nicht berücksichtigt.
[b]Ergebnis aus den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 gemeinsam

4.3.2.3.5.2 Weitere Untersuchungen – Vergleich der Sicherheit und der Verträglichkeit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Sofern nicht explizit ausgeführt, werden zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Octocog alfa die gleichen Dokumente herangezogen wie im vorangegangenen Abschnitt 4.3.2.3.5.1. Dabei werden Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (sofern berichtet), Nebenwirkungen, anaphylaktische Reaktionen und Immunogenität (s. Abschnitt 4.3.2.3.5.3) berücksichtigt.

4.3.2.3.5.2.1 Vergleich mit Kogenate®/Helixate® NexGen

Von den 73 Patienten, die in die PTP-Studien (102 und 101) eingeschlossen waren, erfuhren 58 Patienten unerwünschte Ereignisse (79,5%). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren milder Natur, insgesamt wurden bei 13 Patienten 24 unerwünschte Ereignisse beschrieben, die als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden (Nebenwirkungen). Nur eines der unerwünschten Ereignisse, das als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurde, war als „schwer" klassifiziert, dabei handelt es sich um einen Patienten, der zeitweise unter Herzrasen litt [104].

Die Ergebnisse, die in den Fachinformationen sowie in der Gebrauchsinformation, die von der FDA veröffentlicht ist, angegeben werden, beziehen sich auf die gleichen Studiendaten und entsprechen den Angaben im EPAR (s. folgende Tabelle 4-134).

Tabelle 4-134: Sicherheitsdaten zu Kogenate® – Übersicht

Studie/ Quelle	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit Ereignis)	Möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend (Patienten mit Ereignis)	Schweregrad der möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängenden Ereignisse	Charakterisierung	Schlussfolgerung (z. B. der EMA) Weitere Kommentare
Fachinformation [35-39]	Klassifizierung als „häufig" oder „sehr häufig"	ja	-	„Bildung von inhibitorischen Antikörpern gegen Faktor VIII" („sehr häufig", nur PUPs), „Reaktionen an der Injektionsstelle" („häufig"), Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut („häufig")	„Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten" Systemische Überempfindlichkeits-reaktionen (einschließlich anaphylaktischer

					Reaktion, Übelkeit, abnorme Blutdruckwerte, Benommenheit) sind in der Fachinformation als „selten“ klassifiziert (bei 0,01–0,1% der Patienten)
Gebrauchs-information (FDA) [108]	Keine Angabe (Insgesamt 451 Adverse Events; 73 PTP)	24	-	6/73Patienten hatten Ausschlag/Juckreiz (8,2 %) 3/73 Patienten hatten Reaktionen an der Injektionsstelle (4,1 %)	-
102/101 (N=73) EPAR	58 (79,5 %)	13 (17,8 %) Patienten 24 Ereignisse	Mild: 19 (80 %) Moderat: 4 (16 %) Schwer: 1 (4 %)	Das als schwer eingestufte möglicherweise mit der Studienmedikation zusammen-hängende Ereignis war ein Patient, der zeitweise unter Brustschmerzen und Herzrasen litt. Die anderen umfassten Ausschlag, Reaktionen an der Injektionsstelle, Brustschmerz/Unwohlsein, Bluthochdruck, Anstieg der Inhibitorkonzentration, ungewöhnlicher Geschmack im Mund, Schwitzen und Rhinitis.	Die Studiendaten zu Kogenate® zeigen insgesamt ein mit anderen Faktor-VIII-Produkten vergleichbares Sicherheitsprofil

Tabelle 4-135:Sicherheitsdaten zu Kogenate® – Bildung von Antikörpern (Quelle: EPAR [104])

Studie/ Quelle	Population	Ergebnis	Schlussfolgerung der EMA
102	Alle Patienten	1/71[a] Patienten erfuhr eine Erhöhung seines Antikörpertiters (von 0,5 BU[48] zu 1,34 BU)	Es gibt aus diesen Studiendaten keine Belege für die erstmalige Entwicklung inhibitorischer Antikörper.
101	Alle Patienten		

[a]Von den 73 Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden waren, wurden 71 in Teil II/III (klinische Wirksamkeit und Sicherheit über 6 Monate) aufgenommen.

Fazit

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die im EPAR aufgeführt ist, beträgt 79,5 %.

Unerwünschte Ereignisse, die bei der Therapie mit Kogenate® mit der Studienmedikation zusammenhängen und bei PTPs „häufig“ auftreten (bei 1–10 % der Patienten), sind „Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle“. Bei diesen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um milde unerwünschte Ereignisse. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten nur selten auf [35-39].

Anaphylaktische Reaktionen sind selten, bei der Behandlung mit Kogenate® aber bereits berichtet worden. Bei der Behandlung mit Simoctocog alfa gibt es bisher keinen Fall.

4.3.2.3.5.2.2 Vergleich mit Advate®

In den Zulassungsstudien mit Advate® ist kein Patient verstorben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nur in der pivotalen Studie 069901 beobachtet. Die Angaben aus den Fach- und Gebrauchsinformationen in der folgenden Tabelle 4-136 basieren auf den gleichen Datengrundlagen wie die Angaben im EPAR, es lassen sich daraus keine abweichenden Schlüsse ziehen.

[48] BU=Bethesda-Unit

Tabelle 4-136:Sicherheitsdaten zu Advate®-Übersicht

Studie/ Quelle	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Patienten mit Ereignis) Klassifizierung**	**Klassifizierung der nicht schwerwiegenden Ereignisse**			**Charakterisierung**	**Schlussfolgerung (z. B. der EMA) Weitere Kommentare**
		Mild	**Moderat**	**Schwer**		
Fach-information Advate® [34]	Klassifizierung als „sehr häufig“ oder „häufig“	Keine Differenzierung			„Faktor-VIII-Inhibitoren“ („häufig“), „Kopfschmerzen“ („häufig“), „Fieber“ („häufig“)	„Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödeme, Brennen an der Injektionsstelle, Frösteln, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Parästhesie, Erbrechen, Keuchatmung) wurden selten beobachtet und können in manchen Fällen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich Schock) führen.“
Gebrauchs-information (FDA) [111]	Insgesamt sind in 234 behandelten Patienten 17 verschiedene Arten unerwünschter Ereignisse bei mehr als 5 % der Patienten	Keine Differenzierung			Bei über 20 % der Patienten traten auf: • Kopfschmerzen (21 %) • Fieber (21 %)	

	aufgetreten				Bei 10–20 % der Patienten traten auf: Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Verletzung am Schenkel Bei 5–10 % der Patienten traten auf: Erkrankungen der oberen Atemwege, Schmerzen im Kehl- und Rachenraum, verstopfte Nase, Durchfall, Übelkeit, Schmerzen, Rötung, Ohrinfektion, Schmerzen durch Intervention, Rhinorrhö Eine Aufteilung der unerwünschten Ereignisse nach möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation ist nicht erfolgt.	
069901 N=108 Mediane Anzahl an Expositionstagen: 117 (Spanne: 17-200) EPAR [110]	101 (93,5 %) 877 Ereignisse Nicht schwerwiegend: 867[a] Schwerwiegend: 10 Keines der schwerwiegenden Ereignisse wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend	506 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 6 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	326 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 5 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 7	22 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 2 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	Die als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuften Ereignisse umfassten: ungewöhnlicher Geschmack, Kopfschmerzen, Fieber, Durchfall, Schwindel, Hitzewallungen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im unteren Brustbereich, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Übelkeit, Muskelstarre und Juckreiz	Insgesamt hat die Bewertung der unerwünschten Ereignisse keine neuen, unerwarteten Sicherheitssignale ergeben.

	eingestuft.					
060102 (Interimsanalyse) N=33 EPAR [110]	25 (75,8 %) 89 Ereignisse Keines der Ereignisse war schwerwiegend. 13 der Ereignisse begannen während der Studie 069901 vor Aufnahme der Patienten in die Studie 060102.	64 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studie-nmedikation zusammen-hängend: 0	23 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	2 Möglicherweise mit der Studie-nmedikation zusammen-hängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	-	
069902 N=10 EPAR [110]	3 (30 %) 4 Ereignisse	4 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	0 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	0 Möglicherweise mit der Studien-medikation zusammenhängend: 0 Wahrscheinlich mit der Studien-medikation zusammen-hängend: 0	-	

[a]Für 13 Ereignisse war die Einstufung in die Kategorien „Mild“, „Moderat“ und „Schwer“ nicht bekannt

Tabelle 4-137:Sicherheitsdaten zu Advate® – Bildung von Antikörpern bei PTPs

Studie/ Quelle	Ergebnis	Schlussfolgerung der EMA
069901 N=108 EPAR [110], FI [34], Gebrauchs-information FDA [111]	1 Patient hat im Laufe der Studie inhibitorische Antikörper entwickelt (niedrigtitrig).	Auch wenn die Ergebnisse vielversprechend sind, liegen diesen Daten nur die Daten zu PTPs zugrunde. Das immunogene Potential kann mit diesen Daten nicht abschließend bewertet werden.
060102 N=27 EPAR [110], FI [34], Gebrauchs-information FDA [111]	In der Studie 060102 hat zur Zeit der Interimsanalyse kein Patient inhibitorische Antikörper entwickelt.	
069902 EPAR [110], FI [34], Gebrauchs-information FDA [111]	In der Studie 069902 hat kein Patient inhibitorische Antikörper entwickelt.	

Fazit

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, die im EPAR aufgeführt sind, liegen zwischen 30 % und 93,5 %.

Bei Advate® wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet, die als wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden.

Die als möglicherweise **oder** wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuften unerwünschten Ereignisse (Nebenwirkungen) umfassten: ungewöhnlicher Geschmack, Kopfschmerzen, Fieber, Durchfall, Schwindel, Hitzewallungen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im unteren Brustbereich, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Übelkeit, Muskelstarre und Juckreiz.

Entsprechend der Fachinformation von Advate® sind von diesen Ereignissen Kopfschmerzen und Fieber „häufig“ (bei 1–10 % der Patienten) aufgetreten [34].

Anaphylaktische Reaktionen sind selten, bei der Behandlung mit Advate® aber bereits berichtet worden. Bei der Behandlung mit Simoctocog alfa gibt es bisher keinen Fall.

4.3.2.3.5.2.3 Vergleich mit Recombinate AF®

Analog zu den Wirksamkeitsdaten sind auch zu den Aspekten Sicherheit und Verträglichkeit die in den Fachinformationen vorhandenen Daten für Recombinate AF® nicht sehr umfangreich.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (unerwünschten Ereignisse, die als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden) waren entsprechend der Angaben in der Fachinformation Faktor-VIII-Hemmung und Schüttelfrost, beide Ereignisse sind als „häufig“ klassifiziert (treten bei 1–10% der Patienten auf) [31-33].

Die Bildung inhibitorischer Antikörper wird unter Abschnitt 4.3.2.3.5.3 diskutiert.

Angaben zu anaphylaktischen Reaktionen in der Fachinformation: „Es wurde über schwere allergische Reaktionen bei Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 berichtet. […] Beim Auftreten allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen muss die Injektion/Infusion umgehend abgebrochen werden.“

4.3.2.3.5.2.4 Zusammenfassung – Vergleich der Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Simoctocog alfa und Octocog alfa wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammenhängen, so gut wie nicht beobachtet: für Simoctocog alfa (Nuwiq®) und Advate® gab es keinen Fall, bei der Behandlung mit Kogenate® wurde ein einziger Fall beobachtet.

Mit der einen Ausnahme waren alle anderen unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängen, milder Natur. Dies ist sowohl für Simoctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Octocog alfa der Fall.

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen lagen in den Studien mit Simoctocog alfa bei 11,1–65,6 %, in den Informationen der Zulassungsbehörden zu Octocog alfa wurden ähnlich variierende, insgesamt etwas höhere Raten von 30–93,5 % beobachtet. Ohne eine genaue Analyse der Operationalisierungen, der Beobachtungsdauer und der Exposition lassen sich diese Werte nicht abschließend vergleichen.

Einen besseren Vergleich als die Gesamtraten liefern die unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängen (Nebenwirkungen). Diese hängen weniger stark vom Patientenkollektiv und der Expositionsdauer ab, weil es sich um spezifischere Ereignisse handelt.

Für Simoctocog alfa wurden bisher Daten aus fünf Studien mit insgesamt 135 Patienten vor der Zulassung gesammelt (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04). Insgesamt wurden bei 5 Patienten 8 Nebenwirkungen beobachtet. Im Vergleich zu den für Octocog-alfa-Präparate beobachteten Nebenwirkungen ist diese Rate sehr niedrig (s. folgende Tabelle 4-138).

Tabelle 4-138: Nebenwirkungen insgesamt und „häufige“ Nebenwirkungen (ausgenommen inhibitorische Antikörper) entsprechend der Fachinformationen von Octocog alfa

Kogenate® (Octocog alfa)		**Advate® (Octocog alfa)**		**Recombinate AF® (Octocog alfa)**		**Nuwiq® (Simoctocog alfa)**	
Nebenwirkungen (insgesamt)							
Insgesamt 24 Ereignisse bei 73 Patienten[a,b] Entsprechend 0,33 Ereignisse/Patient		Insgesamt 93 Ereignisse von UAW bei 418 Patienten[b,c] Entsprechend 0,22 Ereignisse/Patient[d]		Keine Angabe der Patientenzahl und der Gesamtzahl der Ereignisse		Insgesamt 8 Ereignisse (5 Patienten) bei 135 Patienten (entspricht 0,06 Ereignisse/Patient)[e]	
Nebenwirkungen, die in der Fachinformation als „häufig“ oder „sehr häufig“ klassifiziert sind							
Ereignis	**Häufigkeit**	**Ereignis**	**Häufigkeit**	**Ereignis**	**Häufigkeit**	**Ereignis**	**Häufigkeit**
Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut[f]	Zwischen 1 % und 10 %[g] („häufig“)	Kopfschmerzen	Zwischen 1 % und 10 %[g] („häufig“)	Schüttelfrost	Zwischen 1 % und 10 %[g] („häufig“)	Alle unerwünschten Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich oder wahrscheinlich eingestuft worden ist, sind nur bei jeweils einem Patienten aufgetreten und damit als „gelegentlich“[g] eingestuft.	
		Fieber	Zwischen 1 % und 10 %[g] („häufig“)				
Nebenwirkungen, die bei <u>einem</u> Octocog-alfa-Präparat und/oder Nuwiq als „häufig“ oder „sehr häufig“ klassifiziert sind[h]							
Häufigkeit	**Ereignis**	**Häufigkeit**	**Ereignis**	**Häufigkeit**		**Ereignis**	**Häufigkeit**
		Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	Zwischen 0,1 und 1 %[g] der Patienten („gelegentlich“): • Juckreiz • Hautausschlag • Übermäßiges Schwitzen • Urtikaria	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	Zwischen 0,1 und 1 %[g] der Patienten („gelegentlich“): • übermäßige Schweißproduktion • Juckreiz • Hautrötung • rote Quaddeln	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut	-
Kopfschmerzen	Keine Angaben in der Fach-			Kopfschmerzen	Nicht bekannt[i]	Kopfschmerzen	0,7 % (1/135)

	information					(„gelegentlich“[g])
Fieber	Zwischen 0,01 und 0,1 %[g] der Patienten[j] („selten“)			Fieber	Zwischen 0,1 und 1 %[g] der Patienten („gelegentlich“)	Fieber	-
Schüttelfrost	Keine Angaben in der Fach-information	Schüttelfrost	Zwischen 0,1 und 1 %[g] der Patienten („gelegentlich“)			Schüttelfrost	-

[a]EPAR Scientific Discussion, Stand 2004

[b]Die berichteten Ereignisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie Octocog alfa in den Fachinformationen zu Kogenate® und Advate® beinhalten auch die häufig aufgetretenen Inhibitoren.

[c]Fachinformation mit Stand Dezember 2013

[d]Die Ereignisse beinhalten auch die Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUP, was zu einer höheren Rate führen kann als für Simoctocog alfa zum derzeitigen Zeitpunkt beobachtet werden konnte, nach Fachinformation hatten 16 PUPs unter Advate® Inhibitoren gebildet (s. 4.3.2.3.5.3.2.2), unter Abzug dieser 16 Ereignisse ergeben sich bei 418 Patienten 0,18 Ereignisse/Patient

[e]Die geplante Interimsanalyse der laufenden Studie GENA-21 (nachdem 30 Patienten die Abschlussvisite absolviert haben, 6 Monate nach Beginn der prophylaktischen Behandlung) ist bereits ausgewertet. Bei den 30 beobachteten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Nebenwirkung berichtet [100].

[f]Die Angabe stimmt gut mit den Angaben in der Gebrauchsinformation der FDA überein, bei der die entsprechende Häufigkeit mit 8,2 % (Ausschlag/Juckreiz) angegeben ist.

[g]sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich ((≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000)

[h]Ereignisse, die bei dem jeweiligen Präparat häufig oder sehr häufig aufgetreten waren sind bei diesem speziellen Präparat nicht erneut aufgeführt.

[i]Kann aus den verfügbaren Daten nicht eruiert werden.

[j]Die Angabe in der Fachinformation von Kogenate® bezieht sich nicht auf den Preferred Term „Fieber“, sondern auf „Infusionsbedingte fiebrige Reaktion“, diese ist als seltene Nebenwirkung aufgeführt.

Neben der Bildung inhibitorischer Antikörper sind Tabelle 4-138 in auch „Reaktionen an der Injektionsstelle“ nicht als unerwünschte Ereignisse mit aufgenommen, obwohl sie entsprechend Fachinformation von Kogenate® häufige Nebenwirkungen sind [35-39], die nach FDA-Gebrauchsinformation bei 4,1 % der Patienten aufgetreten sind [108]. Die Angaben zu „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus den verschiedenen Informationsquellen sind jedoch nicht vergleichbar; so sind sie teilweise unterschiedlich operationalisiert oder klare Angaben fehlen: in der Fachinformation von Kogenate® sind die Angaben für den MedDRA-Term „Reaktionen an der Injektionsstelle“ angegeben, bei Nuwiq® (Simoctocog alfa) wird in „Schmerzen an der Injektionsstelle“ und „Entzündung an der Injektionsstelle“ (jeweils bei 0,7 % der Patienten) differenziert. In der Fachinformation zu Recombinate AF® ist die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle „nicht bekannt“, d. h. sie kann aus den verfügbaren Daten nicht eruiert werden. Ähnlich ist bei Advate® die Häufigkeit von „Reaktionen an der Injektionsstelle“ nicht bekannt, zu den Ereignissen „Hämatom an der Gefäßpunktstelle“ und „Reaktionen am Verabreichungsort“ ist als Häufigkeit jedoch „gelegentlich“ angegeben (bei 0,1–1 % der Patienten).

Sowohl Nuwiq® (Wirkstoff Simoctocog alfa) als auch die Octocog-alfa-Präparate Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate® und Recombinate AF® sind kontraindiziert, wenn eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht [1, 31-39, 119-123].

Nuwiq® enthält neben Faktor VIII und den gelisteten sonstigen Bestandteilen (Abschnitt 6.1 der Fachinformation) Spuren anderer menschlicher Proteine aus den Wirtszellen [1]. Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen prinzipiell möglich. Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen für Nuwiq® ein niedriges Risiko von Immunogenität an. In den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 sind weder Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut noch systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten.

Die Octocog-alfa-Präparate enthalten im Gegensatz zu Nuwiq® Spuren von Hamsterproteinen und sind kontraindiziert, wenn eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Maus- oder Hamsterproteinen besteht. Für Kogenate®/Helixate® NexGen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut in klinischen Studien laut FDA mit einer Häufigkeit von 8,2 % berichtet. Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen sind in der Fachinformation von Kogenate® [35-39]/Helixate® NexGen [119-123] als „selten“ klassifiziert. Für Advate® [34] und Recombinate AF® [31-33] ist keine Häufigkeit angegeben, es sind jedoch Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bekannt.

Zusätzlich zu den bereits abgeschlossenen Studien laufen derzeit bereits weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (s. 4.3.2.3.1), die auch weitere Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Simoctocog alfa liefern werden. Von diesen Studien ist die Studie GENA-21 am weitesten fortgeschritten. In dieser Studie wird die Wirksamkeit eines individuellen Prophylaxe-Regimes mit Simoctocog alfa getestet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind bereits 66 Patienten in diese Studie eingeschlossen (30 Patienten haben bereits

die Abschlussvisite absolviert und sind im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse ausgewertet). Keiner dieser Patienten hat eine Nebenwirkung oder einen inhibitorischen Antikörper entwickelt [100]. Die ersten Daten von GENA-21 unterstützen damit die Beobachtungen zur sehr guten Verträglichkeit, die in den Zulassungsstudien mit Simoctocog alfa gemacht worden sind.

4.3.2.3.5.3 Bildung inhibitorischer Antikörper

Die Bildung inhibitorischer Antikörper ist eine der größten Herausforderungen, die mit der Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten verbunden sind [40, 41, 44] und stellen vermutlich das größte Sicherheitsrisiko dar, da es sich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse handelt, die gleichzeitig auch häufig auftreten. Dabei ist die Häufigkeit sehr stark von den individuellen Risikofaktoren der Patienten abhängig (s. auch Modul 3.2.1.4.2.1), ein wesentliches Kriterium ist die Vorbehandlung.

4.3.2.3.5.3.1 Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs

In den bereits abgeschlossenen Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 sind keine inhibitorischen Antikörper aufgetreten. In diesen Studien waren alle Patienten bereits mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelt (PTPs). Das Risiko der Bildung inhibitorischer Antikörper ist bei PTPs niedrig [41], so dass dieses Ergebnis den Erwartungen entspricht. Auch bei den Zulassungsstudien mit Octocog alfa mit PTPs war die Bildung inhibitorischer Antikörper selten (s. Tabelle 4-139).

Tabelle 4-139: Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs

Kogenate® **(Octocog alfa)**	**Advate®** **(Octocog alfa)**	**Recombinate AF®** **(Octocog alfa)**	**Nuwiq®** **(Simocotcog alfa)**
0/ 71 Patienten (0 %)	1/108 Patienten (1 %)	0/ 71 Patienten (0 %)	0/ 135 Patienten (0 %)

Inhibitorische Antikörper werden bei PTPs nur in Einzelfällen beobachtet, sind aber für PUPs ein großes Sicherheitsrisiko.

Das Risiko der Bildung inhibitorischer Antikörper ist am besten in Studien mit PUPs zu bestimmen (vergleiche Abschnitt 4.3.0). Derzeit läuft eine entsprechende Studie mit Simoctocog alfa (GENA-05), die ersten Daten dieser Studie (Interimsanalyse) werden voraussichtlich Mitte 2015 vorliegen. Das Vorliegen des finalen Datensatzes für die Endauswertung des primären Endpunktes wird für Dezember 2018 erwartet. Da zum derzeitigen Zeitpunkt weder Daten aus einer geplanten Interimsanalyse noch abschließende Auswertungen vorliegen, kann GENA-05 nicht als Datengrundlage herangezogen werden.

4.3.2.3.5.3.2 Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs

Inhibitorische Antikörper werden erfahrungsgemäß bei ca. 30 % der PUPs beobachtet [124-126] und führen zur Wirkminderung bis zum vollständigen Wirkverlust der Faktor-VIII-Präparate. Da Blutungen dann nicht mehr adäquat gestillt werden können, handelt es sich für betroffene Patienten um schwerwiegende Nebenwirkungen [107].

Für Simoctocog alfa ist zum derzeitigen Zeitpunkt (Oktober 2014) noch keine Studie mit PUPs abgeschlossen, so dass für diesen patientenrelevanten Endpunkt keine vergleichenden Aussagen getroffen werden können. Im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.5.3 sind die Daten zusammengestellt, die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Zulassungsbehörden veröffentlicht worden sind.

4.3.2.3.5.3.2.1 Daten zu Kogenate®/Helixate® NexGen

PTPs und PUPs unterscheiden sich in Bezug auf ihr Risiko, unter der Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten inhibitorische Antikörper zu bilden. Mit Kogenate® wurden zwei offene Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei PUPs/MTPs durchgeführt, die in der Scientific Discussion des EPAR dargestellt sind [104]: BAY 14-2222/0104 und BAY 14-2222/0105 (hier 104 und 105 genannt). Insgesamt sind in den beiden Studien 61 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt worden. Insgesamt haben 8 Patienten (4 PUPs und 4 MTPs) innerhalb der Studien einen Inhibitor entwickelt, im Median nach 6,5 EDs (Spanne 2-16).

In der Fachinformation sind die Daten aus den gleichen Studien leicht abweichend dargestellt, die Informationen in der Fachinformation sind die aktuelleren Daten[49]: „KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten Hämophilie-Patienten (MTPs, Patienten mit 4 oder weniger Expositionstagen) eingesetzt. 5 von 37 (13,5 %) der nicht vorbehandelten (PUPs) und 4 von 23 (17,3 %) der minimal vorbehandelten Hämophilie-Patienten (MTPs) entwickelten neutralisierende Antikörper.“[35] Durch die Aktualisierung der Daten hat sich die Inhibitorrate nicht wesentlich geändert, insgesamt haben 15 % der Patienten (PUPs und MTPs gemeinsam betrachtet) inhibitorische Antikörper entwickelt.

Tabelle 4-140: Bildung inhibitorischer Antikörper bei der Behandlung mit Kogenate®

Datengrundlage	Anzahl Patienten		ED (Mittelwert, Median, Spanne)	Inhibitorische Antikörper	
	PUP	MTP		PUP	MTP
Fachinformation Kogenate® (Stand: Februar 2014) [35-39], ergänzt mit Informationen aus [105]	37	23	Innerhalb von 20 EDs.	5	4
Daten der EMA zu Ergebnissen der RODIN-Studie (Ergebnisse für Kogenate®)[a] [105]	183		Beobachtet bis zu 75 EDs	64	

[49] Zum Zeitpunkt der Bewertung im EPAR waren erst 30 % (17/61) Patienten der Studienmedikation für mindestens 20 EDs ausgesetzt, die Angaben in der Fachinformation stellen eine Aktualisierung der im EPAR angegebenen Daten dar. Nach Fachinformation entwickelten insgesamt 9 von 60 Patienten inhibitorische Antikörper. Die Patientenzahl weicht mit 60 von der im EPAR angegebenen Anzahl von 61 Patienten ab. Dies liegt darin begründet, dass ein Patient nicht nachbeobachtet werden konnte.

Daten der EMA zu Ergebnissen der RODIN-Studie (Ergebnisse für Helixate® NexGen)[a] [105]	190		Beobachtet bis zu 75 EDs	30,6 %	
Daten der EMA zu Ergebnissen der EUHASS Studie (Ergebnisse für Kogenate® und Helixate® NexGen)[a] [105]	Die EUHASS-Studie wurde 2008 aufgesetzt als ein Berichtsystem für unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Gerinnungsstörungen in Europa (inklusive Hämophilie A). Im dritten Jahresbericht sind über 74 europäische Hämophiliezentren in 26 Ländern berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Studie, die über 14.467 Patienten (6.210 mit schwerer Hämophilie A) eingeschlossen hat, sind, dass a) die Inzidenz der Inhibitorbildung in den ersten 50 EDs der Behandlung mit Kogenate® 38,8 % (95 % KI: 27,1–51,5 %) betrug b) die Inzidenz der Inhibitorbildung in den ersten 50 EDs der Behandlung mit Helixate® 32,0 % (95 % KI: 15,0–53,5 %) betrug c) die 95 %-Konfidenzintervalle der Punktschätzer der verschiedenen Präparate zu großen Teilen überlappen.				

[a]Bei Kogenate® und Helixate® NexGen handelt es sich um identische Produkte, die unter unterschiedlichen Namen vertrieben werden. Da die Patienten, die das eine oder das andere Präparate erhalten haben, in dem zitierten Dokument getrennt ausgewertet/dargestellt wurden, wurde in der vorliegenden Tabelle analog verfahren.

In der RODIN-Studie wurden mit 183 Patienten wesentlich mehr Patienten einer Behandlung mit Kogenate® ausgesetzt als dies in den Studien 104 und 105 der Fall war. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht in der Schwere der Erkrankung, bzw. der Definition einer schweren Hämophilie A. In den Studien 104 und 105 war „schwere Hämophilie A“ mit FVIII:C<2I.E./dl definiert, in der RODIN-Studie jedoch mit FVIII:C<1 I.E./dl. Da eine schwerere Form der Erkrankung ein höheres Risiko für die Bildung inhibitorischer Antikörper darstellt (s. Modul 3.2.1.4.2.1), kann die niedrige Inhibitorrate in den Studien 104 und 105 teilweise in dieser unterschiedlichen Patientenpopulation begründet sein.

In den verschiedenen Studien bewegte sich die Inzidenz der Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs, die mit Kogenate®/Helixate® NexGen behandelt wurden, zwischen 13,5 % und 38,8 %.

4.3.2.3.5.3.2.2 Daten zu Advate®

Zum dem Zeitpunkt, zu dem der EPAR und die dazugehörige wissenschaftliche Aufarbeitung der Studiendaten („Scientific Discussion“ [110]) verfasst worden sind, lagen noch keine Daten zur Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs mit schwerer Hämophilie A und der Behandlung mit Advate® vor. Daher werden der Bewertung die Angaben in der Fachinformation zugrunde gelegt [34].

Tabelle 4-141: Angaben in der Fachinformation zu Advate® zu inhibitorischen Antikörpern

Datengrundlage	Anzahl Patienten in der Studie	ED (Mittelwert, Median, Spanne)	Patienten mit inhibitorischen Antikörpern
Studie 060103, Angaben in der Fachinformation [34]	45	Mindestens 25 EDs unter Beobachtung.	16 (35,6 %)

Insgesamt haben in der Studie 060103 35,6 % der PUPs bei der Behandlung mit Advate® inhibitorische Antikörper gegen Faktor VIII gebildet.

4.3.2.3.5.3.2.3 Daten zu Recombinate AF®

Zu Recombinate AF® finden sich keine Daten auf der EMA-Homepage oder der Internetseite des PEI.

Auch auf der Internetseite der FDA sind zusätzlich zu den Gebrauchsinformationen/ Packungsbeilagen keine Auswertungen und Bewertungen der Studiendaten zu Recombinate AF® veröffentlicht.

Daher stützt sich der Vergleich mit Recombinate AF® allein auf Angaben in der Fachinformation [31-33].

Tabelle 4-142: Angaben in der Fachinformation zu Recombinate AF® zu inhibitorischen Antikörpern

Datengrundlage	Inhibitorische Antikörper
Fachinformation [31-33]	„Die berichtete Inzidenz von inhibitorischen Antikörpern bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und hohem Risiko für eine Inhibitorentwicklung (z. B. bislang unbehandelten Patienten) wird in Studien für Recombinate AF mit 31 % angegeben.“

Die in der Fachinformation zur Verfügung gestellten Angaben von 31 % der PUPs, die inhibitorische Antikörper gebildet haben, bezieht sich auf eine Studie mit 71 PUPs. In der Legende der tabellarischen Auflistung von Nebenwirkungen, ist die Anzahl der Patienten mit 723 („durch ein Protokoll auswertbarer Patienten“) angegeben [31-33], von denen 22 Patienten inhibitorische Antikörper entwickelt haben. Da 22 Patienten von 71 Patienten den angegebenen 31 % entsprechen, handelt es sich bei den „723“ vermutlich um eine fehlerhafte Angabe. Die 71 Patienten stimmen näherungsweise mit den Angaben der auf der Internetseite der FDA veröffentlichten Gebrauchsinformation [115-118] überein, entsprechend derer 23 von 73 Patienten (32 %) inhibitorische Antikörper entwickelt haben[50].

[50] Grundlage für die Angaben in beiden Fach- bzw. Gebrauchsinformationen ist die Studie, die von Bray et al. veröffentlicht wurde [127]. In diese Studie wurden ursprünglich 79 Patienten eingeschlossen, von denen 6 Patienten entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder ihre Einverständniserklärung zurückriefen. Daher sind in die Studie nur 73 Patienten auswertbar (s. FDA-Gebrauchsinformation). Nur 71 der Patienten haben zumindest eine Faktor-VIII-Infusion und entsprachen damit der Per-protocol-Population (s. Fachinformation).

4.3.2.3.5.3.3 Zusammenfassung – Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs

In den offiziellen Dokumenten zu Kogenate®/Helixate® NexGen, Advate und Recombinate AF® ist mit Ausnahme der ersten Studien zu Kogenate® der Anteil an PUPs, die einen inhibitorischen Antikörper entwickeln, zwischen 14 und 38 % angegeben. Damit stimmen die Daten, die in den Informationen der Zulassungsbehörden für die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben sind, gut mit den ca. 30 %, die in der Literatur angegeben werden [124-126], überein.

Nach den Ergebnissen der RODIN-Studie könnte das Risiko bei den verschiedenen Octocog-alfa-Präparaten unterschiedlich sein [49, 105], d. h. es gibt Hinweise, dass das Risiko bei Kogenate®/Helixate® NexGen höher ist als bei den anderen Präparaten. Eine aktuelle Auswertung von 303 französischen Hämophilie-Patienten (Calvez et al.) unterstützt die Ergebnisse der RODIN-Studie [128]. In dieser Studie wurden 303 Jungen mit schwerer Hämophilie A (definiert mit einer FVIII:C<1%) eingeschlossen und bis zu ED75 beobachtet. Patienten, die in die RODIN-Studie eingeschlossen waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Weder in der kumulativen Inzidenz an Inhibitoren über alle Produkte noch in Bezug auf das höhere Risiko für Kogenate®/Helixate® NexGen konnte Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Auswertung von Calvez et al. der RODIN-Studie festgestellt werden. Die neuen Ergebnisse sind kein abschließender Beweis für ein höheres immunogenes Potential von Kogenate®/Helixate® NexGen und für die beobachteten Unterschiede können auch andere Einflussfaktoren maßgeblich verantwortlich sein [129], es liegen jedoch Hinweise für Unterschiede zwischen den Präparaten vor. Da es sich bei allen Präparaten um Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa handelt, muss es dann für ein unterschiedliches immunogenes Potential andere Gründe geben als die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes. Octocog alfa wird für Kogenate®/Helixate® NexGen in BHK-Zellen[51] produziert [35-39, 119-123], für Advate® [34] und Recombinate® [31-33] jedoch in CHO-Zellen[52], was zu unterschiedlichen posttranslationalen Modifikationen führt. Dies könnte ein unterschiedliches immunogenes Potential der verschiedenen Präparate begründen [128].

Simoctocog alfa wird in einer humanen Zelllinie (HEK293F) produziert, wodurch das Glykosylierungsmuster und der Sulfatierungsgrad denen des nativen Faktors VIII sehr ähnlich sind. Eine abschließende Einschätzung für den Vergleich des Risikos bei der Behandlung mit Simoctocog alfa respektive Octocog alfa lässt sich jedoch erst vornehmen, wenn Daten mit Simoctocog alfa vorliegen, die auf einer genügend großen Patientenpopulation beruhen, welche für einen ausreichend langen Zeitraum dem zu bewertenden Arzneimittel ausgesetzt war.

[51] „Baby-Hamster-Kidney“-Zellen, Zelllinie aus den Nieren eintägiger Goldhamster
[52] „Chinese-Hamster-Ovary“-Zellen, Zellinie aus Ovarien des chinesichen Hamsters

4.3.2.3.6 Zusammenfassung des Vergleichs von Simoctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Vergleich von Simoctocog alfa und Octocog alfa basiert auf den Studienergebnissen zu Simoctocog alfa und auf von den Zulassungsbehörden zu Octocog alfa veröffentlichten Dokumenten.

Die Ergebnisse zeigen konsistent, dass sowohl Simoctocog alfa als auch Octocog alfa in der Behandlung in der Hämophilie A wirksam sind. Dies betrifft sowohl die Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen, als auch die Verhinderung von Blutungsereignissen (im täglichen Leben und im Rahmen von chirurgischen Interventionen).

Beide Wirkstoffe sind sicher, es konnten in den Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken identifiziert werden.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und die Rate an auftretenden Nebenwirkungen waren in den Studien GENA-01, GENA-03, GENA08, GENA-09 und GENA-04 (Intervention Simoctocog alfa) niedriger als das von den Zulassungsbehörden für die zweckmäßige Vergleichstherapie Octocog alfa berichtet ist. Bei der Therapie mit Simoctocog alfa sind zum bisherigen Zeitpunkt (135 beobachtete Patienten) keine Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit über 1 % aufgetreten. Bei den verschiedenen Octocog-alfa-Präparaten waren Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Fieber und Schüttelfrost „häufig“[53], d. h. sie sind mit einer Häufigkeit zwischen 1 % und 10 % aufgetreten.

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden für Octocog-alfa-Präparate bereits berichtet, in den Studien mit Simoctocog alfa wurden solche Ereignisse nicht beobachtet.

Für das größte Sicherheitsrisiko bei der Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten, der Bildung inhibitorischer Antikörper, liegen für Simoctocog alfa bisher nur Daten für PTPs vor. Bei PTPs sind bei der Behandlung mit Simoctocog alfa keine entsprechenden Fälle aufgetreten. Auch in den Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren diese Ereignisse selten. Für PUPs liegt die Inzidenz der Inhibitorbildung für Octocog alfa bei ca. 30 %, Daten für Simoctocog alfa liegen voraussichtlich 2018 vor.

[53] Ausgenommen ist hier die Bildung inhibitorischer Antikörper, deren Klassifizierung als „häufig“ oder „sehr häufig“ in den Fachinformationen auf die Ergebnisse von Studien mit PUPs zurückzuführen ist.

Tabelle 4-143: Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Simoctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Parameter	**Vergleich der Interventionen[a]**	
	Simoctocog alfa (Nuwiq®)	**Octocog alfa (Kogenate®[a]/Helixate® NexGen, Advate®, RecombinateAF®)**
BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	61,7–100 %	Vergleichbare Ergebnisse (63–86,1 %)
BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	0–8,1 %	Vergleichbare Ergebnisse (0,2–0,9 %)
BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten	81,3–96,8 %	Vergleichbare Ergebnisse (91–95 %)
Monatliche Blutungsraten unter Prophylaxe	0,11–0,34 BE/Monat	Vergleichbare Ergebnisse (0,5–0,9 BE/Monat)
Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde.	86,4–100%	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.
Wirkasmkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde.	0–4,5 %	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.
Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat pro BE (IU/kg)	36,6–95,9 IU/kg	Vergleichbare Ergebnisse (52– 90 IU/kg)
Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen, Bewertung als „ausgezeichnet“ oder „gut“	97,0 %[b]	Vergleichbare Ergebnisse (100 %)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	11,1–65,6 %	Vergleichbare Ergebnisse, etwas höhere Raten (30–93,5 %)
Spezielle Sicherheitsrisiken	Es konnten in PTP-Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für die Behandlung mit Simoctocog alfa identifiziert werden.	Es konnten in PTP-Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für die Behandlung mit Octocog alfa identifiziert werden.
Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden)	3,7 %[b] (5/135 Patienten) 8 Ereignisse bei 135 Patienten[b] (entsprechend 0,06 Ereignisse/Patient)	Kogenate®: 17,8 % (13/73 Patienten) 24 Ereignisse bei 73 Patienten (entsprechend 0,33 Ereignisse/Patient) Advate®: keine konkrete Angabe 93 Ereignisse bei 418 Patienten (entsprechend 0,22 Ereignissen/Patient[g]) Recombinate AF®: keine konkrete

		Angabe
„Häufige“ Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden)	Keine Nebenwirkung mit der Einstufung „sehr häufig“[f] oder „häufig“[f]	Bei Kogenate® traten „häufig“[f] auf[d]: • Reaktionen an der Injektionsstelle • Überempfindlichkeits-reaktionen der Haut Bei Advate® traten „häufig“[f] auf[d]: • Kopfschmerzen • Fieber Bei Recombinate AF® traten „häufig“[f] auf[d]: • Schüttelfrost
Überempfindlichkeitsreaktionen	In den Studien mit Simoctocog alfa (insgesamt 135 Patienten)[b] sind **keine** Überempfindlichkeitsrektionen der Haut oder systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (inklusive anaphylaktische Reaktionen)	Sowohl für Kogenate® als auch für Advate® und Recombinate AF® wurden schwere allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktischer Reaktionen) beobachtet[e]
Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs	Bei 135 Patienten in den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 sind keine inhibitorischen Antikörper aufgetreten.[b]	0–1 %[c]
Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs	Derzeit sind für die Bildung von inhibitorischen Antikörper bei der Behandlung mit Simoctocog alfa noch keine Daten vorhanden.	15–38,8 % (unter Ausschluss der ersten PUP-Studie: 31–38,8 %)

[a]Die angegebene Einschätzung basiert auf den von Zulassungsbehörden verfassten (z. B. EPAR) oder genehmigten (FI, Produktinformation) Dokumenten. Konkrete Daten zu Recombinate AF® sind aufgrund der Unvollständigkeit der Daten bei Wirksamkeitsendpunkten nicht berücksichtigt.

[b]Ergebnis aus den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 gemeinsam. Die geplante Interimsanalyse der laufenden Studie GENA-21 (nachdem 30 Patienten die Abschlussvisite absolviert haben, 6 Monate nach Beginn der prophylaktischen Behandlung) ist bereits ausgewertet. Bei den 30 beobachteten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Nebenwirkung oder Bildung von Inhibitoren berichtet [100].

[c]Daten aus den Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Kogenate® 0/71 Patienten (0 %), Advate® 1/108 Patienten (1 %), Recombinate AF® 0/71 Patienten (0 %)

[d]Quelle: Fachinformationen der Präparate [31-39, 119-123]

[e]Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind in den Fachinformationen zu Advate® und Recombinate AF® nicht enthalten, bei Kogenate® sind Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut als „häufig“, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Übelkeit, abnorme Blutdruckwerte, Benommenheit) als „selten“ klassifiziert.

[f]sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich ((≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000)
[g]Angaben inklusive Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs, nach Abzug von 16 Inhibitor-Fällen ergibt sich eine Rate von 0,18 Ereignissen/Patient

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.

Abschnitt 4.3.2 im vorliegenden Dossier enthält Daten aus den Zulassungsstudien des zu bewertenden Arzneimittels Simoctocog alfa. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels sind unter 4.3.2.3 dargestellt, inklusive einer Zusammenfassung unter 4.3.2.3.4. Daten aus indirekten Vergleichen oder nicht randomisierten vergleichenden Studien gibt es nicht. Um dennoch einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, werden die Daten, die von den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) zu Octocog alfa veröffentlicht sind, dargestellt und zu Simoctocog alfa in Beziehung gesetzt. Dieser Vergleich ist in 4.3.2.3.5 dargestellt und in 4.3.2.3.6 zusammengefasst.

Die genannten Zusammenfassungen in 4.3.2.3.4 und 4.3.2.3.6 enthalten Aussagen zu allen in den Abschnitten präsentierten Endpunkten mit numerischen Ergebnissen.

Insgesamt ergibt sich aus den Daten das folgende Bild: Simoctocog alfa ist ein wirksames Faktor-VIII-Präparat mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Ein Vergleich mit Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt, dass die Wirksamkeit vergleichbar ist. Es gibt Hinweise darauf, dass Nuwiq® (Simoctocog alfa) besser verträglich ist als die Octocog-alfa-Präparate.

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.

Evidenzstufen gemäß Verfahrensordnung des G-BA [30]:

„[1]Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studienqualität, der (6)Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen

vorliegt; Absatz 4 Satz 1 Halbs. 2 gilt entsprechend. [2]Die vorgelegten Studien werden hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität und ihrer Aussagekraft zur Relevanz des Zusatznutzens bewertet. [3]Im Dossier ist für alle eingereichten Unterlagen darzulegen, auf welcher Evidenzstufe diese erbracht werden. [4]Es gelten folgende Evidenzstufen:

- I a systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
- I b randomisierte klinische Studien
- II a systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe II b
- II b prospektiv vergleichende Kohortenstudien
- III retrospektiv vergleichende Studien
- IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
- V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees."

4.4.1.1 Studiendesign der eingeschlossenen Studien

4.4.1.1.1 GENA-01 und GENA-09 (Teil 1 der Studien)

Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 sind randomisierte kontrollierte Studien im Crossover-Design. Die Patienten erhielten sowohl Simoctocog alfa als auch Kogenate® in unterschiedlicher Sequenz, je nachdem, in welche der zwei Gruppen sie randomisiert wurden. Die Studien waren nicht verblindet, ein Einfluss auf die erhobenen Endpunkte (Pharmakokinetik-Parameter) ist jedoch nicht anzunehmen. Es handelt sich um RCT mit niedrigem Verzerrungspotential (s. 4.3.1.2.2).

Das Crossover-Design der Studien ermöglicht den Einschluss von ausreichend Patienten (22 Patienten anstatt sonst >40 pro Studie), obwohl die Durchführung einer Studien im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit erheblichen Rekrutierungsproblemen verbunden ist (s. Abschnitt 4.3.0).

Ein möglicher Kritikpunkt an Studien im Crossover-Design ist, dass es eventuell zu Carry-over-Effekten kommen kann. Carry-over-Effekte sind Übertragungseffekte, die dann auftreten, wenn die Ereignisse/Zustände, die in der ersten Phase der Studien erreicht werden, Auswirkungen auf die Ereignisse/Zustände in der zweiten Phase der Studien haben. Solche Effekte können z. B. auftreten, wenn es durch eine aktive Substanz zu einer Hoch- oder Runterregulierung von Rezeptoren kommt, wodurch das Ansprechen auf eine Therapie entsprechend verändert wird.

Im konkreten Fall der Substitution von fehlendem Faktor VIII bei der Therapie der Hämophilie A ist durch die Therapie keine solche Veränderung zu erwarten. Ein Carry-over-Effekt würde nur dann eintreten, wenn vor Einleitung der zweiten Phase noch eine zu hohe Konzentration des Wirkstoffes im Körper vorhanden ist. Mit einer Auswaschphase von mindestens 96 h wird dies verhindert. Die Auswaschphase von 96 entspricht den Vorgaben der EMA, wonach zwischen den Infusionen mindestens 4 Tage liegen sollten [7]. Die ISTH empfiehlt eine Auswaschphase von mindestens 5 Halbwertszeiten [130]. Laut BÄK-Leitlinien beträgt die biologische Halbwertszeit von Faktor VIII 8–12 Stunden [18], mit Ausnahme von Ausreißern ist eine Auswaschphase von 96 h für den Nachweis der Bioäquivalenz gut geeignet. Mit einer Messung von FVIII:C vor der Infusion zur PK-Analyse wird sichergestellt, dass Ausreißer, mit einem von der Norm abweichenden pharmakokinetischen Profil bei der Datenanalyse adäquat berücksichtigt werden können. Zusätzlich zu der Auswertung der gesamten Studienpopulation wurde in beiden Studien GENA-01 und GENA-09 auch eine Auswertung nach Sequenz der verabreichten Interventionen (1. Simoctocog alfa, 2. Kogenate® oder 1. Kogenate®, 2. Simoctocog alfa) vorgenommen. Bei diesen Auswertungen konnten keine abweichenden Ergebnisse oder sonstige Auffälligkeiten festgestellt werden, die Ergebnisse sind unabhängig von der Sequenz (s. [83, 87]).

Bei Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 handelt es sich um qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien der Evidenzstufe 1b, die Grundlage für einen Beleg der Äquivalenz der verglichenen Präparate sind.

4.4.1.1.2 GENA-01 (Teil2), GENA-03, GENA-08, GENA-09 (Teil2), GENA-04

Das Design der Simoctocog-alfa-Studien wurde in Übereinstimmung mit der "Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor VIII Products" [7] (EMA/CHMP) entworfen. Die klinische Beurteilung von Faktor-VIII-Produkten für die Behandlung von Hämophilie A startet typischerweise mit einer Untersuchung der inkrementellen Wiederfindungsrate (IVR) und der pharmakokinetischen Eigenschaften des prinzipiellen aktiven Agens. Es ist generell anerkannt, dass angemessene PK-Daten (inkrementelle Wiederfindungsrate [IVR], Halbwertszeit [$T_{1/2}$], Fläche unter der Konzentrationskurve [AUC] und Clearance [CL]) die wichtigsten (Surrogat)endpunkte für die Bewertung der Wirksamkeit eines neuen Faktor-VIII-Produktes sind [7, 130].

Die Studie GENA-01 grenzt sich von anderen Studien im Anwendungsgebiet dadurch ab, dass die Patienten keine reguläre Prophylaxe erhalten, so kann die Wirksamkeit der Behandlung klar von inaktiver Therapie abgegrenzt werden. Dieses Vorgehen resultierte aus Absprachen mit der FDA. In den anderen Studien (GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04) erhielten die Patienten über die Dauer der Studie auch eine prophylaktische Behandlung mit Simoctocog alfa.

Obwohl es sich bei den zum weiteren Wirksamkeitsvergleich (zusätzlich zum Beleg der Bioäquivalenz) herangezogenen Studien um Studien handelt, die von den zuständigen Behörden für die Zulassung gefordert werden, handelt es sich nicht um kontrollierte Studien. Es handelt sich also weder um randomisierte klinische Studien, noch um prospektiv oder

retrospektiv vergleichende Kohortenstudien. Die aus diesen Studien gewonnenen Daten entsprechen demnach der Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) und können einen Anhaltspunkt für den Zusatznutzen liefern.

4.4.1.1.3 Über die Studienergebnisse hinausgehende Überlegungen zum Zusatznutzen

Simoctocog alfa hat gegenüber den im Markt befindlichen Produkten einen Zusatznutzen, der maßgeblich auf der Herstellung in einer humanen Zelllinie beruht. Dieser Zusatznutzen basiert auf wissenschaftlichen Überlegungen der Evidenzstufe V, die ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen geben.

Mit Studien höherer Evidenzstufe lässt sich der Zusatznutzen nicht belegen, daher ist es nicht angemessen Daten höherer Evidenzstufe zu fordern (s. Abschnitt 4.3.0.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa (Nuwiq®) sind entsprechend AM-NutzenV die Zulassungsstudien, die mit dem Arzneimittel durchgeführt

worden sind, diese sind „für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich […] zugrunde zu legen“ (§ 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV [6]).

Im Rahmen des Studienprogrammes wurden insgesamt 135 behandlungsbedürftige Hämophilie A-Patienten untersucht. Alle untersuchten Patienten waren männlichen Geschlechts, in einem Alter zwischen 2 und 75 Jahren und litten an schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität ≤ 1 %). Damit wird die Zielpopulation von Simoctocog alfa gut abgebildet, eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die Patientencharakteristika generell gegeben. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den supportiven Studien GENA-09 und GENA-04 ist jedoch möglicherweise eingeschränkt, da es sich um monozentrische Studien handelt, die in Russland durchgeführt wurden und Patienten mit stärker vorgeschädigten Gelenken eingeschlossen haben.

Mit Ausnahme von GENA-01 waren die Patienten in allen Studien unter prophylaktischer Behandlung. Eine prophylaktische Dauertherapie wird in Deutschland in der Regel bei Patienten mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

4.4.2.1 Aussagen, die sich aus Ergebnissen klinischer Studien ableiten lassen

Es konnte gezeigt werden, dass:

- Simoctocog alfa ein mit Kogenate® vergleichbares pharmakokinetisches Profil aufweist bzw. die Substanzen bioäquivalent sind (s. Abschnitt 4.3.1),

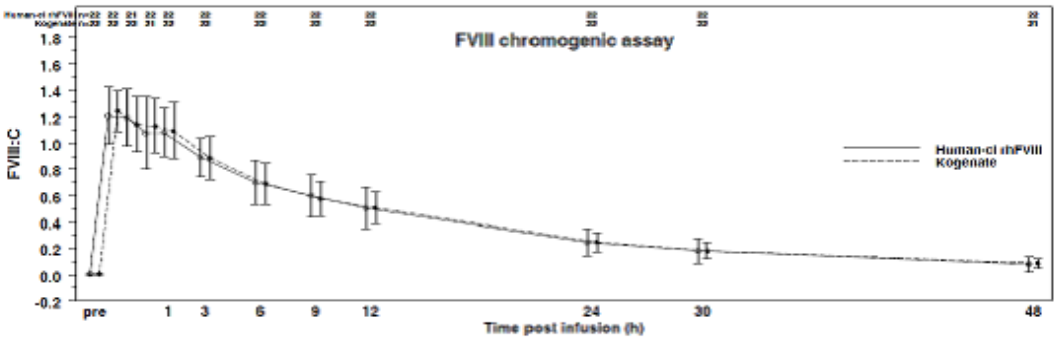


Abbildung 16: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01

- Simoctocog alfa sowohl in der Prophylaxe von Blutungsereignissen als auch in der Behandlung von Blutungsereignissen und bei der chirurgischen Prophylaxe eine sehr gute Wirksamkeit zeigt (s. Abschnitt 4.3.2.3),

- Simoctocog alfa sehr gut verträglich ist (s. Abschnitt 4.3.2.3),

- die Bildung inhibitorischer Antikörper so gering ist, dass dieses unerwünschte Ereignis im Rahmen des Studienprogramms mit vorbehandelten Patienten nicht beobachtet werden konnte (s. Abschnitt 4.3.2.3),

- die Ergebnisse der klinischen Studien in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) sind, wodurch die Aussage, dass die Präparate in Bezug auf die Wirksamkeit vergleichbar sind, gestützt wird (s. Abschnitt 4.3.2.3.5).

- Bei dem Vergleich der Daten zu Simoctocog alfa und Octocog alfa zeigt sich für das zu bewertende Arzneimittel eine niedrigere Rate an Nebenwirkungen. Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden für Simoctocog alfa bisher nicht beobachtet, für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden bereits Fälle berichtet.

Auf Ebene der Endpunkte, die den aufgeführten Aussagen zugrunde liegen, lässt sich der Nutzen/Zusatznutzen, wie in der folgenden Tabelle 4-144 dargestellt, ableiten.

Tabelle 4-144: Zusatznutzen auf Endpunktebene

Endpunkt-kategorie/ Endpunkt	**Operationali-sierung**	**Ergebnis/Effekt-schätzer/Spanne der beobachteten Mittelwerte**	**Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**	**Zusatznutzen**
Mortalität				
Mortalität	Todesfälle in den Studien	Es ist lediglich in einer Studie (GENA-08) ein Todesfall aufgetreten. Der Grund war ein epileptischer Anfall, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation konnte nicht festgestellt werden.	Ergebnis entspricht dem Ergebnis für Simoctocog alfa. Weder das zu bewertende Arzneimittel noch die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen.
Morbidität				
Pharmako-kinetik, CHR-Assay, Vergleich mit Kogenate®	Ratio AUCnorm	0,92 [0,85; 1,00][a]	Im direkten Vergleich mit Kogenate® zeigt sich ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil der Substanzen.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen.
	Ratio C_{max}norm	1,01 [0,97; 1,05] [a]		
	Ratio IVR	1,01 [0,97; 1,05] [a]		
	Ratio $T_{1/2}$	0,83 [0,76; 0,91] [a]		
	Ratio MRT	0,84 [0,79; 0,89] [a]		
	Ratio CL	1,09 [1,00; 1,18] [a]		
	Ratio Vss	0,93 [0,87; 1,00] [a]		
Pharmako-kinetik, CHR-Assay (Daten aus der pivotalen Studie GENA-01[b]; 22 Patienten;	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 22,6±7,79 Median (Spanne): 22,3 (8,37–38,1)	Kein zusätzlicher Vergleich nicht adjustierter Ergebnisse durchgeführt, da belastbare Daten aus RCT vorliegen.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 2,50±0,37 Median (Spanne):		

Alter 12–65)		2,46 (1,67–3,15)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 14,7±9,96 Median (Spanne): 12,5 (5,41–55,6)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 2,94±1,18 Median (Spanne): 2,66 (1,54–6,44)		
Pharmako-kinetik, CHR-Assay (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 13 Patienten; Alter 2–5)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 11,7±5,30 Median (Spanne): 10,5 (4,91–23,8)		
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,87±0,270 Median (Spanne): 1,82 (1,53–2,4)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 9,49±3,32 Median (Spanne): 8,16 (4,29–17,3)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 5,40±2,37 Median (Spanne): 5,11 (2,26–10,9)		
Pharmako-kinetik (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 12 Patienten; Alter 6–12)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 13,2±3,43 Median (Spanne): 12,8 (7,83–19,1)		
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,88±0,44 Median (Spanne): 1,94 (1,16–2,63)		
	$T_{1/2}$ (h)	MW (SD): 9,99±1,88 Median (Spanne): 9,90 (7,58–14,1)		
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 4,33±1,21 Median (Spanne): 4,22 (2,82–6,87)		

Wirksamkeit der Behandlung	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	61,7–100 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	0–8,1 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	
	BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1-2 Infusionen benötigten	81,3–96,8 %	Vergleichbare Ergebnisse[c]	
	Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat pro BE (IU/kg)	36,6–95,9 IU/kg	Vergleichbare Ergebnisse[c]	
Wirksamkeit der Prophylaxe	Monatliche Blutungsraten unter Prophylaxe	0,11–0,34 BE/Monat	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde.	86,4–100%	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.	
	Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde.	0–4,5 %	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.	
Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen	Bewertung der Prophylaxe als „ausgezeichnet“ oder „gut“	97,0 %[d]	Vergleichbare Ergebnisse[c]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	11,1–65,6 %	Vergleichbare Ergebnisse, etwas höhere Raten (30-93,5%)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Schwerwiegende Sicherheitsrisiken	Es konnten in PTP-Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für die Behandlung mit Simoctocog alfa identifiziert werden.	Es konnten in PTP-Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für die Behandlung mit Octocog alfa identifiziert werden.	
	Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, für die die Kausalität zur	3,7 %[d] (5/135 Patienten) 8 Ereignisse bei 135 Patienten[d]	Kogenate®: 17,8 % (13/73 Patienten)[f] 24 Ereignisse bei 73 Patienten[f] (entsprechend 0,33 Ereignisse/Patient)	

	Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde)	(entsprechend 0,06 Ereignisse/Patient)	Advate®: keine konkrete Angabe zur Anzahl an Patienten mit Ereignissen[f] 93 Ereignisse bei 418 Patienten[f] (entsprechend 0,22 Ereignissen/Patient[i]) Recombinate AF®: keine konkrete Angabe[f]	
	„Häufige“ Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, für die die Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde)	Keine Nebenwirkung mit der Einstufung „sehr häufig“[ch] oder „häufig“[ch]	Bei Kogenate® traten „häufig“[ch] auf[f]: • Reaktionen an der Injektionsstelle • Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut Bei Advate® traten „häufig“[ch] auf[f]: • Kopfschmerzen • Fieber Bei Recombinate AF® traten „häufig“[ch] auf[f]: • Schüttelfrost	
	Überempfindlichkeitsreaktionen	In den Studien mit Simoctocog alfa (insgesamt 135 Patienten)[d] sind **keine** Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut oder systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (inklusive anaphylaktische Reaktionen)	Sowohl für Kogenate® als auch für Advate® und Recombinate AF® wurden schwere allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktischer Reaktionen) beobachtet[g]	
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs	In den Studien mit Simoctocog alfa[d] (insgesamt 135 Patienten) sind keine inhibitorischen Antikörper aufgetreten	Zweckmäßige Vergleichstherapie: 0–1 %[e]	
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei	Zum derzeitigen Zeitpunkt sind keine Daten für Simoctocog	15–38,8 % (unter Ausschluss der	

	PUPs	alfa verfügbar.	ersten PUP-Studie: 31–38,8 %)	

[a]Ergebnis der Metaanalyse der Ergebnisse der Studien GENA-01 und GENA-09 und 90%-Konfidenzintervall
[b]Die Ergebnisse der Studien GENA-09 stimmen mit den Ergebnissen der Studie GENA-01 überein (Bioäquivalenz mit Kogenate®), die absoluten Werte der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch unterschiedlich. Bei GENA-09 handelt es sich um eine supportive Studie, die an einem einzigen Zentrum mit einem besonderen Patientenkollektiv (in der Vergangenheit unzureichend behandelte Patienten) durchgeführt wurde. Daher werden an dieser Stelle (Zusammenfassung) der Übersichtlichkeit halber nur die Werte aus der pivotalen Zulassungsstudie GENA-01 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse der Studie GENA-09 finden sich in Modul 4.3.1.
[c]Die angegebene Einschätzung basiert auf den von Zulassungsbehörden verfassten (z. B. EPAR) oder genehmigten (FI, Produktinformation) Dokumenten. Konkrete Daten zu Recombinate AF® sind aufgrund der Unvollständigkeit der Daten bei Wirksamkeitsendpunkten nicht berücksichtigt.
[d]Ergebnis aus den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 gemeinsam. Die geplante Interimsanalyse der laufenden Studie GENA-21 (nachdem 30 Patienten die Abschlussvisite absolviert haben, 6 Monate nach Beginn der prophylaktischen Behandlung) ist bereits ausgewertet. Bei den 30 beobachteten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Nebenwirkung oder die Bildung von Inhibitoren berichtet [100].
[e]Daten aus den Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Kogenate® 0/71 Patienten (0 %), Advate® 1/108 Patienten (1 %), Recombinate AF® 0/71 Patienten (0 %)
[f]Angaben aus den Fachinformationen der Präparate [31-39, 119-123]
[g]Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind in den Fachinformationen zu Advate® und Recombinate AF® nicht enthalten, bei Kogenate® sind Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut als „häufig“, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Übelkeit, abnorme Blutdruckwerte, Benommenheit) als „selten“ klassifiziert.
[h]sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich ((≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000)
[i]Angaben inklusive Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs, nach Abzug von 16 Inhibitor-Fällen ergibt sich eine Rate von 0,18 Ereignissen/Patient
MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation (Standardabweichung)

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse, dass es sich bei Simoctocog alfa um ein neues Faktor-VIII-Produkt handelt, das im Vergleich mit etablierten Faktor-VIII-Präparaten in der Wirksamkeit und Sicherheit und Verträglichkeit mindestens gleichwertig ist.

Die Verträglichkeit von Nuwiq® (Simoctocog alfa) scheint entsprechend der Ergebnisse der Zulassungsstudien besser zu sein als die der Octocog-alfa-Präparate und in den Studien mit Simoctocog alfa sind keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet worden (für Octocog-alfa-Präparate sind solche Ereignisse bekannt). Auch Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen ein niedriges Risiko von Immunogenität für Nuwiq® an [1].

Die vorgeschriebene Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simoctocog alfa umfassend darzustellen. In Bezug auf die Pathogensicherheit z. B. sind die im Herstellungsprozess implementierten Sicherheitsschritte zu berücksichtigen (s. Abschnitt 4.4.2.2).

Derzeit läuft eine Studie (GENA-05) mit PUPs, die voraussichtlich 2018 abgeschlossen sein wird. Dann wird sich das immunogene Potential von Simoctocog alfa in Bezug auf die Bildung inhibitorischer Antikörper besser einschätzen lassen.

4.4.2.2 Hohe Pathogensicherheit, die sich aus dem Herstellungsprozess ableitet

Eine hohe Pathogensicherheit des Präparates wird durch mehrere voneinander unabhängige Verfahren gewährleistet:

a) Auswahl der Ausgangsmaterialien [2]

- Keine Verwendung von Spenderblut, sondern Produktion in Zellkultur
- Anzucht der Zellen in serumfreiem Medium
- Keine tierischen oder humanen Materialien im Produktionsverfahren

b) Testungen der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Bulks auf Pathogen-Kontaminationen [2]

- Umfangreiche Testung der Zellbanken, Produktionszellen und des Bulks[54] [3]

c) Pathogeninaktivierungs- und -entfernungsschritte im Herstellungsprozess [2]

- Virusinaktivierung durch Solvent-Detergent-Verfahren
- Virus-/Prionenentfernung durch Nanofiltration mit 20nm-Filter

Aufgrund der Virusübertragungen (Hepatitiden und HIV) in den 1980er- und Anfang der 1990er-Jahre lehnen noch heute viele Patienten die Verwendung plasmatischer Präparate ab. Durch die Verwendung eines rekombinanten Präparates mit zusätzlichen unabhängigen Prozessschritten zur Gewährleistung einer optimalen Pathogensicherheit wird den Patienten ein sicheres Gefühl für die dauerhafte Behandlung ihrer Erkrankung gegeben. Dadurch wird nicht nur eine Erhöhung der Sicherheit, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht.

4.4.2.3 Weitergehende wissenschaftliche Diskussion zum niedrigen immunogenen Potential von Simoctocog alfa

Abgesehen von Ergebnissen aus klinischen Studien konnte bereits in vitro gezeigt werden, dass die Bindungsaffinität zu vWF von Simoctocog alfa größer ist als die anderer rekombinanter Faktor-VIII-Präparate [4]. Für diese hohe Bindungsaffinität ist wahrscheinlich u. a. die vollständige Sulfatierung der Tyrosinseitenkette Y1680 verantwortlich [5]. Als

[54] Tests auf Abwesenheit von Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen und Viren.
Beispiele für durchgeführte Tests:
- Test auf Sterilität
- PCR auf z. B. HIV-1&2, HTLV-1&2, EBV, CMV, HHV, HPV, HPyV, HBV, HCV, Parvovirus B19
- In-vitro-Tests in Zellkultur und In-vivo-Tests in Mäusen (säugende und erwachsene Mäuse) und embryonierten Hühnereiern
- In-vitro-Tests auf bovine und porcine Viren (z. B. BVDV, BAV, BRSV, Tollwut, PPV, HEV)

Konsequenz bindet Simoctocog alfa direkt an vWF anstatt frei im Blut zu zirkulieren, wodurch die Möglichkeit eines Angriffs durch das Immunsystem verringert wird.

Durch die Produktion in einer humanen Zelllinie hat das Produkt ausschließlich humane Glykosylierungen [5]. Dadurch fehlen nicht-humane Epitope wie

- Neu5Gc (die Sialinsäure N-Glykolylneuraminsäure [„sialic acid N-glycolylneuraminic acid, (Neu5Gc)“]) und
- terminales α-Gal (Galα1-3Galβ1-4GlcNAc-R),

die potentiell das immunogene Potential einer Substanz erhöhen können.[55]

Die Vermeidung der Bildung inhibitorischer Antikörper ist ein wichtiges Ziel bei der Einführung neuer Faktor-VIII-Präparate. Die Bildung inhibitorischer Antikörper ist ein unerwünschtes Ereignis und führt im schlimmsten Fall zum kompletten Wirkverlust der Präparate, was mit schwerwiegenden Symptomen (Morbidität) einhergehen und im Extremfall bis zum Tod führen kann (Mortalität).

4.4.2.4 Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen

Mit dem vorliegenden Studienprogramm lässt sich die Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und Kogenate® belegen (Ergebnisse aus zwei RCT).

In einarmigen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Simoctocog alfa erfolgreich verläuft und es sich um einen sicheres Arzneimittel handelt.

Die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit von Simoctocog alfa stimmen sehr gut mit vergleichbaren Ergebnissen aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie überein, es gibt Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit von Simoctocog alfa.

Tabelle 4-145: Studienprogramm des pU –Nachweis des Zusatznutzens

Studie	Vergleich	Aussage	Abschnitt
GENA-01, GENA-09 (Teil 1 der Studien)	PK: Simoctocog alfa versus Kogenate®, RCT, Cross-over Design	Beleg für vergleichbare Wirksamkeit von Simoctocog alfa und Kogenate®	4.3.1 (Ergebnisse aus RCT)
GENA-01 (Teil 2), GENA-03, GENA-08, GENA-09 (Teil 2), GENA-04	Kein direkter Vergleich.	Simoctocog alfa ist wirksam in der Prophylaxe, in der Behandlung von BEs und als Prophylaxe im	4.3.2.3.3 (Ergebnisse aus weiteren Unterlagen)

[55] Dadurch, dass die posttranslationalen Modifikationen (PTM) durch eine humane Zelllinie vorgenommen werden, werden für humane Proteine atypische Glykosylierungen wie die Sialinsäure N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) oder terminales Galα1-3Galβ1-4GlcNAc-R (α-Gal) vermieden.

Studie	Vergleich	Aussage	Abschnitt
		Rahmen von chirurgischen Interventionen. Simoctocog alfa ist ein gut verträglicher Wirkstoff.	
Zusammenfassung der Ergebnisse aus 4.3.1 und 4.3.2 (Daten aus GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04) Informationen von Zulassungsbehörden zu Octocog alfa	Kein direkter Vergleich. Vergleichende Gegenüberstellung der Studienergebnisse.	Simoctocog alfa ist in seiner Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens äquivalent.	4.3.2.3.5 (Ergebnisse aus weiteren Unterlagen)
Zusammenfassung der Ergebnisse aus 4.3.1 und 4.3.2 (Daten aus GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04) Informationen von Zulassungsbehörden zu Octocog alfa	Kein direkter Vergleich. Vergleichende Gegenüberstellung der Studienergebnisse.	Simoctocog alfa hat geringere Nebenwirkungsraten als Octocog alfa und es sind keine anaphylaktischen Reaktionen aufgetreten.	4.3.2.3.5 (Ergebnisse aus weiteren Unterlagen)
Abgeleiteter Nutzen/Zusatznutzen • Die Studiendaten belegen, dass Simoctocog alfa in der Wirksamkeit mit anderen Faktor-VIII-Präparaten mindestens vergleichbar ist. • Die Studiendaten weisen auf eine bessere Verträglichkeit von Simoctocog alfa hin. • Aufgrund des Herstellungsverfahrens und der besonderen Struktur von Simoctocog alfa besteht ein Vorteil in Bezug auf die Bildung inhibitorischer Antiköper und die Pathogensicherheit. • Dies bedeutet: Es besteht ein Zusatznutzen im Bereich Sicherheit, Wirksamkeit, Lebensqualität und langfristig auch Mortalität. • Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar.			

Die Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und Octocog alfa wurde belegt. Darauf aufbauend wurde die vergleichbare klinische Wirksamkeit ergänzend dargestellt. Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa ergibt sich aus dem innovativen Herstellungsprozess, der als Kernelement die Produktion in einer humanen Zelllinie und effektive Schritte zur Pathogeninaktivierung und -abreicherung beinhaltet [2]. Die Produktion in der humanen Zelllinie führt dazu, dass das fertige Produkt vollständig sulfatiert und frei von atypischen Glykosylierungen ist, die das immunogene Potential erhöhen können [5].

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa liegt in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (Bildung von Inhibitoren) und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen begründet. Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen noch keine Studienergebnisse

zur Bildung inhibitorischer Antikörper vor, das Sicherheitsprofil wurde in einarmigen nicht kontrollierten Studien untersucht. Damit lässt die wissenschaftliche Datenlage zum derzeitigen Zeitpunkt keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu, das Ausmaß ist entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV [6] jedoch beträchtlich[56].

Einen Beleg, der nach Kriterien wissenschaftlicher Evidenz der höchsten Stufe erfolgt, kann es für die Vorteile von Simoctocog alfa nicht geben. Entsprechend § 5 Absatz 7 Nr. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [6] ist ein Zusatznutzen, der zwar vorliegt, dessen Ausmaß auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Datengrundlage jedoch nicht bewertet werden kann, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich zusammenfassend für Simoctocog alfa einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich)**.

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 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten	nicht quantifizierbar (beträchtlich)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

[56] § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV: "ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen" [6]

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Die Aussagen zur vergleichbaren Wirksamkeit von Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate® und Recombinate AF®) stützen sich nicht nur auf RCT, sondern auch auf weitere Untersuchungen (s. 4.3.2.3). Die Anführung weiterer Untersuchungen zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Simoctocog alfa ist Besonderheiten im Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers (Hämophilie A) geschuldet.

Die Seltenheit der Erkrankung und die Seltenheit der patientenrelevanten Ereignisse führen dazu, dass die Forderung nach Studien höchster Evidenzstufe nicht möglich und nicht angemessen ist. Diese Situation wurde unter Abschnitt 4.3.0 im Detail ausgeführt.

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.

Die patientenrelevanten Vorteile von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden erst über Jahrzehnte der praktischen Anwendung zum Tragen kommen. Die Vorteile sind die Pathogensicherheit des Produktes und ein niedrigeres immunogenes Potential als für die zweckmäßige Vergleichstherapie angenommen wird.

Für die Pathogensicherheit sind aus klinischen Studien keine Ergebnisse zu erwarten (s. 4.3.0.3.2.2). In der Betrachtung eines definierten Zeitpunktes ist das Risiko (ausgedrückt durch Ereignisraten) zwischen verschiedenen Präparaten erwartungsgemäß sehr gering. Bei dem Aspekt der Pathogensicherheit geht es um die Vermeidung jeglichen Auftretens von Ereignissen und darum, dass ein temporäres Auftreten einer Art „Übertragungsepidemie“ verhindert werden kann. Das Ausmaß des Risikos, das mit einem bestimmten Produkt verbunden ist bzw. das Potential der Prävention, ist im Herstellungsprozess implementiert. Es wird nicht damit gerechnet, dass dieses Potential, das einen Teil des Zusatznutzens von Simoctocog alfa ausmacht, in absehbarer Zukunft quantifizierbar sein wird.

Mit GENA-05 läuft bereits eine Studie mit PUPs, für die weder eine Interimsanalyse noch eine abschließende Auswertung vorliegt. Insgesamt sieht das Studienprotokoll den Einschluss

von 100 PUPs vor [131], die Studie wird voraussichtlich 2018 beendet sein[57]. Mit dem Abschluss der Studie GENA-05 wird sich das immunogene Potential von Simoctocog alfa abschätzen lassen, was zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht möglich ist. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien sind in den kommenden Jahren jedoch nicht zu erwarten.

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 2005[58], Molenberghs 2010[59]). 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 2006[60]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[61]) 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:

[57] Gemäß Studienprotokoll sind zwei Interimsanalysen geplant: eine, wenn 30 Patienten die Behandlung gestartet haben, und eine, wenn 50 Patienten mindestens 50 EDs erfahren haben [131].
[58] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[59] *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.*
[60] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[61] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– 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.

Surrogatendpunkte im vorliegenden Dossier sind:

- Pharmakokinetik-Parameter
- Inhibitorische Antikörper

Surrogatendpunkte können gemäß IQWiG „als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ [28]. In der Regel wird für den Nachweis der Validität eine hohe Korrelation zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt verlangt, ein Standardverfahren oder eine allgemein beste Schätzmethode oder ein allgemein akzeptiertes Kriterium, dessen Erfüllung den Nachweis der Validität bedeuten würde, gibt es jedoch nicht [28].

Auch das DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) hat sich mit dem Thema der Surrogate und ihrer Rolle in der Bewertung von Arzneimittel auseinandergesetzt und hält fest, dass es „derzeit keinen Goldstandard für die Validierung von Surrogatendpunkten“ gibt [132].

Folgende Kriterien sollten aber gelten (nach [132]):

a) Die Beziehung zwischen Surrogatendpunkt und dem klinisch relevanten Nutzen muss biologisch plausibel sein.

b) Die Beziehung zwischen Surrogatendpunkt und klinischem Endpunkt muss konsistent sein.

c) Es muss ein Wirkungsnachweis aus RCT vorliegen. Die Erhebung des Surrogat-endpunktes soll einfach reliabel und reproduzierbar, sowie für den klinischen Alltag nützlich sein.

Die Surrogatendpunkte, die für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa eine Rolle spielen, sind Surrogatendpunkte, wo die Zusammenhänge „Plasmaspiegel des Gerinnungsfaktors"-„Aktivität des Gerinnungsfaktors im Plasma" bzw. „Bildung inhibitorischer Antikörper"-„Wirkverlust der Substanz" biologisch plausibel sind.

Mit der konsistenten Beziehung unter Punkt b) ist gemeint, dass „durch eine Veränderung des Surrogatendpunktes eine qualitativ und quantitativ gleichgerichtete Veränderung des klinisch relevanten Endpunkts erreicht wird" [132]. Dieser Aspekt spielt für die hier betrachteten Endpunkte eher eine untergeordnete Rolle, da nicht aus einer bestimmten Änderung der Ergebnisse für den Surrogatendpunkt eine quantitative Änderung der klinischen Endpunkte abgeleitet wird. Es geht in diesem Fall vielmehr darum, die wissenschaftlich Grundlage für festgelegte Dosierungen und Schwellenwerte darzulegen.

Die Erhebung der hier betrachteten Surrogate erfolgt über validierte Testverfahren und sie sind im klinischen Alltag die relevanten Eckpfeiler für Therapieentscheidungen.

4.5.4.1 Pharmakokinetik

Der Zusammenhang zwischen den erreichten Plasmaspiegeln und der Wirksamkeit ist wissenschaftlicher Konsens. Sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die Dosierung der Präparate (sowohl bei Prophylaxe als auch bei Bedarfsbehandlung) richten sich nach diesem Kriterium (dies betrifft Zulassungen, Leitlinien und Fachinformationen) [7, 12, 18, 19].

Eine formale Validierung von Surrogatendpunkten ist auch vom G-BA nicht zwingend immer gefordert, wie sich bei den Nutzenbewertungen von Telaprevir und Boceprevir gezeigt hat. Auch ohne formale Validierung ist bei der Behandlung der Hepatitis C das dauerhafte virologische Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [20, 21]. Diese Einstufung ist sinnvoll, auch wenn der Zusammenhang nur aus Beobachtungsstudien ableitbar ist. Es ist selbstverständlich, dass die Eradikation des Virus, der die Krankheit hervorruft, einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Die Eradikation des Virus ist auch das primäre Ziel der Therapie.

Bei der Substitutionstherapie mit fehlendem/mangelndem körpereigenem Gerinnungsfaktor ist von einer ähnlichen „selbstverständlichen" Relevanz von pharmakokinetischen Parametern auszugehen. Im Gegensatz zu einer Eradikation eines Krankheitserregers wird hier ein fehlendes körpereigenes Protein ersetzt. Durch den Mangel des Proteins wird das Krankheitsbild der Hämophilie A ausgelöst. Mit den Pharmakokinetik-Endpunkten wird das aktive Protein am Wirkort in wirksamen Konzentrationen nachgewiesen.

Vor dem Hintergrund, dass der Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Wirksamkeit wissenschaftlich anerkannt ist und in Studien gezeigt wird, dass mit den resultierenden Dosierungen wirksame Plasmaspiegel erreicht werden, ist die Durchführung einer formalen Validierungsstudie ethisch fragwürdig. Dies würde bedeuten, die Patienten Dosierungen auszusetzten, die weniger wirksam sind, mit dem Ziel, eine höhere Rate an Blutungen zu

beobachten, was im schlimmsten Fall (z. B. im Fall von zerebralen Blutungen) zum Tod führen kann.

Die besondere Situation wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA besprochen. Die Geschäftsstelle führte dazu aus, dass nicht unbedingt eine formale Validierung notwendig ist, sondern dass die „Korrelation zwischen den pharmakokinetischen Parametern und den zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkten sowie den angegebenen Schwellenwerten zugrunde liegende Evidenz im Dossier entsprechend darzustellen ist.“ [8]

Entsprechend dieser Vorgaben des G-BA wird im Folgenden die Korrelation von Pharmakokinetik und Frequenz von Blutungsereignissen bzw. die Wirksamkeit der Behandlung, die auf den angegebenen Dosisempfehlungen basiert, dargestellt. Dazu werden Aussagen relevanter Leitlinien aufgeführt und anschließend unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz diskutiert.

Tabelle 4-147: Validität der Pharmakokinetik als Surrogat für die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten

Verschiedene Aussagen, die im vorliegenden Kapitel 4.5.4.1 mit Quellen belegt werden	**Beobachtung/zugrunde liegende Evidenz**
Korrelation der Plasmaspiegel mit klinischen Endpunkten	Ein Plasmaspiegel von unter 1% FVIII:C korreliert mit einer erhöhten Blutungsrate
Von BÄK-Leitlinien und EMA vorgeschriebene Prophylaxe-Dosierungen: 20–40 I. E. pro kg KG in Intervallen von 2–3 Tagen[62]	Anwendung der angegebenen Empfehlung führt zu einer effizienten Verhinderung von Blutungsereignissen. Die Wahl der Schwellenwerte ist klinisch fundiert.
Bedarfsbehandlung: Je nach Art und Schwere der Blutung werden verschiedene Faktor-VIII-Zielspiegel empfohlen	Behandlung auftretender Blutungsereignisse entsprechend der empfohlenen Dosierungen führt in klinischen Studien in der Regel bei über 90 % zu einer „ausgezeichnet“ bis „gut“ wirksamen Blutstillung. Patienten, bei denen die Behandlung nicht anspricht, sind Einzelfälle.

Für die Darstellung der vorgeschriebenen Dosierungen, die sich nach pharmakokinetischen Parametern richten und deren zugrundeliegende Evidenz diskutiert werden soll, werden für die nach § 18 TFG erstellten Richtlinien der Bundesärztekammer [18] sowie die für die Zulassung relevanten Leitlinien der EMA [7, 19] herangezogen.

[62] Entspricht der Angabe in der CORE-SPC der EMA. Die Dosierungsempfehlung der BÄK-Leitlinien (20–30 I.E. mindestens 3x pro Woche) wird von diesem Intervall vollständig abgedeckt.

4.5.4.1.1 „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“

Die Bundesärztekammer ist nach § 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) [133] dazu verpflichtet den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Anwendung von Blutprodukten und Plasmaproteinen zu bewerten und in entsprechenden Richtlinien zu veröffentlichen:

„§ 18 Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Anwendung von Blutprodukten

(1) Die Bundesärztekammer stellt im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde und nach Anhörung von Sachverständigen unter Berücksichtigung der Richtlinien und Empfehlungen der Europäischen Union, des Europarates und der Weltgesundheits-organisation zu Blut und Blutbestandteilen in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik insbesondere für

1. die Anwendung von Blutprodukten, einschließlich der Dokumentation der Indikation zur Anwendung von Blutprodukten und Plasmaproteinen im Sinne von § 14 Abs. 1, die Testung auf Infektionsmarker der zu behandelnden Personen anlässlich der Anwendung von Blutprodukten und die Anforderungen an die Rückstellproben,

2. die Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung und ihre Überwachung durch die Ärzteschaft,

3. die Qualifikation und die Aufgaben der im engen Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten tätigen Personen,

4. den Umgang mit nicht angewendeten Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung

fest. Bei der Anhörung ist die angemessene Beteiligung von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise, insbesondere der Träger der Spendeeinrichtungen, der Spitzenverbände der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie der zuständigen Behörden von Bund und Ländern sicherzustellen. Die Richtlinien werden von der zuständigen Bundesoberbehörde im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

(2) Es wird vermutet, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu den Anforderungen nach diesem Abschnitt eingehalten worden ist, wenn und soweit die Richtlinien der Bundesärztekammer nach Absatz 1 beachtet worden sind.“

Dies ist die gesetzliche Grundlage für die Querschnittsleitlinien der BÄK, Dosierungen und Therapieschemata, die unter Einhaltung dieser Richtlinien erfolgen, entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft.

In den BÄK-Querschnittsleitlinien sind folgende wissenschaftliche Erkenntnisse zusammengetragen [18]:

- „Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wird in Einheiten (IE) angegeben. Eine Einheit eines Gerinnungsfaktors entspricht der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität, die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist.

  Die Gabe von 1 E/kg KG führt zum Anstieg des jeweiligen Faktors im Plasma um 1–2%“

- „Die Dosisempfehlungen geben die Spannbreite der üblichen Initialdosis an. Die weitere Dosierung wird durch die jeweilige klinische Situation bestimmt. Sie kann mit Hilfe der Halbwertszeit abgeschätzt und durch Faktorenbestimmung überprüft werden. Zahlreiche Blutungen (z.B. Gelenkblutungen, Epistaxis) können mit 1–2 Injektionen erfolgreich behandelt werden, sofern die Injektionen früh und in ausreichender Dosierung erfolgen.“

- „Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen“.

  „Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation und Alter.“

  „Mittlere Dosis: 20–30 E/kg KG mindestens dreimal/Woche.“

- Bedarfsbehandlung erfolgt je nach klinischer Situation (je nach Alter und Ort und Schwere der Blutung liegen die mittleren Initialdosen zwischen 15 und 100 E/kg KG)

In der prophylaktischen Therapie ist ein gewichtsbasiertes Therapieregime von 20-40 IU/kg 3-4x pro Woche etabliert [134]. Dies entspricht auch den Angaben der EMA, siehe folgender Abschnitt 4.5.4.1.2.

4.5.4.1.2 “Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products”

Die EMA hat für Faktor-VIII-Präparate eine Leitlinie für die Erstellung der Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SPC oder SmPC) veröffentlicht [19], die die Informationen, die für die verschiedenen Präparate angegeben werden, harmonisieren sollen.

Entsprechend dieser Leitlinie gilt:

- Die Wirkstärke (in IE) ist mit dem chromogenen Assay nach Europäischem Arzneibuch zu bestimmen. Eine IE der Faktor-VIII-Aktivität ist äquivalent zu der entsprechenden Menge an Faktor VIII in einem Milliliter Normalplasma.

- Für eine Langzeitprophylaxe zur Vermeidung von Blutungsereignissen in Patienten mit schwerer Hämophilie A sind die üblichen Dosierungen 20-40 IU Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können höhere Dosierungen notwendig sein.

- Bedarfsbehandlung erfolgt je nach klinischer Situation (je nach Alter, Ort und Schwere der Blutung liegt der erforderliche Plasmaspiegel, der angestrebt wird zwischen 20 und 100 %).

4.5.4.1.3 "Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products"

Für die Durchführung klinischer Studien für die Nachweise von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die für die Zulassung neuer Faktor-VIII-Präparate notwendig sind, hat die EMA detailliert ein Studienprogramm vorgeschrieben und eine entsprechende Leitlinie veröffentlicht [7].

Entsprechend dieser Leitlinie gilt:

- Die erste Studie untersucht typischerweise die Pharmakokinetik des aktiven Faktors. Angemessene Pharmakokinetik-Parameter (IVR, Halbwertszeit, AUC und Clearance) sind die wichtigsten Surrogatendpunkte für die Wirksamkeit eines neuen Faktor-VIII-Produkts.

4.5.4.1.4 Wesentliche Aussagen der Leitlinien

Die Definition internationaler Einheiten richtet sich nach den natürlichen Spiegeln FVIII:C. Dies ist medizinisch plausibel, da es sich bei der Therapie mit Faktor-VIII-Präparate um die Substitution des fehlenden oder mangelnden Blutgerinnungsfaktor VIII der Hämophilie-A-Patienten handelt

Die Dosierung von Faktor-VIII-Präparaten in der Prophylaxe muss in der Praxis individuell erfolgen um dem individuellen Blutungsrisiko des jeweiligen Patienten adäquat entgegen zu wirken. Trotz dieser individuellen Anpassungen liegen den Einschätzungen des Bedarfs für die initiale Dosierung der Faktor-VIII-Präparate und für die individuelle Anpassung pharmakokinetische Parameter zugrunde (z. B. die Halbwertszeit, die bei dem Patienten beobachtet wird).

Die Dosierung der Bedarfsbehandlung richtet sich nach angestrebten Plasmaspiegeln, also ebenfalls nach pharmakokinetischen Parametern.

4.5.4.1.5 Den Aussagen der Leitlinien zugrunde liegende Evidenz

Den Angaben der EMA und der BÄK liegt eine über mehrere Jahrzehnte gesammelte Erfahrung mit Faktor-VIII-Präparaten zugrunde. Die Festlegungen wurden durch internationale Experten im Konsens getroffen. Aus der jahrzehntelangen Erfahrung in der medizinischen Wissenschaft resultiert eine Dosierungsempfehlung, die international ähnlich ist. So gibt es eine gute Übereinstimmung der Dosierungsempfehlung der BÄK, die für Deutschland bindend ist, der EMA, deren Empfehlungen für die Europäische Union gelten

und der FDA, die in den Gebrauchsinformationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [108, 111] ähnliche Dosierungen festgelegt hat.[63]

Mit der Prophylaxe soll dauerhaft eine Faktor-VIII-Aktivität im Plasma von über 1% (oder auch über 1 IU/dl) erreicht werden. Erfahrungsgemäß ändert sich damit das klinische Bild von einer schweren zu einer moderaten Ausprägung [18, 22]. Diese Änderung macht sich durch eine deutlich gesenkte Blutungsneigung bemerkbar, d. h. der FVIII:C-Spiegel korreliert direkt mit dem klinischen Bild.

Tabelle 4-148: Schweregrade der Hämophilie A (nach [18])

Schweregrad	**Definition**
Milde Hämophilie	Die milde Hämophilie hat eine Faktor-VIII-Restaktivität von >5 bis ≤15 %, die Subhämophilie A von 15-50 %. Die Blutungsneigung wird hierbei oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifestiert.
Moderate Hämophilie	Die mittelschwere[64] Hämophilie A ist durch eine Restaktivität von >1 bis ≤5 % definiert. Die Blutungsbereitschaft ist weniger ausgeprägt als bei schwerer Hämophilie, bei Restaktivität von >2 % treten Gelenkblutungen nur selten auf.
Schwere Hämophilie	Die schwere Hämophilie A mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤ 1 % zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung eines Gelenkes (Hämophile Arthropathie).

Die Definitionen der Schweregrade, die in Tabelle 4-148 entsprechend der Festlegungen durch die BÄK dargestellt sind, entsprechen dem internationalen Konsens der Klassifikation der Hämophilie A. Entsprechend der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien für die Zulassung neuer Faktor-VIII-Präparate sind in die Studien Patienten mit schwerer Hämophilie A, d. h. Patienten mit einer FVIII:C-Restaktivität von <1% einzuschließen [7]. Ganz aktuell (Juli 2014) haben führende internationale Experten [Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)] ein Konsensuspapier zu Definitionen in der Hämophilie A veröffentlicht [12], in dem auch die Definition der Schweregrade aufgenommen ist. Die dort vorgenommenen Definitionen sind gegenüber vorheriger Festlegung unverändert geblieben und in guter Übereinstimmung mit den Definitionen der BÄK. Die Festlegung ist deswegen unverändert geblieben, weil die Erfahrung gezeigt hat, dass die nach den vorhandenen FVIII:C-Plasmaspiegeln vorgenommene Einteilung gut mit dem klinischen Bild korreliert [12]. Der einzige Unterschied zwischen der in Tabelle 4-148 angegebenen Einteilung und der

[63] 25 IU jeden zweiten Tag
[64] „Mittelschwer“ und „moderat“ sind in diesem Zusammenhang synonym zu verwenden.

Einteilung des neuen Konsensuspapiers ist die genaue Einteilung der milden Hämophilie (von Blanchette et al. für den Bereich zwischen 5 und 40 % Restaktivität angegeben), die in der Zukunft für eine gute Festlegung genauer betrachtet werden muss [12].

4.5.4.1.5.1 Zusammenhang zwischen Faktor-VIII-Plasmaspiegel und Blutungsereignissen und Wirksamkeit der Prophylaxe

Zusätzlich zur jahrzehntelangen medizinischen Erfahrung liegen der dargestellten Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und klinischem Erscheinungsbild auch Ergebnisse wissenschaftlicher Studien zugrunde, als Beispiele werden Studien herangezogen, die entweder die Faktor-VIII-Restaktivität mit den Blutungsereignissen oder klinische Endpunkte mit dem durch die Leitlinien festgelegten Prophylaxe-Schema korrelieren.

Tabelle 4-149: Studien zur Korrelation der Pharmakokinetik mit klinischen Endpunkten und Aussagen zu Dosierungen/Schwellenwerten in den Leitlinien (Prophylaxe)

Publikation	**Aussage**
Collins et al. 2009	Je länger ein Patient FVIII:C-Plasmaspiegel von unter 1 % hat, desto größer ist sein Risiko für auftretende Blutungsereignisse. ->Korrelation der Pharmakokinetik-Parameter mit der Wirksamkeit.
Valentino et al. 2012	Das Prophylaxe-Regime, das durch EMA und BÄK festgelegt ist, verhindert effektiv die Frequenz an Blutungsereignissen. ->Festgelegte Schwellenwerte für die Prophylaxe korrelieren mit signifikanten Ergebnissen für den patientenrelevanten Endpunkt „Rate an Blutungsereignissen“
Manco-Johnson et al. 2007	Das Prophylaxe-Regime, das durch EMA und BÄK festgelegt ist, hat nicht nur einen Effekt auf die Frequenz an Blutungsereignissen, sondern ist auch geeignet, um Gelenkschäden zu verhindern. ->Festgelegte Schwellenwerte für die Prophylaxe korrelieren mit signifikanten Ergebnissen (Vorteil der Prophylaxe) für die patientenrelevanten Endpunkte „Gelenkschäden“ und „Rate an Blutungsereignissen“
Gringeri et al. 2011 ESPRIT-Studie	Das Prophylaxe-Regime, das durch EMA und BÄK festgelegt ist, hat nicht nur einen Effekt auf die Frequenz an Blutungsereignissen, sondern ist auch geeignet, um Gelenkschäden zu verhindern. ->Festgelegte Schwellenwerte für die Prophylaxe korrelieren mit signifikanten Ergebnissen (Vorteil der Prophylaxe) für die patientenrelevanten Endpunkte „Rate an Blutungsereignissen“ und „Gelenkschäden“

- Collins et al. beschreiben die Ergebnisse einer Studie mit Advate® [22]. In dieser Studie wurden 44 Patienten zwischen 1 und 6 Jahren untersucht und 99 Patienten

zwischen 10 und 65 Jahren. Alle Patienten hatten schwere Hämophilie mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤ 1 %. Basierend auf den erhobenen Pharmakokinetik-Daten wurden die Zeiten mit FVIII:C-Konzentrationen unter 1, 2 und 5 IU/dl berechnet.

Ergebnis der Studie: Eine Assoziation zwischen der Zeit, die ein Patient Plasmaspiegel unterhalb von 1 IU/dl hat, und der Rate an Blutungsereignissen konnte gezeigt werden.[65]

- Valentino et al. beschreiben die Ergebnisse einer weiteren Studie mit Advate® [15]. In dieser Studie wird eindrucksvoll beschrieben, dass die von den Leitlinien festgelegten Prophylaxe-Dosierungen geeignet sind, um die Blutungsrate effektiv zu senken. Dafür wurden 66 Patienten erst 6 Monate nach Bedarf behandelt und anschließend 12 Monate entweder nach dem Standardprophylaxe-Regime (32 Patienten) oder nach einem PK-basierten individuellen Prophylaxeschema (34 Patienten).

  Ergebnis der Studie: Die jährlichen Blutungsraten waren jeweils 43,9±21,9; 1,0±3,5 und 2,0±6,9 während der Bedarfsbehandlung und unter Prophylaxe. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prophylaxe-Therapieregimes festgestellt werden. Die relative mediane Verringerung der jährlichen Blutungsrate war 99,4 % für Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung; wie erwartet ist dieser Unterschied mit einem p-Wert von <0,0001 statistisch signifikant.

- Manco-Johnson et al. beschreiben die Ergebnisse einer Studie mit Kogenate®/Kogenate® FS [16]. In dieser Studie waren 65 Jungen in einem Alter unter 30 Monate eingeschlossen. Diese wurden randomisiert entweder einer Prophylaxe (32 Patienten) oder einer verstärkten episodischen Therapie (33 Patienten) zugeordnet. Die Prophylaxe bestand in diesem Fall aus 25 IU/kg KG jeden zweiten Tag (entspricht Prophylaxe nach Leitlinien s. o.). Patienten der Gruppe der verstärkten episodischen Therapie wurden nur dann behandelt, wenn klinisch eine Gelenkblutung festgestellt wurde. „Episodische Therapie“ ist synonym mit „Bedarfsbehandlung“ zu verstehen [12].

  Ergebnis der Studie: Per Magnetresonanztomographie wurden die Patienten auf einen Gelenkschaden untersucht. In der Prophylaxegruppe hatten 2 von 27 (7,4 %) der Patienten einen feststellbaren Gelenkschaden, in der Vergleichsgruppe mit Bedarfsbehandlung waren es 13 von 29 (44,8 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (p=0,002). Auch die Anzahl an Gelenkblutungen pro Jahr war in der Prophylaxe-Gruppe deutlich niedriger (0,63±1,35 versus 4,89±3,57; p <0,001).

[65] Trotz dieser gezeigten Korrelation können die benötigten Plasmaspiegel interindividuell variieren [22, 135].

- Gringeri et al. beschreiben die Ergebnisse der ESPRIT-Studie [17]. In diese Studie wurden 45 Jungen in einem mittleren Alter von 50 Monaten mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C<1%) eingeschlossen. Die Studie wurde ursprünglich mit Recombinate® und später auch mit Advate® durchgeführt. Die Patienten wurden in eine Prophylaxe-Gruppe und ein Gruppe mit Bedarfsbehandlung randomisiert; tatsächlich behandelt wurden 21 Patienten in der Prophylaxe-Gruppe und 19 Patienten in der Gruppe mit Bedarfsbehandlung.

  In der Prophylaxe-Gruppe hatte die Patienten im Median 4 BEs pro Jahr, in der Vergleichsgruppe waren es 12 BEs, der Unterschied in den beiden Gruppen war mit p<0,01 statistisch signifikant. Es erfuhren in der Gruppe mit Bedarfsbehandlung auch signifikant mehr (p<0,05) Patienten Gelenkschäden als in der Prophylaxe-Gruppe (14 versus 6, d. h. 74 % vs. 29 %). Die Patienten waren in der Prophylaxe-Gruppe zwar etwas kürzer unter Behandlung, wodurch das Ergebnis leicht zugunsten dieses Therapieregimes verzerrt ist, das Ausmaß des besseren Ergebnisses ist dadurch jedoch nicht erklärt.

Mit den Ergebnissen der dargestellten Studien ist sowohl die Korrelation der Plasmaspiegel mit Blutungsereignissen gezeigt als auch die wissenschaftliche Grundlage für die Prophylaxe-Dosierungen in den Leitlinien von BÄK und EMA dargestellt.

Die Bedarfsbehandlung ist wirksam bei der Stillung akut auftretender Blutungen, zur Prävention dauerhafter Gelenkschäden ist diese Form der Therapie der Prophylaxe deutlich unterlegen [135].

4.5.4.1.5.2 Wissenschaftliche Grundlagen für die Dosierungen zur Bedarfsbehandlung

Tabelle 4-150: Aussagen zu Dosierungen bei Bedarfsbehandlung

Quelle	Aussage
Zulassungsstudien für Simoctocog alfa und Octocog alfa	Des Weiteren orientieren sich die empfohlenen Dosierungen an natürlichen FVIII:C-Spiegeln. Die so durch die Leitlinien von EMA und BÄK festgelegten Dosierungen/Schwellenwerte für die Bedarfsbehandlung auftretender Blutungen führen zu einem Therapieerfolg, wodurch die Korrelation von Schwellenwert und klinischem Ergebnis nachgewiesen ist.

Die Dosierungen für die Bedarfsbehandlung basieren ebenfalls auf jahrzehntelanger klinischer Erfahrung und richten sich nach dem FVIII:C-Plasmaspiegel im Normalplasma. Die so festgelegten Schwellenwerte für eine wirksame Behandlung sind erfahrungsgemäß Dosierungen, die zu einem guten Ansprechen führen. Dazu seien die verschiedenen Zulassungsstudien von Simoctocog alfa einerseits und der zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits angeführt und auf 4.3.2.3.5.1 verwiesen. Durch Leitlinien-konforme Anwendung der Präparate wird in der Regel bei über 80 % der Blutungsereignisse (bei schwerer vorgeschädigten Patientenkollektiven bei über 60 %) die Wirksamkeit als „ausgezeichnet“ oder „gut“ eingestuft, für die Blutstillung sind bei über 90 % der Blutungen lediglich 1-2

Infusionen notwendig. Ein Nicht-Ansprechen auf die Behandlung wird lediglich bei Einzelfällen beobachtet.

4.5.4.1.6 Validierung der Assays zur Bestimmung der FVIII:C

Es wurde ausgeführt, dass die Aufrechterhaltung eines Talspiegels von mindestens 1 % FVIII:C mit der Vermeidung von Blutungsereignissen korreliert. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sowohl die festgelegten Dosierungen für die Prophylaxe als auch die festgelegten Plasmaspiegel für die Bedarfsbehandlung geeignet sind, um das therapeutische Ziel der Vermeidung respektive der Behandlung von Ereignissen zu erreichen.

An dieser Stelle bleibt lediglich offen, warum diese Festlegungen und Schwellenwerte auf die Situation der Bewertung von Simoctocog alfa übertragen werden können und warum die Untersuchung des pharmakokinetischen Profils geeignet ist, um valide Aussagen zur Wirksamkeit von Simoctocog alfa daraus abzuleiten. Dies folgt der folgenden Rationale:

- Das applizierte Produkt wird auf den WHO-Standard eingestellt. Die verabreichte Faktor-VIII-Aktivität ist bekannt.
- Wenn die verabreichte Menge an „Faktor-VIII-Aktivität“ bekannt ist, bleiben folgende Fragen zu klären:
    - Kann die Faktor-VIII-Aktivität des neuen Produktes mit den etablierten Messverfahren adäquat bestimmt werden? (->Validierung des Assays)
    - Verhält sich das Produkt nach Applikation so, wie es für andere, bereits etablierte Präparate bekannt ist? (->Vergleich des pharmakokinetischen Profils)

Nicht nur die Konzentration von Simoctocog alfa, sondern auch die Konzentrationen von anderen auf dem Markt befindlichen Faktor-VIII-Präparate werden in I.U. angegeben, die sich auf den von der WHO zur Verfügung gestellten Standard beziehen. Dies bedeutet konkret, dass 500 I.U. Simoctocog alfa von der in vitro gemessenen Aktivität auch 500 I.U. der in vitro gemessenen Aktivität eines anderen Faktor-VIII-Konzentrates entsprechen.

In den Studien zu Simoctocog alfa wurde sowohl der chromogene Assay (CHR-Assay) als auch der Einstufentest (One-stage-Assay, OS-Assay) für die Bestimmung von FVIII:C verwendet.

Nach europäischem Arzneibuch und der von der EMA vorgegebenen Core-SPC für Faktor-VIII-Präparate wird die koagulative Aktivität mit dem chromogenen Assay bestimmt. Der chromogene Assay basiert auf einem Zweistufenprinzip, wobei in der ersten Stufe Faktor X zu Faktor Xa umgesetzt wird, welcher dann wiederum ein synthetisches chromogenes Substrat (SC-2765) zu einem Restpeptid und para-Nitroanilin (pNA) um, welches bei 405 nm detektiert werden kann.

$$FX \xrightarrow[FVIII:C]{FIXa,\ phospholipid,\ Ca^{2+}} FXa$$

Activated factor X (Xa) is generated via the intrinsic pathway where factor VIII:C acts as a co-factor.

$$Substrate \xrightarrow{FXa} Peptide + pNA$$

Der chromogene Assay nach europäischem Arzneibuch ist für Simoctocog alfa formal validiert worden, es wurden SOPs zur Durchführung erstellt. Die Bestimmung der FVIII:C erfüllt alle Kriterien, die an eine Methodenvalidierung gestellt werden.

Damit ist eine wesentliche Voraussetzung für die sachgerechte Verwendung der Pharmakokinetik-Parameter gegeben, nämlich, dass die Konzentrationsbestimmung nach einer validierten Methode verläuft.

Nach der Validierung des CHR-Assays für das zu bewertende Arzneimittel und der Normierung auf den WHO-Standard ist es für den Nachweis der Bioäquivalenz ausreichend, eine vergleichbare Pharmakokinetik in vivo zu zeigen. Pharmakokinetik-Parameter wie AUC, Halbwertszeit und Wiederfindungsrate sind dafür geeignete Parameter.

4.5.4.2 Inhibitorische Antiköper

Wie bereits ausgeführt, haben führende internationale Experten [Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)] im Juli 2014 ein Konsensuspapier zu Definitionen in der Hämophilie A veröffentlicht [12], in dem auch die Definition der inhibitorischen Antikörper und deren klinische Relevanz (inklusive Schwellenwerte) aufgenommen sind.

Demnach herrscht Konsens in der medizinischen Wissenschaft, dass inhibitorische Antikörper dann klinisch relevant sind, wenn

- sie an zwei Zeitpunkten in einem 1–4-wöchigen Zeitraum detektiert werden können,
- sie einen Level von 0,6 BU/ml, gemessen mit der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays, übersteigen und
- mit einer Wiederfindungsrate des Faktor-VIII-Produktes von <66 % assoziiert sind.

Darüber hinaus wird zwischen niedrigtitrigen und hochtitrigen inhibitorischen Antikörpern unterschieden [12]:

- Niedrigtitrig: ≤5 BU/ml

- Hochtitrig: >5 BU/ml

Diese festgelegten Schwellenwerte für klinisch relevante Inhibitorlevel bei Werten über 0,6 BU/ml basieren auf jahrzehntelanger medizinischer Erfahrung und Expertise. Es besteht ein Konsens der internationalen Experten (Hämostaseologen), dass die Schwellenwerte von 0,6 und 5 BU mit einem entsprechenden Wirkverlust einhergehen. Dies entspricht auch den Schwellenwerten, die die EMA festlegt [7]. Basis für die Festlegung der Schwellenwerte durch die EMA war ein Expertenmeeting vom 28.02.-02.03.2006, bei dem in diesem Punkt ein Konsens erzielt werden konnte [136, 137]. Voraussetzung für die Interpretierbarkeit ist die validierte Durchführung der Testungen in nach der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays. Bei der Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet schreibt die EMA vor, dass ein wiederholt positives Testergebnis auf inhibitorische Antikörper als SAE berichtet werden soll [7].

Die aktuelle Bewertung der Zulassungsbehörde (EMA), die im Dezember 2013 im Rahmen der zusätzlichen Bewertung von Kogenate®/Helixate® NexGen (Ergebnisse der RODIN-Studie) in Bezug auf Inhibitoren lautet wie folgt:

„Development of inhibitors against FVIII is the most significant complication of replacement therapy for haemophilia A. These antibodies inactivate the pro-coagulant activity of FVIII and inhibit patients' response to FVIII replacement therapy which may result in life-threatening bleedings and sequelae" [107]

und

"The occurrence of neutralizing inhibitors in high titres is a severe complication" [107]

Das Auftreten von Inhibitoren schränkt die Wirksamkeit immer ein, je nach Ausmaß der neutralisierenden Wirkung kann die klinische Relevanz mehr oder weniger stark ausgeprägt sein, weswegen nach hochtitrigen und niedrigtitrigen Inhibitoren unterschieden wird. Hochtitrige inhibitorische Antikörper sind bei Patienten mit schwerer Hämophilie A immer eine schwerwiegende Komplikation, da sie zum Wirkverlust der Präparate führen. Ohne die Möglichkeit einer Behandlung ist die Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie A sehr niedrig, nämlich unter 15 Jahre (s. Modul 3.2.1.2.3), da schwere Blutungen, die nicht gestillt werden können, eine lebensbedrohliche Komplikation sind. Auch Blutungsereignisse, die nicht tödlich enden, sind mit Schmerzen und möglicherweise dauerhaften Behinderungen verbunden. Der Wirkverlust von Faktor-VIII-Präparaten hat somit für die Patienten schwerwiegende Konsequenzen. Damit ist die Bildung hochtitriger inhibitorischer Antikörper ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und ein patientenrelevanter Endpunkt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Referenzen
GENA-01	Studienbericht [26] Studienregistereinträge [57-60]
GENA-03	Studienbericht [27] Studienregistereinträge [61-65]
GENA-08	Studienbericht [25] Studienregistereinträge [66-69]
GENA-09	Studienbericht [23] Studienregistereinträge [70, 71]
GENA-04	Studienbericht [24] Studienregistereinträge [72, 73]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I; ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
2. Casademunt E., Martinelle K., Jernberg M., Winge S., Tiemeyer M., Biesert L., et al. (2012): The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. European journal of haematology; 89(2):165-76.
3. Octapharma (2013): Summary of adventitious agents safety evaluation for human-cl rhFVIII.
4. Sandberg H., Kannicht C., Stenlund P., Dadaian M., Oswaldsson U., Cordula C., et al. (2012): Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. Thrombosis research; 130(5):808-17.
5. Kannicht C., Ramstrom M., Kohla G., Tiemeyer M., Casademunt E., Walter O., et al. (2013): Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. Thrombosis research; 131(1):78-88.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung-AM-Nutzen V). Bundesgesetzblatt; Teil 1 (68); 2324-8.

7. European Medicines Agency (EMA) (2011): Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. [Zugriff: 30.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2014-B-036.
9. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D., Group Consort (2010): CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ (Clinical research ed); 340:c332.
10. Des Jarlais D. C., Lyles C., Crepaz N., Group Trend (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health; 94(3):361-6.
11. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gotzsche P. C., Vandenbroucke J. P., et al. (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS medicine; 4(10):e296.
12. Blanchette V. S., Key N. S., Ljung L. R., Manco-Johnson M. J., Van Den Berg H. M., Srivastava A. (2014): Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH;
13. Manco-Johnson M. J., Kempton C. L., Reding M. T., Lissitchkov T., Goranov S., Gercheva L., et al. (2013): Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 11(6):1119-27.
14. Collins P., Faradji A., Morfini M., Enriquez M. M., Schwartz L. (2010): Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 8(1):83-9.
15. Valentino L. A., Mamonov V., Hellmann A., Quon D. V., Chybicka A., Schroth P., et al. (2011): A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 10(3):359-67.
16. Manco-Johnson M. J., Abshire T. C., Shapiro A. D., Riske B., Hacker M. R., Kilcoyne R., et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. The New England journal of medicine; 357(6):535-44.
17. Gringeri A., Lundin B., von Mackensen S., Mantovani L., Mannucci P. M., Group Esprit Study (2011): A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 9(4):700-10.
18. Bundesärztekammer (BÄK) (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 26.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. [Zugriff: 30.04.2014]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128995.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII-Beshclüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. [Zugriff: 26.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII-Beshclüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir. [Zugriff: 26.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf.
22. Collins P. W., Blanchette V. S., Fischer K., Bjorkman S., Oh M., Fritsch S., et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 7(3):413-20.
23. Octapharma (2010): Studienbericht der Studie GENA-09.
24. Octapharma (2012): Studienbericht der Studie GENA-04.
25. Octapharma (2012): Studienbericht der Studie GENA-08.
26. Octapharma (2013): Studienbericht der Studie GENA-01.
27. Octapharma (2013): Studienbericht der Studie GENA-03.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Allgemeine Methoden 4.1. [Zugriff: 30.07.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
29. Higgins JPT Green S (editors), The Cochrane Collaboration (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 20.03.2014, in Kraft getreten 08.05.2014;
31. Baxter (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
32. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
33. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 500; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
34. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
35. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
36. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

37. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
38. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
39. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
40. Franchini M., Coppola A., Rocino A., Santagostino E., Tagliaferri A., Zanon E., et al. (2013): Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. Seminars in thrombosis and hemostasis; 39(7):752-66.
41. Xi M., Makris M., Marcucci M., Santagostino E., Mannucci P. M., Iorio A. (2013): Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 11(9):1655-62.
42. Ingerslev J. (2004): FDA Workshop on factor VIII inhibitors held at the NIH, Bethesda, MA on 21 November 2003. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 10(3):288-9.
43. Kutschmann M., Bender R., Grouven U., Berg G. (2006): [Aspects of sample size determination and power calculation illustrated on examples from rehabilitation research].(Aspekte der Fallzahlkalkulation und Powerberechnung anhand von Beispielen aus der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung.). Die Rehabilitation; 45(6):377-84.
44. Keeling D., Tait C., Makris M. (2008): Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 14(4):671-84.
45. Iorio A., Halimeh S., Holzhauer S., Goldenberg N., Marchesini E., Marcucci M., et al. (2010): Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 8(6):1256-65.
46. Gouw S. C., van der Bom J. G., Auerswald G., Ettinghausen C. E., Tedgard U., van den Berg H. M. (2007): Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood; 109(11):4693-7.
47. Gouw S. C., van der Bom J. G., Marijke van den Berg H. (2007): Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood; 109(11):4648-54.
48. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., Vinciguerrat C., Lambert T., Chambost H., et al. (2006): Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood; 107(1):46-51.
49. Gouw S. C., van der Bom J. G., Ljung R., Escuriola C., Cid A. R., Claeyssens-Donadel S., et al. (2013): Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. The New England journal of medicine; 368(3):231-9.

50. Gouw S. C., van den Berg H. M., Fischer K., Auerswald G., Carcao M., Chalmers E., et al. (2013): Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood; 121(20):4046-55.
51. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2001): Hepatitis-A-Virus (HAV); Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHAV.pdf;jsessionid=CDA41A52FE7D9F9636B12726D328FFE6.2_cid381?__blob=publicationFile.
52. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2000): Hepatitis-B-Virus (HBV); Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHBV.pdf;jsessionid=CDA41A52FE7D9F9636B12726D328FFE6.2_cid381?__blob=publicationFile.
53. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2003): Hepatitis-C-Virus; Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHCV.pdf;jsessionid=CDA41A52FE7D9F9636B12726D328FFE6.2_cid381?__blob=publicationFile.
54. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2008): Hepatitis-E-Virus; Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHEV.pdf;jsessionid=CDA41A52FE7D9F9636B12726D328FFE6.2_cid381?__blob=publicationFile.
55. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2010): Parvovirus B19; Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stPVB19.pdf?__blob=publicationFile.
56. Schramm W., Rieger A. (2013): Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. Hamostaseologie; 33 Suppl 1:S5-9.
57. Octapharma (2013): Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196.
58. Octapharma (2014): EUCTR2008-001563-11-DE (GENA-01). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11.
59. Octapharma (2008): 2008-001563-11 (GENA-01). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11.
60. Octapharma (2008): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-01. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.

61. Octapharma (2012): EUCTR2010-018644-14-DE (GENA-03). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14.
62. Octapharma (2014): ISRCTN71212110 (GENA-03). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN71212110.
63. Octapharma (2010): 2010-018644-14 (GENA-03). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14.
64. Octapharma (2010): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-03. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.
65. Octapharma (2011): ISRCTN-Eintrag für GENA-03. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: www.controlled-trials.com.
66. Octapharma (2013): Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813.
67. Octapharma (2013): EUCTR2009-011055-43-DE (GENA-08). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43.
68. Octapharma (2009): 2009-011055-43 (GENA-08). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43.
69. Octapharma (2009): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-08. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.
70. Octapharma (2014): ISRCTN87293301 (GENA-09). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN87293301.
71. Octapharma (2009): ISRCTN-Eintrag für GENA-09. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: www.controlled-trials.com.
72. Octapharma (2014): ISRCTN90038418 (GENA-04). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN90038418.
73. Octapharma (2009): ISRCTN-Eintrag für GENA-04. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: www.controlled-trials.com.
74. Octapharma (2014): Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients. [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712438.
75. Octapharma (2014): NCT01712438 (GENA-05). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712438.
76. Octapharma (2013): EUCTR2012-002554-23-GB (GENA-05). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23.
77. Octapharma (2013): 2012-002554-23 (GENA-05). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23.
78. Octapharma (2012): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-05. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.
79. Octapharma (2013): ISRCTN-Eintrag für GENA-05. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: www.controlled-trials.com.
80. Octapharma (2014): Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758.

81. Octapharma (2014): NCT01863758 (GENA-21). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01863758.
82. Octapharma (2014): EUCTR2013-001556-35-SK (GENA-21). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35.
83. Octapharma (2013): 2013-001556-35 (GENA-21). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35.
84. Octapharma (2013): Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341912.
85. Octapharma (2013): EUCTR2010-023242-69-DE (GENA-11). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69.
86. Octapharma (2012): NCT01341912 (GENA-11). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01341912.
87. Octapharma (2010): 2010-023242-69 (GENA-11). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69.
88. Octapharma (2010): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-11. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.
89. Octapharma (2014): Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992549.
90. Octapharma (2014): EUCTR2013-003997-28-GB (GENA-15). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28.
91. Octapharma (2014): NCT01992549 (GENA-15). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01992549.
92. Octapharma (2013): 2013-003997-28 (GENA-15). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28.
93. Octapharma (2013): Studienregistereintrag PharmNet.Bund von GENA-15. [Zugriff: 16.09.2014]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html.
94. Octapharma (2014): ISRCTN99606748 (GENA-13). [Zugriff: 16.09.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN99606748.
95. Octapharma (2013): EUCTR2011-001785-17-GB (GENA-13). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17.
96. Octapharma (2011): 2011-001785-17 (GENA-13). [Zugriff: 14.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17.
97. Octapharma (2012): ISRCTN-Eintrag für GENA-13. [Zugriff: 14.07.2014]. URL: www.controlled-trials.com.
98. European Medicines Agency (EMA) (2010): Guideline on the investigation of bioequivalence. [Zugriff: 29.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.

99. Octapharma (2013): Studienprotokoll der Studie GENA-21.
100. Octapharma (2014): GENA-21; Key Results Memo; Interim analysis on the subset of the first 30 subjects finalizing the study.
101. Bundesregierung (2005): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Stand: 27.03.2014 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/fileadmin/ethik/media/dokumente/rechtsgrundlagen/GCP.pdf.
102. European Medicines Agency (EMA) (2002): ICH Topic E 6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice; NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE (CPMP/ICH/135/95). [Zugriff: 31.07.2014]. URL: http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/fileadmin/ethik/media/dokumente/rechtsgrundlagen/GCP.pdf.
103. European Medicines Agency (2014): Nuwiq, Simoctocog alfa, EPAR-präfinale Version.
104. European Medicines Agency (EMA) (2004): Kogenate Bayer : EPAR - Scientific Discussion. [Zugriff: 05.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000275/WC500044441.pdf.
105. European Medicines Agency (EMA) (2013): Assessment report; Kogenate Bayer and Helixate NexGen; Procedures unter Article 20 of Regulation (EC) No726/2004. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000275/WC500163444.pdf.
106. European Medicines Agency (EMA) (2013): Annex IV; Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000275/WC500163445.pdf.
107. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP Type II assessment report; KOGENATE Bayer, Helixate NexGen. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000275/WC500127445.pdf.
108. Food and Drug Administration (FDA) (1993 (revised 2010)): Kogenate FS; Full Prescribing Information. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM059018.pdf.
109. Food and Drug Administration (FDA) (2008): Final Review Memo STN 103332/5794. [Zugriff: 01.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm209295.pdf.
110. European Medicines Agency (EMA) (2005): Advate; EPAR Scientific Discussion. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000520/WC500022464.pdf.
111. Food and Drug Administration (FDA) (2003 (revised 2011)): Advate; Prescribing Information. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM059095.pdf.

112. Food and Drug Administration (FDA) (2011): Advate; Statistical Review and Evaluation. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM299731.pdf.
113. Food and Drug Administration (FDA) (Keine Angabe): Advate; Summary of Basis for Approval. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM093516.pdf.
114. Food and Drug Administration (FDA) (2011): BLA Efficacy Supplement Medical Review Memo of Sponsor's Response to Complete Review Letter. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM299730.pdf.
115. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Recombinate; Package Insert and Patient Information - 10mL of Sterile Water for Injection using double-ended needles. [Zugriff: 21.08.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200911.pdf.
116. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Recombinate; Package Insert and Patient Information - 5 mL of Sterile Water for Injection using double-ended needles. [Zugriff: 21.08.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200909.pdf.
117. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Recombinate; Package Insert and Patient Information - 10mL of Sterile Water for Injection using Baxject II. [Zugriff: 21.08.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200900.pdf.
118. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Recombinate; Package Insert and Patient Information - 5mL of Sterile Water for Injection using Baxject II. [Zugriff: 21.08.2014]. URL: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM200897.pdf.
119. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
120. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
121. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
122. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
123. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.
124. Franchini M., Mannucci P. M. (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet journal of rare diseases; 7:24.
125. Matino D., Lillicrap D., Astermark J., Dolan G., Kessler C., Lambert T., et al. (2013): Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of

immunogenicity. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 20(2):200-6.
126. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M. (2012): Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. Critical reviews in oncology/hematology; 81(1):82-93.
127. Bray G. L., Gomperts E. D., Courter S., Gruppo R., Gordon E. M., Manco-Johnson M., et al. (1994): A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. Blood; 83(9):2428-35.
128. Calvez T., Chambost H., Claeyssens-Donadel S., d'Oiron R., Goulet V., Guillet B., et al. (2014): Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood;
129. Halimeh S., Bidlingmaier C., Heller C., Gutsche S., Holzhauer S., Kenet G., et al. (2013): Risk factors for high-titer inhibitor development in children with hemophilia A: results of a cohort study. BioMed research international; 2013:901975.
130. Lee M, Morfini M., Schulman S., Ingerslev J (2001): Scientific and Standardization Committee Communication; The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviiipharmaco.pdf.
131. Octapharma (2013): Studienprotokoll von GENA-05.
132. Mangiapane S., Velasco Garrido M., Dimdi (2009): Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. [Zugriff: 03.09.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf.
133. Bundesministerium der Justiz (BMJ) (2007 (letzte Änderung 2009)): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 25.04.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html.
134. Collins P. W. (2012): Personalized prophylaxis. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 18 Suppl 4:131-5.
135. Berntorp E., Spotts G., Patrone L., Ewenstein B. M. (2014): Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. Biologics : targets & therapy; 8:115-27.
136. Neugebauer B., Drai C., Haase M., Hilger A., Keller-Stanislawski B., Laitinen-Parkkonen P., et al. (2008): Factor VIII products and inhibitor development: concepts for revision of European regulatory guidelines. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 14(1):142-4.
137. European Medicines Agency (EMA) (2007): Report of Expert Meeting on Factor VIII Products and Inhibitor Development. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[66]] – 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

[66] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	08.10.2014	
Zeitsegment	1974 bis 07. Oktober 2014	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	simoctocog*.mp.	0
2	human-cl rhFVIII.mp.	39
3	1 OR 2	39
4	exp blood clotting factor 8/	20.022
5	factor viii.mp.	18.756
6	4 OR 5	27.492
7	recombinant*.mp.	372.210
8	6 AND 7	4.270
9	recombinant blood clotting factor 8/	2.682
10	8 OR 9	5.100
11	human cell line.mp.	2.603
12	10 AND 11	29
13	3 OR 12	46

Von den 46 Treffern ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich entweder um Konferenzbeiträge, Publikationen zur biochemischen Charakterisierung des Wirkstoffes oder Review-Artikel handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 46 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	08.10.2014	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart (s. Datum der Suche)	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	simoctocog*.mp.	0
2	human-cl rhFVIII.mp.	3
3	1 OR 2	3
4	recombinant*.mp.	418.579
5	Recombinant Proteins/	191.480
6	4 OR 5	418.579
7	exp Factor VIII/	14.691
8	factor viii.mp.	20.504
9	7 OR 8	20.653
10	human cell line.mp.	2.254
11	6 AND 9 AND 10	8
12	3 OR 11	8

Von den 8 Treffern ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich entweder um Publikationen zur biochemischen Charakterisierung des Wirkstoffes oder Review-Artikel handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 8 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	04.08.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung auf ein Zeitsegment	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	simoctocog* [Title, Abstract, Keywords]	0
2	human-cl rhFVIII [Title, Abstract, Keywords]	0
3	recombinant* [Title, Abstract, Keywords]	11.616 [Trials]
4	(human cell line) [Title, Abstract, Keywords]	2.203 [Trials]
5	(factor viii) [Title, Abstract, Keywords]	547 [Trials]
6	recombinant* AND (human cell line) AND (factor viii) [Title, Abstract, Keywords]	1 [Trials]
7	recombinant* AND (human cell line) AND (factor viii) [Search All Text]	2 [Trials]

Von den 2 Treffern der Kategorie „Trials“ ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich in beiden Fällen um Konferenz-Abstracts handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 2 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Zwei verschiedene Suchen nach simoctocog* auf der einen Seite und (human-cl rhFVIII) auf der anderen Seite mit [Search All Text] ergab in beiden Fällen ebenfalls 0 Treffer.

Insgesamt gab es bei der Suche (Zeile 7) 2 Treffer der Kategorie Trials und 11 Treffer insgesamt. Von den 11 Treffern waren 8 Cochrane Reviews, die andere Indikationen und Interventionen zum Thema haben, ein weiterer Treffer war die zuständige Cochrane Group (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group). Lediglich die 2 Treffer der Kategorie Trials sind inhaltlich für die medizinische Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevant. Sie wurden für die Nutzenbewertung dennoch ausgeschlossen, da es sich – wie bereits ausgeführt – um Konferenzbeiträge handelt.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, bzw. s. Anhang 4-A1.Es wurde in der Suche nicht auf den Studientyp RCT eingeschränkt, sondern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden bei der Suche nicht identifiziert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

S. Anhang 4-A1. Es wurde keine getrennte Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Es wurde eine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Beschränkung auf RCT vorgenommen. Bei der Suche identifizierte Treffer, die keine RCT darstellen, für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa jedoch relevant sind, sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Da auch das Ergebnis der Suche inklusive Flowchart in dem angegebenen Abschnitt erneut dargestellt sind, ist auch die Suchstrategie hier unter Anhang4-A4 erneut angegeben, es soll damit jedoch nicht suggeriert werden, dass eine zusätzliche Recherche durchgeführt wurde.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	08.10.2014	
Zeitsegment	1974 bis 07. Oktober 2014	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	simoctocog*.mp.	0
2	human-cl rhFVIII.mp.	39
3	1 OR 2	39
4	exp blood clotting factor 8/	20.022
5	factor viii.mp.	18.756
6	4 OR 5	27.492
7	recombinant*.mp.	372.210
8	6 AND 7	4.270
9	recombinant blood clotting factor 8/	2.682
10	8 OR 9	5.100
11	human cell line.mp.	2.603
12	10 AND 11	29
13	3 OR 12	46

Von den 46 Treffern ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich entweder um Konferenzbeiträge, Publikationen zur biochemischen Charakterisierung des Wirkstoffes oder Review-Artikel handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 46 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	08.10.2014	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart (s. Datum der Suche)	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	simoctocog*.mp.	0
2	human-cl rhFVIII.mp.	3
3	1 OR 2	3
4	recombinant*.mp.	418.579
5	Recombinant Proteins/	191.480
6	4 OR 5	418.579
7	exp Factor VIII/	14.691
8	factor viii.mp.	20.504
9	7 OR 8	20.653
10	human cell line.mp.	2.254
11	6 AND 9 AND 10	8
12	3 OR 11	8

Von den 8 Treffern ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich entweder um Publikationen zur biochemischen Charakterisierung des Wirkstoffes oder Review-Artikel handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 8 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	
Datum der Suche	04.08.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung auf ein Zeitsegment	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	simoctocog* [Title, Abstract, Keywords]	0
2	human-cl rhFVIII [Title, Abstract, Keywords]	0
3	recombinant* [Title, Abstract, Keywords]	11.616 [Trials]
4	(human cell line) [Title, Abstract, Keywords]	2.203 [Trials]
5	(factor viii) [Title, Abstract, Keywords]	547 [Trials]
6	recombinant* AND (human cell line) AND (factor viii) [Title, Abstract, Keywords]	1 [Trials]
7	recombinant* AND (human cell line) AND (factor viii) [Search All Text]	2 [Trials]

Von den 2 Treffern der Kategorie „Trials“ ist kein Treffer relevant, es wurde auch kein Treffer im Volltext gescreent. Alle Treffer wurden mit dem Ausschlussgrund A5 ausgeschlossen (s. 4.2.3.2), da es sich in beiden Fällen um Konferenz-Abstracts handelt.

Es wurde nicht in verschiedenen unterschiedlichen Blöcken, sondern lediglich nach der Intervention gesucht, da die erhaltenen 2 Treffer eine überschaubare Anzahl an Treffern darstellen, weswegen es keinen Grund gibt, die Sensitivität der Suche durch Einschränkung auf eine Indikation oder einen Studientyp weiter einzuschränken.

Zwei verschiedene Suchen nach simoctocog* auf der einen Seite und (human-cl rhFVIII) auf der anderen Seite mit [Search All Text] ergab in beiden Fällen ebenfalls 0 Treffer.

Insgesamt gab es bei der Suche (Zeile 7) 2 Treffer der Kategorie Trials und 11 Treffer insgesamt. Von den 11 Treffern waren 8 Cochrane Reviews, die andere Indikationen und Interventionen zum Thema haben, ein weiterer Treffer war die zuständige Cochrane Group (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group). Lediglich die 2 Treffer der Kategorie Trials sind inhaltlich für die medizinische Fragestellung des vorliegenden Dossiers relevant. Sie wurden für die Nutzenbewertung dennoch ausgeschlossen, da es sich – wie bereits ausgeführt – um Konferenzbeiträge handelt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister clinicaltrials.gov

Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche 16.09.2014

Suchstrategie „human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“

Treffer 6

Alle 6 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, es handelt sich um die Studien GENA-11, GENA-01, GENA-21, GENA-15, GENA-08 und GENA-05.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Bei der Studie GENA-15 handelt es sich um die Extension zur noch laufenden Studie GENA-05.

GENA-11 ist die Extension zu GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, die ihre Einverständniserklärung jedoch zurückzogen, es gibt keine auswertbaren Daten.

GENA-05 und GENA-21 sind laufende Studien und zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

Es werden GENA-01 und GENA-08 als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	„human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“
Treffer	15 (Trials)

Alle aufgelisteten Studien sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers.

Es werden folgende Treffer erhalten:

GENA-01, GENA-08, GENA-03 (doppelt), GENA-11 (doppelt), GENA-13 (doppelt), GENA-21 (doppelt), GENA-15 (doppelt), GENA-09, GENA-04 und GENA-05.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Bei der Studie GENA-15 handelt es sich um die Extension zur noch laufenden Studie GENA-05.

GENA-11 ist die Extension zu GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, die ihre Einverständniserklärung jedoch zurückzogen, es gibt keine auswertbaren Daten.

GENA-05 und GENA-21 sind laufende Studien und zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

GENA-13 ist die Extension zu GENA-03, die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04.

Bei allen relevanten Treffern handelt es sich um Einträge im ICTRP, die sich auf andere Studienregistereinträge beziehen, die im Rahmen des vorliegenden Dossiers ebenfalls in den Studienregistern, die die Quelle für die Einträge waren, als Treffer erhalten wurden.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	„human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“
Treffer	8

Alle 8 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Mit den Studien GENA-21, GENA-08, GENA-01, GENA-15, GENA-05, GENA-03, GENA-11 und GENA-13 werden keine von den unter ClinicalTrials.gov und ICTRP erhaltenen Treffern abweichenden Studien gefunden.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-08, GENA-01 und GENA-03

Studienregister	PharmNet
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	Human-cl rhFVIII [Active substance] ODER human-cl rhFVIII [Title] ODER Simoctocog [Active substance] ODER Simoctocog [Title]
Treffer	6

Alle 6 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Mit den Studien GENA-08, GENA-01, GENA-05, GENA-03, GENA-15 und GENA-11 werden keine von den unter ClinicalTrials.gov, ICTRP, und EU ClincalTrials Register erhaltenen Treffern abweichenden Studien gefunden.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten (weder unter [Active substance] noch unter [Title]).

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-08, GENA-01 und GENA-03

Studienregister	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
Internetadresse	http://www.controlled-trials.com/
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	human-cl rhFVIII
Treffer	5

Mit den Stichworten „simoctocog“, „nuwiq“ oder „nuviq“ wurden keine Treffer erhalten.

Alle 5 Studien (GENA-05, GENA-13, GENA03, GENA-04 und GENA-09) sind im Rahmen der Kommentierung der oben bereits aufgeführten Studienregister bereits berücksichtigt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, bzw. s. Anhang 4-B1.Es wurde in der Suche nicht auf den Studientyp RCT eingeschränkt, sondern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden bei der Suche nicht identifiziert.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

S. Anhang 4-B1. Es wurde keine getrennte Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Es wurde eine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Beschränkung auf RCT vorgenommen. Bei der Suche identifizierte Treffer, die keine RCT darstellen, für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa jedoch relevant sind, sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Da auch das Ergebnis der Suche inklusive Flowchart in dem angegebenen Abschnitt erneut dargestellt sind, ist auch die Suchstrategie hier unter Anhang4-B4 erneut angegeben, es soll damit jedoch nicht suggeriert werden, dass eine zusätzliche Recherche durchgeführt wurde.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche 16.09.2014

Suchstrategie „human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“

Treffer 6

Alle 6 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, es handelt sich um die Studien GENA-11, GENA-01, GENA-21, GENA-15, GENA-08 und GENA-05.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Bei der Studie GENA-15 handelt es sich um die Extension zur noch laufenden Studie GENA-05.

GENA-11 ist die Extension zu GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, die ihre Einverständniserklärung jedoch zurückzogen, es gibt keine auswertbaren Daten.

GENA-05 und GENA-21 sind laufende Studien und zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

Es werden GENA-01 und GENA-08 als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten.

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform

Internetadresse http://apps.who.int/trialsearch/

Datum der Suche 16.09.2014

Suchstrategie „human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“

Treffer 15 (Trials)

Alle aufgelisteten Studien sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers.

Es werden folgende Treffer erhalten:

GENA-01, GENA-08, GENA-03 (doppelt), GENA-11 (doppelt), GENA-13 (doppelt), GENA-21 (doppelt), GENA-15 (doppelt), GENA-09, GENA-04 und GENA-05.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Bei der Studie GENA-15 handelt es sich um die Extension zur noch laufenden Studie GENA-05.

GENA-11 ist die Extension zu GENA-01, lediglich 3 Patienten hatten an der Studie teilgenommen, die ihre Einverständniserklärung jedoch zurückzogen, es gibt keine auswertbaren Daten.

GENA-05 und GENA-21 sind laufende Studien und zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

GENA-13 ist die Extension zu GENA-03, die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04.

Bei allen relevanten Treffern handelt es sich um Einträge im ICTRP, die sich auf andere Studienregistereinträge beziehen, die im Rahmen des vorliegenden Dossiers ebenfalls in den Studienregistern, die die Quelle für die Einträge waren, als Treffer erhalten wurden.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	„human-cl rhFVIII“ OR „Simoctocog“
Treffer	8

Alle 8 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Mit den Studien GENA-21, GENA-08, GENA-01, GENA-15, GENA-05, GENA-03, GENA-11 und GENA-13 werden keine von den unter ClinicalTrials.gov und ICTRP erhaltenen Treffern abweichenden Studien gefunden.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten.

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-08, GENA-01 und GENA-03

Studienregister	PharmNet
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	Human-cl rhFVIII [Active substance] ODER human-cl rhFVIII [Title] ODER Simoctocog [Active substance] ODER Simoctocog [Title]
Treffer	6

Alle 6 Treffer sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Mit den Studien GENA-08, GENA-01, GENA-05, GENA-03, GENA-15 und GENA-11 werden keine von den unter ClinicalTrials.gov, ICTRP, und EU ClincalTrials Register erhaltenen Treffern abweichenden Studien gefunden.

Bei einer Recherche mit den Stichworten „Nuviq“ und „Nuwiq“ wurden **keine** Treffer erhalten (weder unter [Active substance] noch unter [Title]).

Damit werden als relevante Treffer (nicht nur RCT, sondern relevant entsprechend Einschlusskriterien) erhalten:

GENA-08, GENA-01 und GENA-03

Studienregister	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
Internetadresse	http://www.controlled-trials.com/
Datum der Suche	16.09.2014
Suchstrategie	human-cl rhFVIII
Treffer	5

Mit den Stichworten „simoctocog“, „nuwiq“ oder „nuviq“ wurden keine Treffer erhalten.

Alle 5 Studien (GENA-05, GENA-13, GENA03, GENA-04 und GENA-09) sind im Rahmen der Kommentierung der oben bereits aufgeführten Studienregister bereits berücksichtigt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend, bzw. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, bzw. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, bzw. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-152: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Studie	Studienregistereintrag	Status	Ausschlussgrund
GENA-05	clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75, 76] EU Clinical Trials Register [77] PharmNet.Bund [78] ISRCTN [79]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
GENA-21	clinicaltrials.gov [80] ICTRP [81, 82] EU Clinical Trials Register [83]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
GENA-11	clinicaltrials.gov [84] ICTRP [85, 86] EU Clinical Trials Register [87] PharmNet.Bund [88]	abgeschlossen (keine auswertbaren Daten)	A5, es wurden keine auswertbaren Daten erhalten
GENA-15	clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90, 91] EU Clinical Trials Register [92] PharmNet.Bund [93]	noch nicht begonnen	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch nicht begonnen hat
GENA-13	ICTRP [94, 95] EU Clinical Trials Register [96] ISRCTN [97]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, bzw. s. Anhang 4-D1. Es wurde in der Suche nicht auf den Studientyp RCT eingeschränkt, sondern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden bei der Suche nicht identifiziert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine getrennte Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Es wurde eine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Beschränkung auf RCT vorgenommen. Bei der Suche identifizierte Treffer, die keine RCT darstellen, für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa jedoch relevant sind, sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Da auch das Ergebnis der Suche inklusive Flowchart in dem angegebenen Abschnitt erneut dargestellt sind, sind auch die ausgeschlossenen Studien hier unter Anhang4-D4 erneut angegeben, es soll damit jedoch nicht suggeriert werden, dass eine zusätzliche Recherche durchgeführt wurde

Tabelle 4-153: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Studie	Studienregistereintrag	Status	Ausschlussgrund
GENA-05	clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75, 76] EU Clinical Trials Register [77] PharmNet.Bund [78] ISRCTN [79]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
GENA-21	clinicaltrials.gov [80] ICTRP [81, 82] EU Clinical Trials Register [83]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
GENA-11	clinicaltrials.gov [84] ICTRP [85, 86] EU Clinical Trials Register [87] PharmNet.Bund [88]	abgeschlossen (keine auswertbaren Daten)	A5, es wurden keine auswertbaren Daten erhalten
GENA-15	clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90, 91] EU Clinical Trials Register [92] PharmNet.Bund [93]	noch nicht begonnen	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch nicht begonnen hat
GENA-13	ICTRP [94, 95] EU Clinical Trials Register [96] ISRCTN [97]	laufend	A5, Studienergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 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 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue 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 Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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 für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-01

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Zielkriterium:** Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Human-cl rhFVIII in Bezug zur antikoagulativen Aktivität (FVIII:C) und Vergleich dieser Eigenschaften mit den entsprechenden Eigenschaften des bereits zugelassen Faktor-VIII-Konzentrates Kogenate®/Helixate® in vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A. **Sekundäre Zielkriterien:** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate (IVR der FVIII:C von Human-cl rhFVIII). • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII. • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der Behandlung von Blutungsereignissen (BE) • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der prophylaktischen Behandlung bei chirurgischen Eingriffen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	GENA-01 ist eine prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte, open-label Crossover-Studie. Es handelt sich um eine multizentrische Studie. Die Studie gliedert sich in 2 Teile: **Teil 1 (Pharmakokinetik)** In der Pharmakokinetik-Phase (Teil 1) wurden die Patienten in eine der Gruppen (Simoctocog alfa oder Kogenate®/Helixate®) randomisiert, nach dem ersten Zyklus erfolgte nach einer Auswaschphase ein Wechsel auf das jeweils andere Präparat in Zyklus 2 (Crossover). **Teil 2 (Wirksamkeit und Sicherheit)** Patienten, die Teil 1 abgeschlossen haben, wurden für einen Zeitraum beobachtet, in dem sie mindestens 50 EDs (exposure days) (mit Simoctocog alfa) erfahren und der mindestens 6 Monate andauert. In diesem Zeitraum wurde die Bedarfsbehandlung mit Simoctocog alfa dokumentiert. In dem Fall, dass Studienteilnehmer sich einer chirurgischen Intervention unterziehen mussten, wurden die Behandlungen dokumentiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 4 (relevante Änderungen):** • Die Anzahl der Studienzentren und teilnehmender Länder wurde aktualisiert (Aufnahme von Deutschland und Bulgarien) **Amendment 5 (relevante Änderungen):** • Als es klar wurde, dass die Studie länger dauern würde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als ursprünglich geschätzt, wurde das geplante Studienende von Q1 2012 auf Q4 2014 aktualisiert. • Zur Klarstellung wurde eine „Washout-Periode“ vor der Screening-Visite eingefügt. • Es wurde klargestellt, dass entsprechend klinischer Routine kurze Zeiten prophylaktischer Behandlung nach einer größeren Operation oder speziellen größeren BEs gestattet waren, um einer Hämorrhagie vorzubeugen. • Es wurde klargestellt, dass, wenn ein Patient gleichzeitig an mehreren Stellen eine Blutung erlitt, jede dieser Blutungen als eigenständiges Ereignis gewertet wurde. • Der Abschnitt über die statistischen Auswertungen wurde dahingehende geändert, dass für die Wirksamkeit der Bedarfsbehandlung eine Hypothese eingefügt wurde. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass es sich bei der „Interimsanalyse“ um eine „administrative Interimsanalyse handelt“, d. h. die Ergebnisse haben keinen Einfluss auf einen potentiellen Stopp der Studie aufgrund von Wirksamkeit oder Sinnlosigkeit. **Amendment 6 (relevante Änderungen):** • Im ursprünglichen Protokoll war festgelegt, dass die Studiendauer mindestens 6 Monate betragen sollte und die Studie mindestens bis zum Erreichen von 50 EDs fortgeführt werden sollte. Im Laufe der Studie stellte sich heraus, dass 2 Patienten so selten Blutungen erlitten, dass entschieden wurde, dass diese Patienten im September 2012 die vorgeschriebene Studiendauer erreicht haben- unabhängig davon, ob die 50 EDs erreicht wurden oder nicht. • Es wurde klargestellt, dass die Daten aller Studien, die mit Human-cl rhFVIII durchgeführt wurden, gepoolt werden, um Aussagen zur Bildung von Inhibitoren zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schwere Hämophilie A (FVIII:C ≤1%; dokumentiert in der jeweiligen Patientenakte) 2. Männliche Patienten ≥12 und ≤65 Jahre alt 3. Körpergewicht 25 kg bis 110 kg 4. Vorbehandelt mit Faktor VIII-Konzentrat (mindestens 150 EDs) 5. Immunkompetent (CD4+ Zahl >200/µL) 6. Negativ auf anti-HIV; wenn positiv, muss die virale Last weniger als 200 Partikel/µL oder weniger als 400,000 Kopien/ml betragen 7. Freiwillig gegebene schriftliche Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** 1. Andere Gerinnungsstörungen als Hämophilie A

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. FVIII-Inhibitor Aktivität (≥0,6 Bethesda Units [BU]), aktuell oder in der Vergangenheit 3. Schwere Leber- oder Nierenerkrankung (Alanin-Aminotransferase- [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Level >5fache des oberen Limits des Normwertes, Kreatinin >120 µmol/L) 4. Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel erhalten oder bei denen eine entsprechende Behandlung geplant war (ausgenommen antiretrovirale Therapie), z. B. Interferon α, Prednison (entsprechend >10 mg/ Tag) oder ähnliche Wirkstoffe. 5. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (derzeit oder im vergangenen Monat)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 9 Studienzentren in Bulgarien, Deutschland und USA durchgeführt. Der koordinierende Prüfarzt der Studie war Dr. Marilyn J. Manco-Johnson, University of Colorado Denver Hemophilia & Thrombosis Center Campus Box F416 13199 East Montview Blvd, # 100, Aurora, CO 80045, USA. Es gab ein zentrales Labor (Esoterix Inc. Laboratory Services (today LabCorp Clinical Trials), 8490 Upland Dr, Ste 100, Englewood, CO 80112, USA) für • die Messung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C) im Plasma und in den Konzentraten [durchgeführt mit chromogenem [CHR] Test und Einstufentest (one-stage [OS])], • die Messung der FVIII-Inhibitor-Konzentration (anti-recombinant FVIII (rFVIII)-Antikörper-Tests. Alle anderen Tests wurden durch lokale Laboratorien durchgeführt. Auch bei chirurgischen Eingriffen konnte die FVIII:C-Messung lokal durchgeführt werden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Human-cl rhFVIII (Simoctocog alfa) wurde für die Behandlung von Blutungsereignissen oder im Fall einer chirurgischen Intervention intravenös verabreicht. Für Teil 1 der Studie (Pharmakokinetik) wurde eine Dosis von 50 IU/kg Human-cl rhFVIII oder Kogenate® FS (entsprechend der bezeichneten Wirkstärke) verabreicht, das jeweils andere Produkt wurde in Zyklus 2 in Teil 1 der Studie mit der gleichen Dosierung verabreicht. Die Studienmedikation wurde als intravenöse Bolusinjektion mit einer maximalen Geschwindigkeit von 4 ml/Minute verabreicht. **<u>Behandlung von Blutungsepisoden</u>** Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab, außerdem von der klinischen Situation des Patienten. Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt: Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5 (unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt) Die Erforderlichen Zielspitzenspiegel waren ungefähr: • 40 % bis 60 % im Fall von milden Blutungen • 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren Blutungen • 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen Dosierungsempfehlungen waren wie folgt: • Milde Blutungen (oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20-30 IU FVIII/kg alle 12-24 Stunden bis die Blutung gestillt ist • Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30-40 IU FVIII/kg, alle 12-24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist. • Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakranial, intraabdomial, gastrointestinal oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, Blutungen im hinteren Rachenraum oder „Iliopsoas sheath“, Augen/Retina Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8 – 12 Stunden bis die Blutung gestillt ist. **<u>Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen</u>** Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate bei dem speziellen Patienten. Die benötigte Dosis wurde über die folgende Formel bestimmt: Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR(IU/dL)/(IU/kg). Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben: • Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion: 25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50 – 60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12-24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation). • Größere Eingriffe: 50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6-12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).
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	**Primäres Zielkriterium:** Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Human-cl rhFVIII in Bezug zur antikoagulativen Aktivität (FVIII:C) und Vergleich dieser Eigenschaften mit der dem bereits zugelassen Faktor-VIII-Konzentrat Kogenate®/ Helixate® in vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A. Probennahme für Bestimmung der PK-Parameter: vor der Infusion und dann nach 15±5 min, 30±5 min, 45±5 min, 60±5 min, 3±0,25 h, 6±1 h, 9±1 h, 12±2 h, 24±2 h, 30±3 h und 48±3 h **Sekundäre Zielkriterien:** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate der FVIII:C von Human-cl rhFVIII. • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII. • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der Behandlung von Blutungsereignissen (BE) • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der prophylaktischen Behandlung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Entsprechend der CHMP-Guideline sollten mindestens 13 Patienten mit schwerer Hämophilie A in die Pharmakokinetik-Studie eingeschlossen werden. Es war geplant, 20 bis 25 Patienten in die Studie aufzunehmen. Unter der Annahme einer unabhängigen binomialen Verteilung des Erfolgs einer Behandlung zwischen Patienten und Zentren kann aus erwarteten 1000 Blutungsereignissen abgeleitet werden, dass die Rate erfolgreicher Behandlungen (Einstufung als „gut“ oder „ausgezeichnet“) über 70 % liegt (α=0,025, einseitig), wenn die wahre Erfolgsrate 75 % oder mehr beträgt; die Power dafür beträgt mind. 94 %. Für die sekundäre Hypothese: 1000 BEs sind ausreichend um zu zeigen, dass die Rate erfolgreicher Behandlungen über 80 % liegt (α=0,025, einseitig), wenn die wahre Erfolgsrate 85 % oder mehr beträgt; die Power dafür beträgt mind. 98,6 %.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Eine administrative Interimsanalyse wird durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer die PK-Crossover-Studienphase beendet haben. Es gibt keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch (s. Amendment 5)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienteilnehmer werden in die Behandlungsgruppen 1:1 randomisiert (entweder "1. Human-cl rhFVIII – 2. Kogenate®/Helixate®" oder "1. Kogenate®/Helixate®– 2. Human-cl rhFVIII"). Die Randomisierung erfolgt über ein Computer-generiertes Randomisierungsschema, das die Patienten entsprechend ihres Erscheinens über alle Zentren der Behandlungssequenz zuteilt. Es wird eine zentrale Liste generiert, die über alle Studienteilnehmer ausbalanciert ist. Teil 2 der Studie erfolgt nicht randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe.
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	s. Nummer 8 und Nummer 10
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgt über ein Computer-generiertes Randomisierungsschema. Prüfärzte müssen den Sponsor kontaktieren, um die Behandlungssequenz, die ihrem Patienten zugeteilt wurde, zu erfahren. Studienteilnehmer bekommen ihre Patientennummern in einer numerischen Reihenfolge pro Zentrum nachdem sie ihre schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. Diese einmaligen Patientennummern sehen folgendermaßen aus: "01-cc-ss", wobei "01" für die Studie GENA-01 steht, "cc" ist die Nummer des Zentrums und „ss" die Nummer der Sequenz, der der Patient zugeteilt worden ist, in der Reihenfolge der Studienaufnahme in dem betreffenden Zentrum (startend mit 01). Nachdem die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden. Der Prüfarzt wird die individuelle Patientennummer im CRF und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in der vertraulichen Patientenidentifizierungsliste vermerken. Der Prüfarzt informiert den Monitor (Überwacher) über neu aufgenommene Studienteilnehmer.
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?	a) die Probanden/Patienten waren nicht verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Eine Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen ist nicht relevant, da die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Zielkriterium** Das primäre Zielkriterium für diese klinische Studie ist die Bestimmung der Pharmakokinetik von Human-cl rhFVIII (Simoctocog alfa) in Bezug auf dessen antikoagulative Aktivität (FVIII:C) und der Vergleich der pharmakokinetischen Parameter mit denen von Kogenate®/Helixate® in bereits vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C<1%). Die Berechnungen werden durch Anwendung nicht-kompartimenteller Pharmakokinetik-Methoden durchgeführt, die auf Plasmaspiegel angewendet werden, die an vordefinierten Zeitpunkten (s. Item 6a) gemessen werden. Der primäre Endpunkt dieser klinischen Studie ist die Bestimmung der AUCnorm von Human-cl rhFVIII (bezogen auf die FVIII:C Konzentration im Plasma) unter Verwendung sowohl des CHR- als auch des OS-Tests (die Berechnung basiert auf den tatsächlichen Wirkstärken der individuellen Chargen der Studienmedikation) und der Vergleich dieses Parameters mit dem entsprechenden Parameter für Kogenate®/Helixate®. Deskriptive statistische Daten werden sowohl für die AUC und die AUCnorm für die verschiedenen Behandlungen als auch für die geschätzte RatioAUC (inklusive 90 % Konfidenzintervalle) in Teil 1 der Studie angegeben. Als eine weitere Analyse wird ein formaler statistischer Test durchgeführt, um zu prüfen ob die RatioAUC zwischen 80 % und 125 % liegt. Nullhypothese: H_0: $Ratio_{AUCnorm} < 0,8$ oder $Ratio_{AUCnorm} > 1,25$ Alternativhypothese: H_1: $0,8 \leq Ratio_{AUCnorm} \leq 1,25$ Der Test wurde mit einem 90 % Konfidenzintervall für den Unterschied in den mittleren log_{AUC}s zwischen den

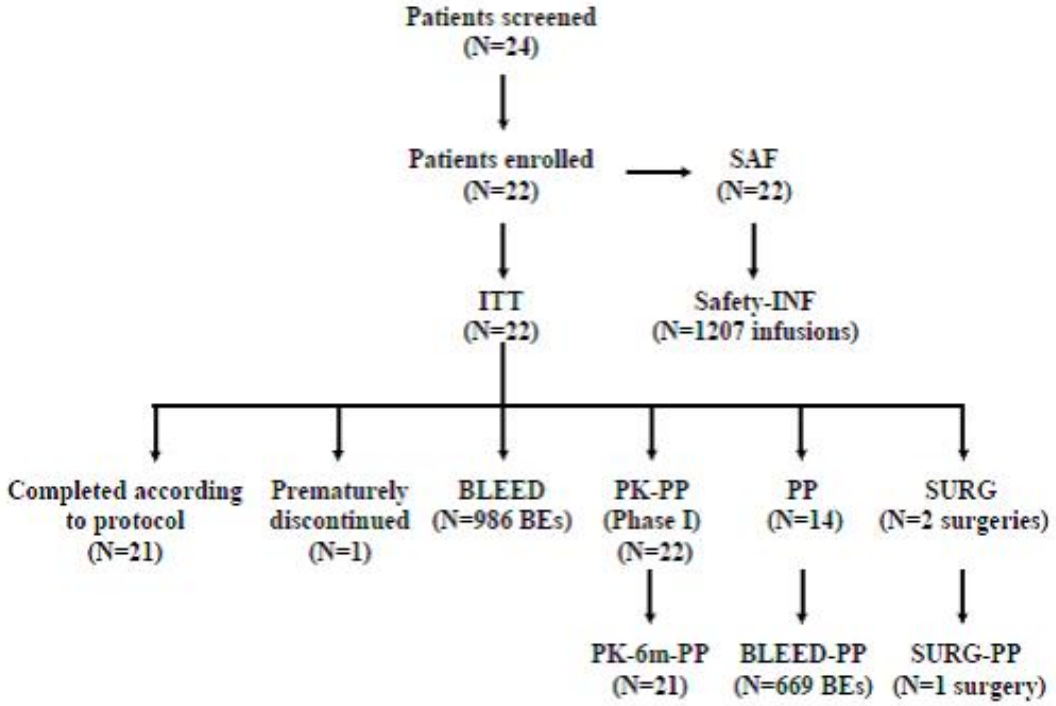
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Substanzen durchgeführt. Ein 2x2 cross-over ANOVA-Modell mit Log (AUCnorm) als abhängige Variable wurde angenommen. Die primären Analysen werden mit der PK-PP-Population durchgeführt und mit den über den chromogenen Test erhaltenen Ergebnissen und werden dann mit der ITT-Population und dem Einstufentest wiederholt. **Sekundäre Analysen und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Sekundäre Analysen und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind: • **Der Vergleich der verbleibenden FVIII:C PK-Profile von Human-cl rhFVIII mit dem von Kogenate®/Helixate® wie oben beschrieben.** Der Vergleich wird sowohl mit den Daten des CHR-Tests als auch des OS-Tests präsentiert. Basis sind die tatsächlichen Wirkstärken für das jeweilige Human-cl rhFVIII- oder Komparator-Produkt. Alle Berechnungen (mit Ausnahme T_{max}) basieren auf den tatsächlichen Probenahmezeitpunkten und nicht auf den nominellen Zeitpunkten. Deskriptive Statistik wird für jeden Parameter dargestellt werden; jeweils für die Behandlung und für die RatioPK mit 90 % Konfidenzintervallen in Teil 1 der Studie. Die Darstellung des vollständigen FVIII:C PK-Profils der PKs (Teil 1 und Teil 2 der Studie, 6-Monats-Visite) von Human-cl rhFVIII folgt einem Vergleich der Wirkstoffe in Teil 1. Die Wiederfindungsrate (IVR) von FVIII:C wird berechnet als: Recovery = (C_{max}-C_{base}) * BW/dose. Auch hier werden die Berechnungen basierend auf den tatsächlichen Wirkstärken (Human-cl rhFVIII und Kogenate®/Helixate®) durchgeführt. Deskriptive Statistik wird für die Wiederfindungsrate in Teil 1, Teil 2 (3 Monate) und Teil 2 (6 Monate) dargestellt. Intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse für die Wiederfindungsrate werden quantifiziert. • **Die Wirksamkeit von Human-cl rhFVIII in der Behandlung von Blutungsepisoden und bei chirurgischen Eingriffen.** Die Wirksamkeit wird deskriptiv statistisch bewertet: Blutungs- und Operationsraten, Charakteristika der auftretenden Blutungen inklusive Schweregrad, Ort und Art, Vergleich des mittleren und maximalen geschätzten Blutverlustes im Verhältnis zum tatsächlichen Blutverlust, Auftreten von Wundhämatomen, Verbrauch an Blut- und Blutprodukttransfusionen und Behandlungsdetails.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Bewertung der Wirksamkeit wird in Übersichtstabellen dargestellt, sowohl gesamt als auch stratifiziert nach verschiedenen Blutungs-/Operations-/Behandlungscharakteristika. Die Häufigkeit von Blutungen die Anzahl an Infusionen, die für die Behandlung einer Blutung benötigt wird, die Anzahl an EDs und der Verbrauch an Studienmedikation (FVIII IU/kg pro Infusion, pro BE, pro Monat, pro Jahr) pro Patienten und insgesamt wird bewertet. Darüber hinaus wird eine erhöhte oder erniedrigte Dosis an Human-cl rhFVIII, die verwendet werden muss, um eine individuelle Blutungsepisode zu behandeln (Änderungen in der Häufigkeit und in der absoluten Höhe der Dosierung) bewertet, sowie Änderungen in der Dosis pro Infusion und Änderungen der Gesamtdosis, die zur Behandlung von Folgeblutungen derselben Art (z. B. Ellbogen, Knie, etc.) in dem gleichen Patienten verwendet wird (Häufigkeit und relative Größe der Dosisänderung). Ein formaler statistischer Test wurde durchgeführt, um zu testen, ob der Anteil der erfolgreichen Behandlungen ($p_{success}$), d. h. solche, die als gut oder ausgezeichnet bewertet wurden, statistisch signifikant höher war als 70 %. Nullhypothese: H_0: $p_{success} \leq 0,7$ Alternativhypothese: H_1: $p_{success} > 0,7$ Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall (Clopper-Pearson) wurde um den Schätzer von $p_{success}$ gebildet. Die Bedarfsbehandlung wurde als erfolgreich eingestuft, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls größer war als 0,7. Als sekundäre Hypothese wurde der Anteil von BEs, die mit 1-2 Behandlungen erfolgreich behandelt werden konnten ($p_{success1-2}$) bewertet: Nullhypothese: H_0: $p_{success1-2} \leq 0,8$ Alternativhypothese: H_1: $p_{success1-2} > 0,8$ Die Bewertung erfolgte analog zu $p_{success}$. Unerwünschte Ereignisse und die Bildung inhibitorischer Antikörper wurden über den gesamten Zeitraum der Studie dokumentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die gesamten Pharmakokinetik-Analysen wurden sowohl für die gesamte Population als auch unter Ausschluss der Patienten aus Bulgarien durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Patienten, die a) in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden: 22 b) tatsächlich die geplante Intervention erhalten haben: 22 c) in der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt: 22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	24 Patienten wurden gescreent, 2 haben die Einschlusskriterien nicht erfüllt („screen failures“). 22 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Sowohl in der Safety-Population als auch in der Population zur Analyse des primären Zielkriteriums sind alle randomisierten Patienten enthalten. 1 Patient hat die Studie vorzeitig beendet (lost to follow-up)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06/2010 – 09/2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Figure 1: Patient Disposition



BE = bleeding episode; BLEED = study population of BEs treated with *Human-cl rhFVIII*; ITT = intention-to-treat; PK = study population of patients undergoing pharmacokinetic analysis; PK-6m = study population of patients undergoing pharmacokinetic analysis at 6 months; PP = per-protocol; SAF = study population of patients in safety analysis; Safety-INF = study population of *Human-cl rhFVIII* infusions; SURG = study population of surgeries treated with *Human-cl rhFVIII*.
Source: Section 14, Tables 14.1.1.1, 14.1.1.2. 14.1.1.3, 14.2.40.1, 14.3.1.2.

Abbildung 17: Patientenfluss der Studie GENA-01 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen)

Die Darstellung des Patientenflusses in der Studie weicht leicht von den üblichen Angaben nach CONSORT ab (ein einheitliches Format ist nicht vorgegeben). Die Angaben nach CONSORT sind für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert und visualisieren den Patientenfluss innerhalb der parallelen Gruppen, um die Vergleichbarkeit der Gruppen und aus dem Patientenfluss resultierende mögliche Verzerrungen besser identifizieren zu können.

Dieses Vorgehen lässt sich nur eingeschränkt auf die Studie GENA-01 übertragen. In der Studie GENA-01 gibt es mehrere Besonderheiten:

- Nur Teil 1 der Studie ist ein RCT mit verschiedenen Gruppen, Teil 1 der Studie ist in einem Cross-over-Design durchgeführt, in diesem Teil der Studie gab es keine Studienabbrecher.

- Teil 2 der Studie ist eine unkontrollierte Studie ohne parallele Vergleichsarme.

- In der Studie gibt es weitere definierte Populationen (BLEED, SURG), die sich nicht über die eingeschlossene Patientenzahl, sondern über die aufgetretenen Ereignisse definieren.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen stellt Abbildung 17 den Patientenfluss so dar, dass sich die verschiedenen, im Rahmen dieses Dossiers zur Auswertung herangezogenen Patientenpopulationen transparent ableiten lassen. Die folgende Abbildung 18 stellt den Patientenfluss so wie nach CONSORT üblich dar, der Patientenfluss ist in dieser Abbildung jedoch ohne Berücksichtigung der besonderen Populationen BLEED und SURG dargestellt.

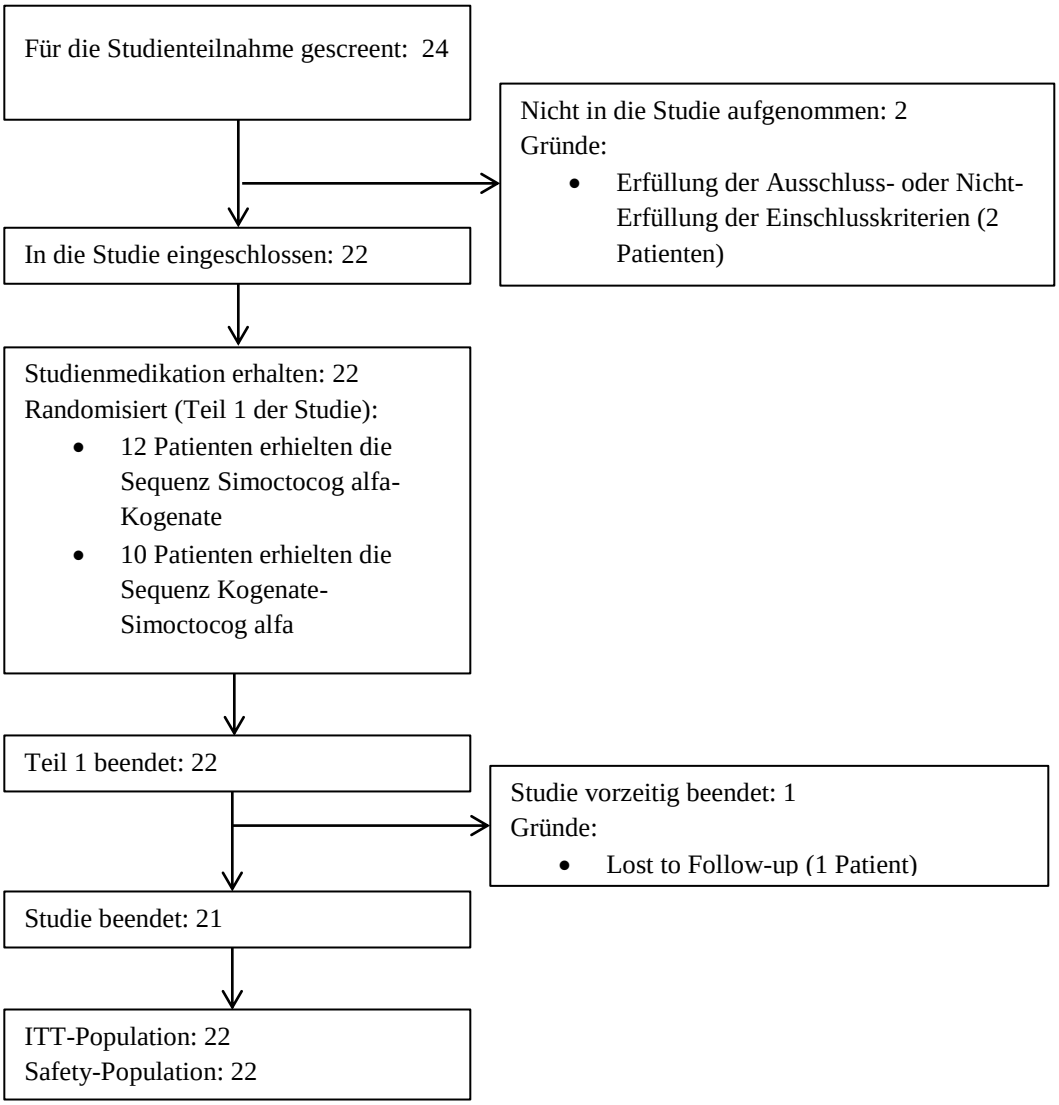


Abbildung 18: Patientenfluss der Studie GENA-01 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT)

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-03

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Simoctocog alfa in Bezug auf die Prophylaxe und die Behandlung von Blutungsereignissen. **Sekundäre Studienziele** • Bewertung der Pharmakokinetik im Vergleich mit den PK-Parametern, die mit dem vorher verwendeten Präparat erhalten wurden. • Bestimmung der IVR von Simoctocog alfa- auch im Verlauf der Zeit • Untersuchung des immunogenen Potentials von Simoctocog alfa (über die Bestimmung des Inhibitor-Titers) • Bewertung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa bei chirurgischen Eingriffen • Bewertung der Sicherheit von Simoctocog alfa durch Monitoring unerwünschter Ereignisse
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	GENA-03 ist eine prospektive, offene, multinationale, multizentrische Phase III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1:** Es wurde festgestellt, dass Patienten wegen des vorgeschriebenen Dosierungsintervalls (jeden zweiten Tag) nur zögerlich der Studie beitraten. Deswegen wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass auch eine dreimal wöchentliche Applikation erlaubt war. **Änderungen in der geplanten Analyse nach der aktuellsten Fassung des Protokolls (relevante Änderungen):** • Die Definition der BLEED-Population wurde so geändert, dass nun auch BEs, die während oder nach einer Operation auftraten, eingeschlossen sind. • Es wurden zusätzliche Kriterien für den Ausschluss aus der PK-PP-Population eingeführt: o mehr als 3 fehlende post-baseline Blutproben für die PK-Bewertung o weniger als 2 Blutproben für die PK-Bewertung nach 6 Stunden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Schwere Hämophilie A (FVIII:<1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alter: ≥2 und <12 Jahre • Vorbehandlung mit Faktor VIII-Konzentraten, mindestens 50 EDs • Immunkompetent (CD4+ Zahl >200/µL) • HIV-negativ oder entsprechende Viruslast <200 Partikel pro µL oder <400.000 Kopien/ml • Freiwillig gegebene Einverständniserklärung durch die Eltern oder den Vormund und durch den Patienten (in Abhängigkeit von dessen Entwicklungsstand und intellektueller Kapazität) **Ausschlusskriterien** • Andere Gerinnungsstörungen als Hämophilie A • Aktuelle Inhibitoraktivität oder in der Krankheitsgeschichte (≥0,6 Bethesda Einheiten [BU]) • Zielgelenk • Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung (Alanin-Aminotransferase- [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Level >5 fache des oberen Limits des Normwertes, Kreatinin >120 µmol/L) • Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel erhalten oder bei denen eine entsprechende Behandlung geplant ist (ausgenommen antiretrovirale Therapie), z. B. Interferon α, Prednison (entsprechend >10 mg/Tag) oder ähnliche Wirkstoffe. • Derzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie • Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie mit Gabe einer Studienmedikation in den vergangenen 3 Monaten, ausgenommen Studien mit anderen bereits registrierten Faktor VIII-Präparaten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 15 Studienzentren durchgeführt. Die Zentren befinden sich in Tschechien, Polen, Russland, Türkei, Frankreich, Rumänien und dem Vereinigten Königreich. Koordinierender Prüfarzt war Dr. Raina Liesner des Great Ormond Street Hospital for Children in London. Es gab ein zentrales Labor (Esoterix Inc. Laboratory Services (today LabCorp Clinical Trials), 8490 Upland Dr, Ste 100, Englewood, CO 80112, USA) für • die Messung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C) und • die Messung der FVIII-Inhibitor-Konzentration. Alle anderen Tests wurden durch lokale Laboratorien durchgeführt. Auch bei chirurgischen Eingriffen konnte die FVIII:C-Messung lokal durchgeführt werden. Eine Genanalyse wurde, falls diese benötigt wurde, durch Prof. Johannes Oldenburg at the Institute of Experimental

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Haematology and Transfusion Medicine, Sigmund-Freud Straße 25D, 53127 Bonn, Germany durchgeführt. Das Management der Studiendaten und statistische Analysen wurde delegiert an Accovion GmbH, Software Center 3, 35037 Marburg, Germany.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Human-cl rhFVIII (Simoctocog alfa) wurde zur Prophylaxe und für die Behandlung von Blutungsereignissen intravenös verabreicht oder im Fall einer chirurgischen Intervention. **Dosierung für die PK-Untersuchung** Die Patienten erhielten ihr vorher verwendetes Faktor-VIII-Präparat nach einer mindestens 72 Stunden dauernden Washout-Phase in einer Dosis von 50 IU/kg Körpergewicht (ausgewiesene Wirkstärke). Nach einer weiteren Washout-Phase von mindestens 72 Stunden erhielten sie Human-cl rhFVIII in der gleichen Dosierung. **Prophylaxe** Für die Prophylaxe wurde Human-cl rhFVIII in einer Dosis von 30-40 IU/kg Körpergewicht entweder jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche verabreicht. Zwei Dosiseskalationen von jeweils +5 IU/kg Körpergewicht waren im Fall einer unzureichenden Wirksamkeit (≥2 spontane BEs in einem Monat) erlaubt. Dosierung und Dauer der Behandlung bei der Behandlung von BEs und während Operationen war sowohl von Ort und Ausmaß der Blutung als auch vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. **Behandlung von Blutungsepisoden** Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab, außerdem von der klinischen Situation des Patienten. Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt: Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5 (unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt) Die Erforderlichen Zielspitzenspiegel waren ungefähr: • 40 % bis 60 % im Fall von milden Blutungen • 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren Blutungen • 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen Dosierungsempfehlungen waren wie folgt: • Milde Blutungen (oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20-30 IU FVIII/kg alle 12-24 Stunden bis die Blutung gestillt ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30-40 IU FVIII/kg, alle 12-24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist. • Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakranial, intraabdomial, gastrointestinal oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, Blutungen im hinteren Rachenraum oder „Iliopsoas sheath“, Augen/Retina Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8 – 12 Stunden bis die Blutung gestillt ist. **<u>Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen</u>** Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate bei dem speziellen Patienten. Die benötigte Dosis wurde über die folgende Formel bestimmt: Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR/(IU/kg). Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben: • Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion: 25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50 – 60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12-24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation). • Größere Eingriffe: 50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6-12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).
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	**Primäres Studienziel** Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Simoctocog alfa in Bezug auf die Prophylaxe und die Behandlung von Blutungsereignissen. **Sekundäre Studienziele** • Bewertung der Pharmakokinetik im Vergleich mit den PK-Parametern, die mit dem vorher verwendeten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	Präparat erhalten wurden. • Bestimmung der IVR von Simoctocog alfa- auch im Verlauf der Zeit • Untersuchung des immunogenen Potentials von Simoctocog alfa (über die Bestimmung des Inhibitor-Titers) • Bewertung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa bei chirurgischen Eingriffen • Bewertung der Sicherheit von Simoctocog alfa durch Monitoring unerwünschter Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht mehr geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In dieser nicht kontrollierten Studie war keine inferenzielle Datenanalyse, die eine formale Hypothesentestung beinhaltet, geplant. Konsequenterweise wurde auch keine formale Fallzahlschätzung durchgeführt. Die Fallzahl wurde entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörden (CHMP/EMA) gewählt. Entsprechend der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Leitlinie sind in die Kinderstudie mindestens 50 Patienten mit schwerer Hämophilie A einzuschließen, nämlich 25 im Alter von 2-5 Jahren und 25 in einem Alter von 6-12 Jahren. Daher wurde geplant, in die Studie 60 Patienten (30 in jeder Altersgruppe) einzuschließen, um Studienabbrüche kompensieren zu können. Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Human-cl rhFVIII und dem vorher verwendeten Faktor VIII-Konzentrat in bis zu 13 Patienten (12 wählbar) jeder Alterskohorte war Teil der Studie und in Übereinstimmung mit den CHMP-Empfehlungen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich **nicht** um eine randomisierte kontrollierte Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
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?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Zielkriterium:** Der primäre Endpunkt dieser klinischen Studie ist die Wirksamkeit von Human-cl rhFVIII in der Prophylaxe, in der Behandlung von Blutungsepisoden und in der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen. Die Wirksamkeit wird mit deskriptiver Statistik bewertet und zwar • nach Blutungsraten (Wirksamkeit der Prophylaxe) • Bewertung der Wirksamkeit auftretender Blutungsepisoden, Beschreibung der Blutungen inklusive Schwere, Ort und Art, postoperative und generelle Wirksamkeit bei Operationen, Vergleich des mittleren und maximalen erwarteten Blutverlustes mit dem tatsächlichen Blutverlust, dem Auftreten von Wundhämatomen, der Gebrauch von Blut- und Blutprodukttransfusionen und Behandlungsdetails. Die Bewertung wird in zusammenfassenden Tabellen dargestellt werden, und zwar für die Altersgruppen 2-5 Jahre und 6-12 Jahre sowie insgesamt. Die Häufigkeit von Blutungen, die Anzahl benötigter Infusionen für die Behandlung einer BE, die Anzahl der EDs und Daten zum Verbrauch der Studienmedikation (FIIII IU/kg pro Infusion, pro BE, pro Monat, pro Jahr) werden für jeden Patienten und insgesamt bewertet. Weiterhin erfolgt eine Bewertung erhöhter oder erniedrigter Dosierungen von Human-cl rhFVIII, die zur Behandlung individueller BEs verwendet werden (Häufigkeit und relative Höhe der Änderung) sowohl in Bezug auf Änderungen der Dosis pro Infusion als auch auf Änderungen in der Gesamtdosis, die zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung folgender Blutungen der gleichen Art (z. B. Ellbogen, Knie, etc.) in dem gleichen Patient verwendet werden. **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** Ein weiteres Zielkriterium dieser klinischen Studie ist die Bestimmung der Pharmakokinetik von Human-cl rhFVIII in Bezug auf die koagulative Aktivität (FVIII:C) im Vergleich mit dem vorher verwendeten Faktor VIII-Konzentrat. Die Berechnungen werden über nicht kompartimentelle Pharmakokinetik-Methoden erfolgen, Grundlage sind die Plasmaspiegel, die zu vorab definierten Zeitpunkten erhoben worden sind. Die folgenden PK-Parameter werden erhoben und verglichen: • In vivo Halbwertszeit ($T_{1/2}$) • In vivo inkrementelle Wiederfindungsrate (IVR), inklusive einer Bewertung über die Zeit • Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) • Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) • Mittlere Verweildauer (MRT) • Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) • Clearance (CL) Für diese Berechnungen wurde die tatsächliche und die ausgewiesene Wirkstärke von Human-cl rhFVIII und die entsprechende tatsächliche und die ausgewiesene Wirkstärke des Komparators verwendet. Die Plasmaspiegel von FVIII:C werden über den chromogenen Test und den Einstufentest bestimmt. Deskriptive Statistik wird für alle PK-Parameter für die Behandlung mit Human-cl rhFVIII geliefert. Individuelle Ratios der Parameter im Vergleich zu den entsprechenden Werten mit den vorher verwendeten Präparaten werden zusammengefasst und aufgelistet. Unerwünschte Ereignisse und die Bildung inhibitorischer Antikörper wurden über den gesamten Zeitraum der Studie dokumentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Ergebnisse werden auch nach den zwei Altersgruppen (s. Item 7a) getrennt dargestellt. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen waren nicht geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	a) 59 Patienten wurden in die Studie aufgenommen b) 59 Patienten haben tatsächlich die geplante Intervention erhalten c) 59 Patienten sind in der Auswertung des primären Zielkriteriums (monatliche Rate an auftretenden BEs) berücksichtigt worden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	61 Patienten wurden gescreent, 2 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht („screen failures“). 59 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 56 Patienten beendeten die Studie und 3 brachen vorzeitig ab: • 1 Patient sprach unzureichend auf die Studienmedikation an • 1 Patient hatte das 6-Monats-Assessment 3 Tage früher als geplant • 1 Patient wurde mit von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert Diese Patienten sind in der PROPH-Population (Patienten, die Prophylaktische Therapie bekommen haben) enthalten. 1 Patient wurde in die Studie aufgenommen, es wurde aber später festgestellt, dass die Ein- und Ausschlusskriterien verletzt wurden. Damit besteht • die ITT-Population aus 59 Patienten • die Per-Protokoll-Population aus 55 Patienten • die Safety-Population besteht aus 59 Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	12/2010-11/2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

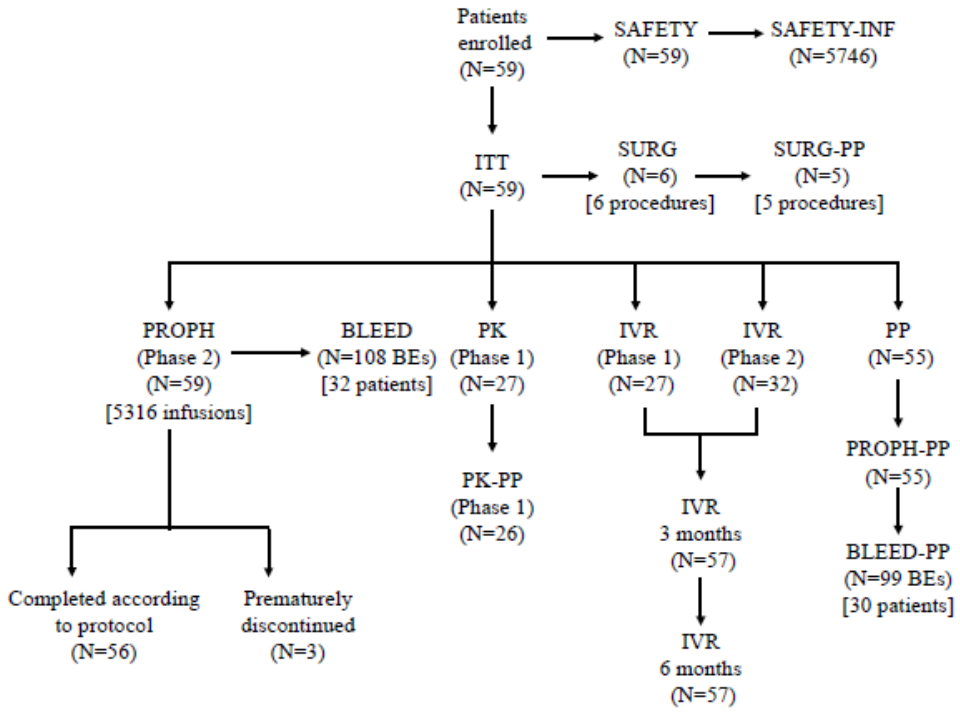


Abbildung 19: Patientenfluss der Studie GENA-03 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen)

Die Darstellung des Patientenflusses in der Studie weicht leicht von den üblichen Angaben nach CONSORT ab (ein einheitliches Format ist jedoch auch nicht vorgegeben). Die Angaben nach CONSORT sind für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert und visualisieren den Patientenfluss innerhalb der parallelen Gruppen, um die Vergleichbarkeit der Gruppen und aus dem Patientenfluss resultierende mögliche Verzerrungen besser identifizieren zu können.

Dieses Vorgehen lässt sich nur eingeschränkt auf die Studie GENA-03 übertragen. In der Studie GENA-03 gibt es mehrere Besonderheiten:

- Es handelt sich um eine unkontrollierte Studie ohne parallele Vergleichsarme.
- Für eine Teilpopulation wurde ein PK-Vergleich mit dem zuvor verwendeten Faktor-VIII-Präparat durchgeführt.
- In der Studie gibt es weitere definierte Populationen (BLEED, SURG), die sich nicht über die eingeschlossene Patientenzahl, sondern über die aufgetretenen Ereignisse definieren.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen stellt Abbildung 19 den Patientenfluss so dar, dass sich die verschiedenen, im Rahmen dieses Dossiers zur Auswertung herangezogenen

Patientenpopulationen transparent ableiten lassen. Die folgende Abbildung 20 stellt den Patientenfluss so wie nach CONSORT üblich dar, der Patientenfluss ist hier aber ohne Berücksichtigung der besonderen Populationen (z. B. BLEED, SURG, PK (Phase I)) dargestellt.

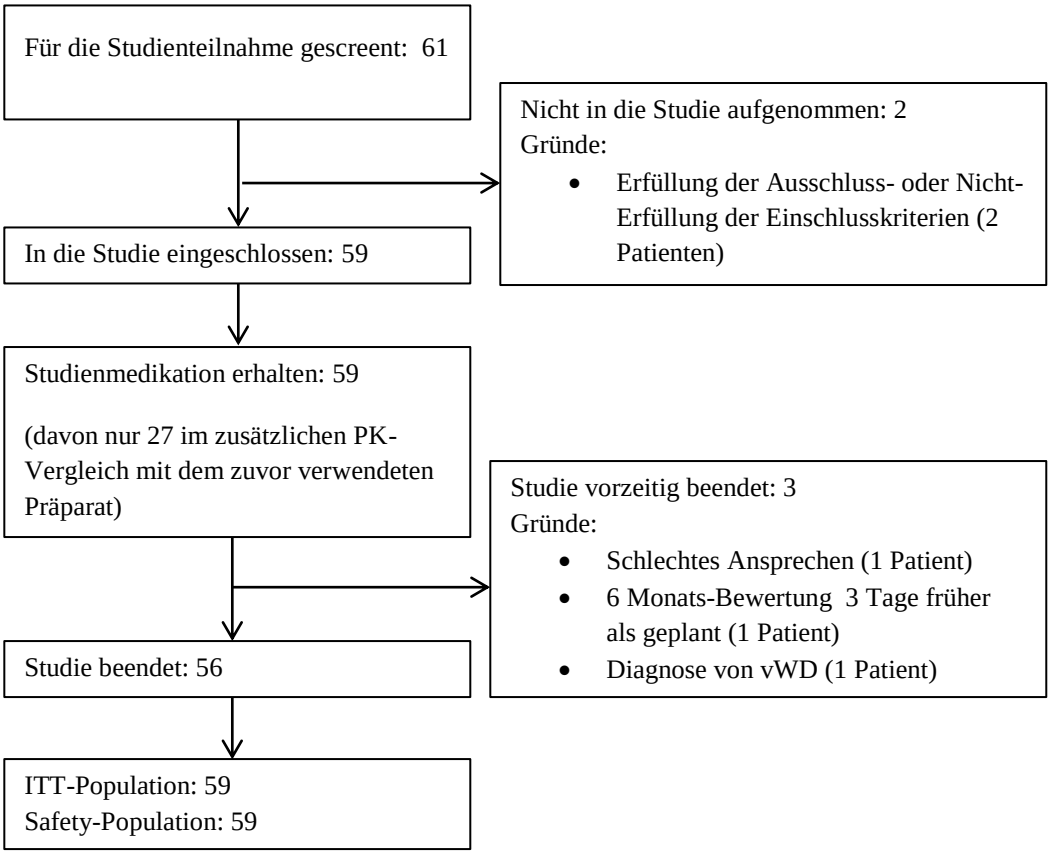


Abbildung 20: Patientenfluss der Studie GENA-03 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT)

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-08

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Zielkriterium** Das primäre Zielkriterium war die Bestimmung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa in vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A bei der Prophylaxe, bei der Behandlung auftretender Blutungsepisoden (BEs) und in der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen. **Sekundäre Zielkriterien** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate der antikoagulativen Aktivität von Faktor VIII (FVIII:C) für Human-cl rhFVIII • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl FVIII • Bewertung der Sicherheit von Human-cl rhFVIII
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine prospektive, offene (open-label), internationale multizentrische Phase III-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendments 1-3 (relevante Änderungen)** • Das geplante Studienende wurde von Q1 2011 auf Q4 2012 verschoben als klar wurde, dass die Studie länger dauern würde als ursprünglich angenommen. • Es wurde klargestellt, dass Blutungen, die zur gleichen Zeit, aber an unterschiedlichen Stellen auftraten als separate BEs zu werten waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schwere Hämophilie A (FVIII:C ≤1%) 2. Männliche Patienten ≥12 Jahre 3. Körpergewicht 45 kg bis 110 kg 4. Vorbehandelt mit Faktor VIII-Konzentrat (mindestens 150 EDs) 5. Immunkompetent (CD4+ Zahl >200/µL) 6. Negativ auf HIV; wenn positiv, muss die virale Last weniger als 200 Partikel/µL oder 400.000 Kopien/ml betragen 7. Freiwillig gegebene schriftliche Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** 1. Andere Gerinnungsstörungen als Hämophilie A 2. FVIII-Inhibitor Aktivität (≥0,6 Bethesda Units [BU]), aktuell oder in der Vergangenheit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Schwere Leber- oder Nierenerkrankung (Alanin-Aminotransferase- [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Level >5fache des oberen Limits des Normwertes, Kreatinin >120 µmol/L) 4. Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel erhalten oder bei denen eine entsprechende Behandlung geplant war (ausgenommen antiretrovirale Therapie), z. B. Interferon α, Prednison (entsprechend >10 mg/ Tag) oder ähnliche Wirkstoffe. 5. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (derzeit oder im vergangenen Monat) 6. Teilnahme an einer anderen Studie mit Human-cl rhFVIII
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in elf Prüfzentren in Österreich, Bulgarien, Deutschland und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Der koordinierende Prüfarzt dieser Studie war Prof. Johannes Oldenburg, MD, Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, Sigmund-Freud Straße 25D, 53127 Bonn, Germany. Es gab ein zentrales Labor (Esoterix Inc. Laboratory Services (today LabCorp Clinical Trials), 8490 Upland Dr, Ste 100, Englewood, CO 80112, USA) für • die Messung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C) im Plasma und in den Konzentraten [durchgeführt mit chromogenem [CHR] Test und Einstufentest (one-stage [OS])], • die Messung der FVIII-Inhibitor-Konzentration (anti-recombinant FVIII (rFVIII)-Antikörper-Tests. Alle anderen Tests wurden durch lokale Laboratorien durchgeführt. Auch bei chirurgischen Eingriffen konnte die FVIII:C-Messung lokal durchgeführt werden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Human-cl rhFVIII (Simoctocog alfa) oder Kogenate® FS wurde intravenös verabreicht. Die Studienmedikation wurde als intravenöse Bolus-injektion mit einer maximalen Geschwindigkeit von 4 ml/ Minute verabreicht. **<u>In vitro Recovery (Wiederfindungsrate)</u>** Eine Dosis von 50 IU/kg wurde zu den Zeitpunkten Visite 1, 3 Monate und 6 Monate verabreicht, um die IVR zu bestimmen. **<u>Prophylaktische Therapie</u>** Die Patienten wurden mit 30-40 IU FVIII/kg jeden zweiten Tag behandelt, bis 6 Monate und mindestens 50 EDs erreicht worden waren. Zwei Dosiseskalationen (+5 IU/kg) waren im Fall eines nicht ausreichenden Ansprechens (≥2 spontane Blutungsepisoden pro Monat) erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Behandlung von Blutungsepisoden</u> Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab, außerdem von der klinischen Situation des Patienten. Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt: Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5 (unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt) Die Erforderlichen Zielspitzenspiegel waren ungefähr: • 40 % bis 60 % im Fall von milden Blutungen • 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren Blutungen • 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen Dosierungsempfehlungen waren wie folgt: • Milde Blutungen (frühe Hämarthrose, oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20-30 IU FVIII/kg alle 12-24 Stunden bis die Blutung gestillt ist • Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30-40 IU FVIII/kg, alle 12-24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist. • Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakranial, intraabdomial, gastrointestinal oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, Blutungen im hinteren Rachenraum oder „Iliopsoas sheath“, Augen/Retina, Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8 – 12 Stunden bis die Blutung gestillt ist. **<u>Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen</u>** Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate bei dem speziellen Patienten. Die benötigte Dosis wurde über die folgende Formel bestimmt: Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR (IU/dL)/(IU/kg). Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben:

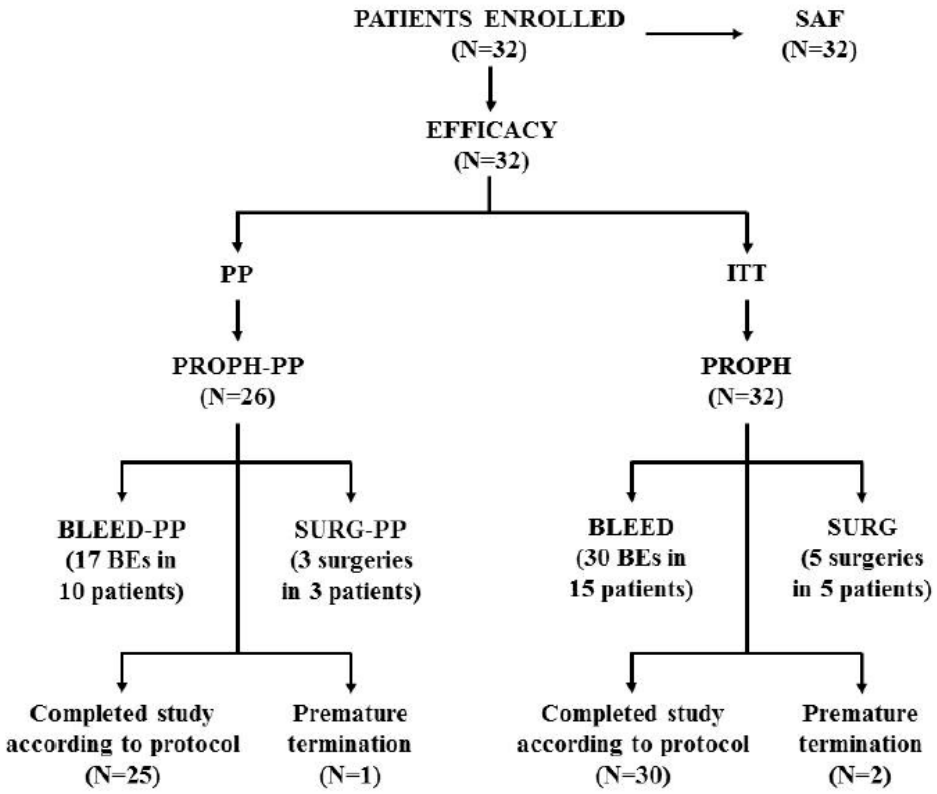
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion: 25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50 – 60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12-24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation). • Größere Eingriffe: • 50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6-12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden.
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	**Primäres Zielkriterium** Das primäre Zielkriterium war die Bestimmung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa in vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A bei der Prophylaxe, bei der Behandlung auftretender Blutungsepisoden (BEs) und in der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen. **Sekundäre Zielkriterien** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate der antikoagulativen Aktivität von Faktor VIII (FVIII:C) für Human-cl rhFVIII • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl FVIII • Bewertung der Sicherheit von Human-cl rhFVIII Die IVR wurde zu den Zeitpunkten Visite 1, 3 Monate und 6 Monate bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Einschluss von 32 Patienten in die Studie war geplant. Aufgrund des explorativen Charakters des primären Endpunkts der Studie wurde keine inferenzielle Datenanalyse mit formalen Testverfahren durchgeführt. Konsequenterweise wurde auch keine formale Fallzahlschätzung durchgeführt. Die geplante Fallzahl richtet sich nach den Vorgaben der Zulassungsbehörden. Entsprechend der Leitlinie des CHMP soll die klinische Wirksamkeit insgesamt an 50 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		untersucht werden. Zusammen mit den Daten aus anderen klinischen Studien wird diese Zahl mit der vorliegenden Studie überschritten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keiner der Studienteilnehmer war verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen und Bewertungen in der Studie GENA-08 sind deskriptiver Natur. **<u>Primäres Zielkriterium</u>** Das primäre Zielkriterium war die Bestimmung der Wirksamkeit von Simoctocog alfa in vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A bei der Prophylaxe, bei der Behandlung auftretender Blutungsepisoden (BEs) und in der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Bedarfsbehandlung</u> Die Wirksamkeit von Human-cl rhFVIII bei der Bedarfsbehandlung von auftretenden Blutungen wird durch Analyse der folgenden Parameter bewertet: • Bewertung der Wirksamkeit (Patient und Prüfarzt) am Ende jeder Blutungsepisode • Details zu Blutungsepisode (BE) und Behandlung Die Häufigkeit der Blutungsepisoden, die Anzahl benötigter Infusionen für die Behandlung einer Blutungsepisode, die Anzahl an Expositionstage (EDs) und Verbrauch an Human-cl rhFVIII wird bewertet. Der Anteil von BEs, die erfolgreich mit Human-cl rhFVIII behandelt werden konnten wird für alle BEs sowie für BEs nach Schweregrad beurteilt, wobei als „erfolgreich behandelt“ solche BEs definiert waren, deren Behandlung als „ausgezeichnet“ oder „gut“ eingestuft wurde. **<u>Chirurgische Prophylaxe</u>** Für die Prophylaxe im Rahmen chirurgischer Interventionen wurden die folgenden Parameter bewertet: • Gesamtbewertung der Wirksamkeit am Ende des operativen Eingriffs durch den Chirurg und den Hämatologen. Als „erfolgreich behandelt“ werden Eingriffe eingeschätzt, bei denen die Wirkung als „ausgezeichnet“ oder „gut“ eingestuft wurde. • Der mittlere und der maximale erwartete Blutverlust werden mit dem erwarteten Blutverlust verglichen. Zusätzlich wird dokumentiert: • Details zu den vorgenommenen Eingriffen • Prä-, intra- und postoperative FVIII:C-Plasmaspiegel • Details zu den verabreichten Dosen an Human-cl rhFVIII • Details zu gleichzeitig verabreichten Medikamenten inklusive Blut- und Blutprodukttransfusionen, aber exklusive der Standardanästhetika • Alle auftretenden Wundhämatome mit Einschätzung, ob eine operative Räumung notwendig ist • Eine kurze Beschreibung, wie der Eingriff ausgegangen ist. **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** Unerwünschte Ereignisse und die Bildung inhibitorischer Antikörper wurden über den gesamten Zeitraum der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dokumentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden keine Stratifizierungen nach Subgruppenanalysen vorgenommen. Ausnahmen: • Subgruppen von Patienten mit BEs und mit Operationen werden dargestellt • Eine Subgruppenanalyse der IVR für die Altersgruppen 12 bis unter 18 Jahre und 18 Jahre oder älter war geplant, aber nicht durchgeführt, da keine Patienten unter 18 Jahre in die Studie aufgenommen wurden.
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	a) 32 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. b) 32 Patienten haben tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten. c) 32 Patienten sind in die Analyse des primären Zielkriteriums eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten haben die Studie vorzeitig beendet: • Ein Patient hat nach 17 ED seine Einverständniserklärung zurückgezogen. • Ein Patient verstarb nach 76 dokumentierten EDs an einem epileptischen Anfall (der Todesfall wurde als wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft) Beide Patienten sind in der PROPH-Population (Patienten, die prophylaktische Behandlung erhalten haben) eingeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06/2010-01/2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



BE = bleeding episode; BLEED = study population of BEs treated with Human-cl rhFVIII; PROPH = study population of patients receiving prophylaxis; ITT = intention-to-treat; PP = per-protocol; SAF = study population of patients in safety analysis; SURG = study population of surgeries treated with Human-cl rhFVIII.

Abbildung 21: Patientenfluss der Studie GENA-08 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen)

Die Darstellung des Patientenflusses in der Studie weicht leicht von den üblichen Angaben nach CONSORT ab. Die Angaben nach CONSORT sind für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert und visualisieren den Patientenfluss innerhalb der parallelen Gruppen, um die Vergleichbarkeit der Gruppen und aus dem Patientenfluss resultierende mögliche Verzerrungen besser identifizieren zu können.

Dieses Vorgehen lässt sich nur eingeschränkt auf die Studie GENA-08 übertragen. In der Studie GENA-08 gibt es mehrere Besonderheiten:

- Es handelt sich um eine unkontrollierte Studie ohne parallele Vergleichsarme.
- In der Studie gibt es weitere definierte Populationen (BLEED, SURG), die sich nicht über die eingeschlossene Patientenzahl, sondern über die aufgetretenen Ereignisse definieren.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen stellt Abbildung 21 den Patientenfluss so dar, dass sich die verschiedenen, im Rahmen dieses Dossiers zur Auswertung herangezogenen Patientenpopulationen transparent ableiten lassen. Die folgende Abbildung 22 stellt den Patientenfluss so wie nach CONSORT üblich dar, der Patientenfluss ist hier aber ohne Berücksichtigung der besonderen Populationen (BLEED, SURG) dargestellt

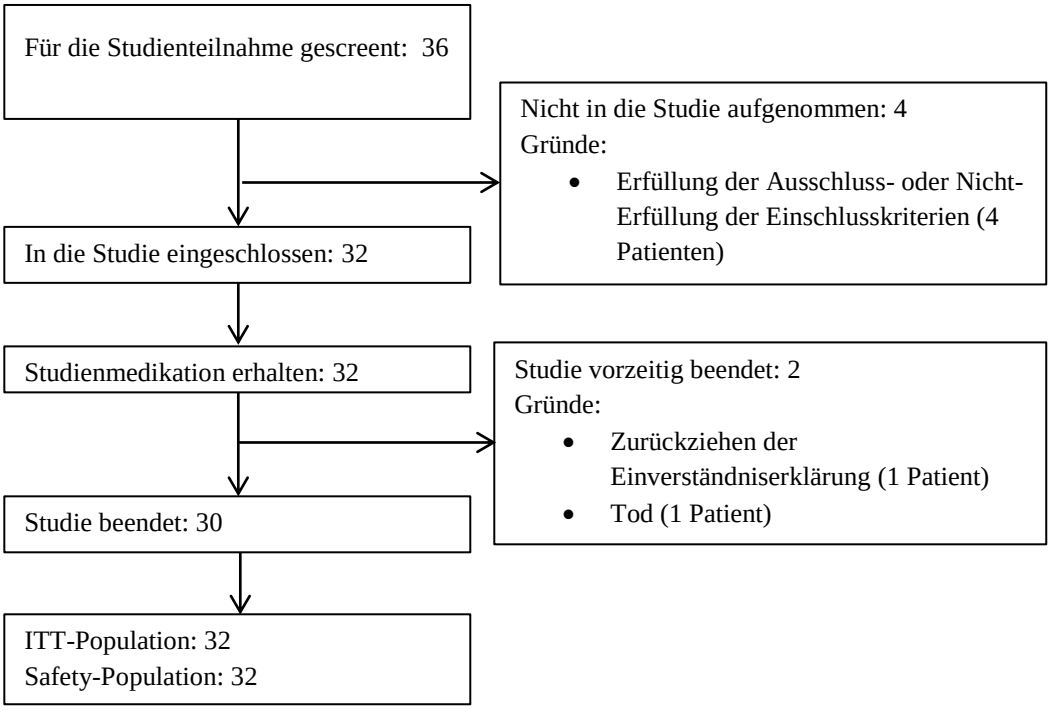


Abbildung 22: Patientenfluss der Studie GENA-08 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT)

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-09

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Zielkriterium:** Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Human-cl rhFVIII in Bezug zur antikoagulativen Aktivität (FVIII:C) und Vergleich dieser Eigenschaften mit den entsprechenden Eigenschaften des bereits zugelassenen rekombinanten FVIII-Konzentrats Kogenate® in PTPs mit schwerer Hämophilie A.. **Sekundäre Zielkriterien:** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate von FVIII:C für Human-cl rhFVIII • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII während prophylaktischer Behandlung • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden (BEs) • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der prophylaktischen Behandlung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	GENA-09 ist eine prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte, open-label Crossover-Studie. **Teil 1 (Pharmakokinetik)** In der Pharmakokinetik-Phase (Teil 1) wurden die Patienten in eine der Gruppen (Simoctocog alfa oder Kogenate®/Helixate®) randomisiert, nach dem ersten Zyklus erfolgte nach einer Auswaschphase ein Wechsel auf das jeweils andere Präparat in Zyklus 2 (Crossover). **Teil 2 (Wirksamkeit und Sicherheit)** Patienten, die Teil 1 abgeschlossen haben, konnten in Teil 2 aufgenommen werden, in dem sie eine Prophylaxe mit Human-cl rhFVIII erhielten [Dauer 6 Monate, mindestens 50 EDs (Expositionstage)]. Die Wirksamkeit von Human-cl rhFVIII bei der Behandlung von Blutungsereignissen und in der Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen wurde bewertet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (relevante Änderungen):** • Definitionen für "erfolgreich behandelte Blutungsepisode" und "erfolgreiche Behandlung bei chirurgischen Eingriffen" wurden ergänzt. • Die Anforderungen an die Vorbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden dahingehend geändert, dass diese sowohl aus Kogenate® als auch aus anderen Faktor-VIII-Präparaten bestehen konnte • Die Methode zur Bestimmung der verabreichten Menge der Studienmedikation für Pharmakokinetik-Berechnungen wurde geändert. • Messung und Dokumentation des im Vial verbleibenden Volumens der Studienmedikation wurde geändert. • Erhebungszeitpunkte für die Antikörperbestimmung wurden deutlicher angegeben. **Amendment 2 (relevante Änderungen):** • Die Dauer der Washout-Phase vor der Pharmakokinetik-Bewertung wurde von 72 h auf 96 h verlängert. **Amendment 3 (relevante Änderungen):** • Von 20 wurde die geplante Anzahl an Studienteilnehmern auf 22 erhöht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schwere Hämophilie A (FVIII:C ≤1%) 2. Männliche Patienten ≥18 und ≤65 Jahre alt 3. Körpergewicht 45 kg bis 110 kg 4. Vorbehandelt mit Faktor VIII-Konzentrat (mindestens 150 EDs) 5. Immunkompetent (CD4+ Zahl >200/µL) 6. Negativ auf HIV und Hepatitis C-Virus; wenn positiv, muss die virale Last weniger als 200 Partikel/µL betragen 7. Freiwillig gegebene schriftliche Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** 1. Andere Gerinnungsstörungen als Hämophilie A 2. FVIII-Inhibitor Aktivität (≥0,6 Bethesda Units [BU]), aktuell oder in der Vergangenheit 3. Schwere Leber- oder Nierenerkrankung (Alanin-Aminotransferase- [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Level >5fache des oberen Limits des Normwertes, Kreatinin >120 µmol/L) 4. Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel erhalten oder bei denen eine entsprechende Behandlung geplant war (ausgenommen antiretrovirale Therapie), z. B. Interferon α, Prednison (entsprechend >10 mg/ Tag) oder ähnliche Wirkstoffe. 5. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (derzeit oder im vergangenen Monat)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Das teilnehmende Studienzentrum ist das Haematological

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Research Centre of RAMS in Moskau, Russland. Koordinierender Prüfarzt war Prof. Olga Pavlovna Plyushch Es gab ein zentrales Labor (Esoterix Inc. Laboratory Services (today LabCorp Clinical Trials), 8490 Upland Dr, Ste 100, Englewood, CO 80112, USA) für • die Messung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C) im Plasma und in den Konzentraten [durchgeführt mit chromogenem [CHR] Test und Einstufentest (one-stage [OS])], • die Messung der FVIII-Inhibitor-Konzentration (anti-recombinant FVIII (rFVIII)-Antikörper-Tests. Alle anderen Tests wurden durch lokale Laboratorien durchgeführt. Auch bei chirurgischen Eingriffen, konnte die FVIII:C-Messung lokal durchgeführt werden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Human-cl rhFVIII (Simoctocog alfa) oder Kogenate® FS wurde intravenös verabreicht. Die Studienmedikation wurde als intravenöse Bolusinjektion mit einer maximalen Geschwindigkeit von 4 ml/Minute verabreicht. **Teil 1 (PK1) und Recovery Analyse nach 3 Monaten (PKREC-3M) und 6 Monaten PK Analyse (PK2-6M)** Eine Dosis von 50 IU FVIII/kg (angegebene Wirkstärke) of Kogenate® (nur PK1) und Human-cl rhFVIII wurde für die PK-Untersuchungen verabreicht (exakt diese Menge). **Teil 2 (Wirksamkeit und Sicherheit)** Die Studienteilnehmer wurden mit ausreichender Menge Studienmedikation versorgt, um sich in Form einer Heimselbstbehandlung zu behandeln. **Prophylaktische Therapie** Patienten wurden mit dem folgenden Therapieregime behandelt: 30+5 IU FVIII/kg jeden zweiten Tag bis die 6 Monate und mind. 50ED erreicht worden sind. Zwei Dosiseskalationen (+5 IU/kg) waren im Fall eines nicht ausreichenden Ansprechens (≥2 spontane Blutungs-episoden pro Monat) erlaubt. **Behandlung von Blutungsepisoden** Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab, außerdem von der klinischen Situation des Patienten. Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt: Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5 (unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt) Die Erforderlichen Zielspitzenspiegel waren ungefähr: • 20 % bis 40 % im Fall von milden Blutungen • 30 % bis 60 % bei moderaten bis schweren Blutungen • 80 % bis 100 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen Dosierungsempfehlungen waren wie folgt: • Milde Blutungen (frühe Hämarthrose, oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 10-20 IU FVIII/kg alle 12-24 Stunden bis die Blutung gestillt ist • Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 15-30 IU FVIII/kg, alle 12-24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist. • Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakranial, intraabdomial, gastrointestinal oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, Blutungen im hinteren Rachenraum oder „Iliopsoas sheath“, Augen/Retina, Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 40–50 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8 – 12 Stunden bis die Blutung gestillt ist. **<u>Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen</u>** Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhFVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate bei dem speziellen Patienten. Die benötigte Dosis wurde über die folgende Formel bestimmt: Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR (IU/dL)/(IU/kg). Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben: • Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion: 25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50 – 60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12-24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Größere Eingriffe: 50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor der Operation, um einen angestrebten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6-12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel sollten auf ca. 50 % gehalten werden.
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	**Primäres Zielkriterium:** Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Human-cl rhFVIII in Bezug zur antikoagulativen Aktivität (FVIII:C) und Vergleich dieser Eigenschaften mit den entsprechenden Eigenschaften des bereits zugelassenen rekombinanten FVIII-Konzentrats Kogenate® in PTPs mit schwerer Hämophilie A.. Probennahme für Bestimmung der PK-Parameter: vor der Infusion und dann nach 15±5 min, 30±5 min, 45±5 min, 60±5 min, 3h±5min, 6±1 h, 9±1 h, 12±2 h, 24±2 h, 30±3 h und 48±3 h **Sekundäre Zielkriterien:** • Berechnung der inkrementellen Wiederfindungsrate von FVIII:C für Human-cl rhFVIII • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII während prophylaktischer Behandlung • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der Behandlung von auftretenden Blutungsepisoden (BEs) • Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Human-cl rhFVIII bei der prophylaktischen Behandlung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden die Zielkriterien nicht mehr verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, insgesamt 22 Patienten in die Studien aufzunehmen. Aufgrund des explorativen Charakters des primären Endpunkts in dieser klinischen Studie wurde keine inferenzielle Datenanalyse mit formalem Testen geplant. Konsequenterweise wurde auch keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt. Die Fallzahl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde so gewählt, dass sie den Empfehlungen sowohl von CHMP/EMA als auch von FDA entspricht. Entsprechend der zur Zeit der Studiendurchführung aktuellen CHMP Leitlinie zur klinischen Prüfung von rekombinanten FVIII-Produkten, sollte die PK-Studie in mindestens 12 Patienten mit schwerer Hämophilie A durchgeführt werden (die Zahl wurde in einer späteren Leitlinie auf 13 erhöht).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Eine Interimsanalyse wurde geplant und durchgeführt für 20 Patienten mit mindestens 50 EDs. Die finale statistische Analyse wurde nach einer erfolgreichen Beendigung der Studie durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienteilnehmer werden in die Behandlungsgruppen 1:1 randomisiert (entweder "1. Human-cl rhFVIII – 2. Kogenate®/Helixate®" oder "1. Kogenate®/Helixate®– 2. Human-cl rhFVIII"). Die Randomisierung erfolgt über ein Computer-generiertes Randomisierungsschema, das die Patienten entsprechend ihres Erscheinens über alle Zentren der Behandlungssequenz zuteilt. Es wird eine zentrale Liste generiert, die über alle Studienteilnehmer ausbalanciert ist.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe.
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	s. Nummer 8 und Nummer 10
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte kontaktierten die CRO (contract research organization), um die Behandlungssequenz, die ihrem Patienten zugeteilt wurde, zu erfahren. Studienteilnehmer bekommen ihre Patientennummern in einer numerischen Reihenfolge pro Zentrum nachdem sie ihre schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. Diese einmaligen Patientennummern sehen folgender-maßen aus: "09-01-ss", wobei "09" für die Studie GENA-09 steht, "01" ist die Nummer des Zentrums und „ss" die Nummer der Sequenz, der der Patient zugeteilt worden ist, in der Reihenfolge der Studienaufnahme in dem betreffenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentrum (startend mit 01). Nachdem die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden. Der Prüfarzt vermerkt die individuelle Patientennummer im CRF und in der vertraulichen Patientenidentifizierungsliste und informiert den Monitor (Überwacher) über neu aufgenommene Studienteilnehmer.
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?	a) Die Probanden/Patienten waren nicht verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäre Zielkriterien</u>** Die statistische Analyse der primären, sekundären und Sicherheitsendpunkte war explorativer Natur. Kein konfirmatorisches Hypothesentesten war geplant. Für den Vergleich der pharmakokinetischen Profile von Human-cl rhFVIII und Kogenate®/Helixate® wurden die 90 % -Konfidenzintervalle der mittleren Ratio (RatioPK) von Human-cl rhFVIII gegenüber Kogenate®/Helixate ®ausgewählt. Dosis-unabhängig und Dosis-abhängig werden PK-Parameter präsentiert: $$Ratio_{PK} = \frac{PK_{human-clrhFVIII}}{PK_{Kogenate/Helixate}}$$ wobei PK die folgenden primären und sekundären PK-Parameter darstellen kann: AUCnorm, $T_{1/2}$, C_{max}norm, Cl, MRT, V_d und Recovery. AUCnorm repräsentiert die nach der verabreichten Dosis normierte AUC. AUC ist die Fläche unter der Kurve von Baseline zu unendlich. RatioPK wird geschätzt durch: $$\hat{Ratio}_{PK} = \exp(\sum_{i=1}^{n} \log(PK_{i,human-clrhFVIII}) - \log(PK_{i,Kogenate/Helixate}))$$ wobei $PK_{i,produkt}$ der respektive geschätzte PK-Parameter des Probanden i behandelt mit dem jeweiligen Produkt ist; n ist die Anzahl der Patienten mit PK-Ergebnissen von beiden Produkten in der Analyse. Für die Berechnung der Konfidenzintervalle wird für die individuellen Unterschiede der logPK-Parameter pro Patient eine Normalverteilung angenommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Sekundäre Zielkriterien</u> Unerwünschte Ereignisse und die Bildung inhibitorischer Antikörper wurden über den gesamten Zeitraum der Studie dokumentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der geringen Patientenzahl waren keine Stratifizierungen nach Subgruppen a priori festgelegt.
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	Patienten, die a) in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden: 22 b) tatsächlich die geplante Intervention erhalten haben: 22 c) in der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt: 22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Sowohl in der Safety-Population als auch in der Population zur Analyse des primären Zielkriteriums sind alle randomisierten Patienten enthalten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	03/2009 – 05/2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

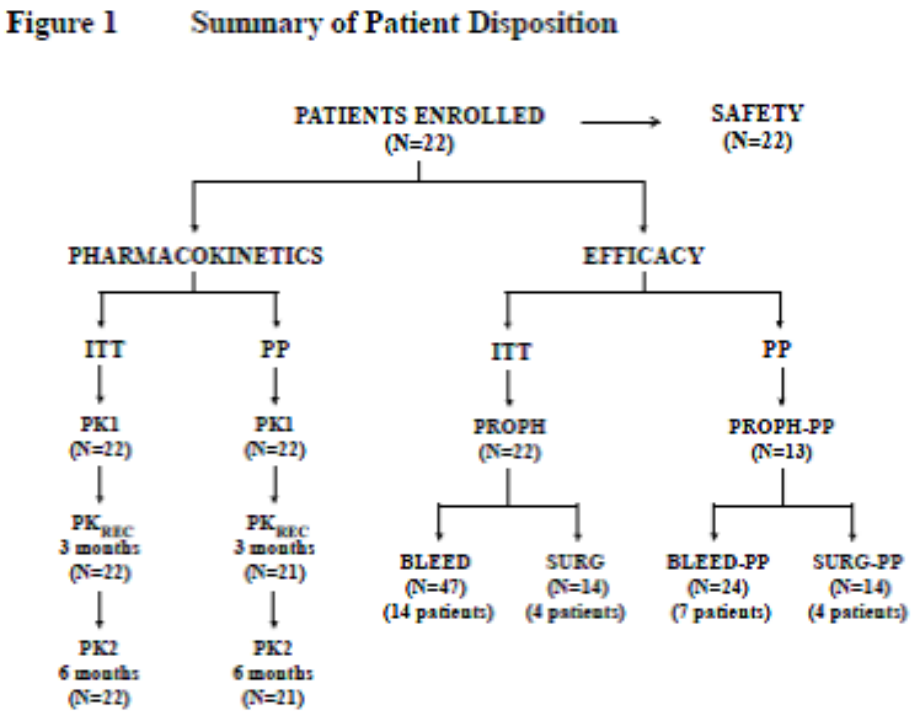


Abbildung 23: Patientenfluss der Studie GENA-09 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen)

Die Darstellung des Patientenflusses in der Studie weicht leicht von den üblichen Angaben nach CONSORT ab (ein einheitliches Format ist nicht vorgegeben). Die Angaben nach CONSORT sind für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert und visualisieren den Patientenfluss innerhalb der parallelen Gruppen, um die Vergleichbarkeit der Gruppen und aus dem Patientenfluss resultierende mögliche Verzerrungen besser identifizieren zu können.

Dieses Vorgehen lässt sich nur eingeschränkt auf die Studie GENA-09 übertragen. In der Studie GENA-09 gibt es mehrere Besonderheiten:

- Nur Teil 1 der Studie ist ein RCT mit verschiedenen Gruppen, Teil 1 der Studie ist in einem Cross-over-Design durchgeführt, in diesem Teil der Studie gab es keine Studienabbrecher.

- Teil 2 der Studie ist eine unkontrollierte Studie ohne parallele Vergleichsarme.

- In der Studie gibt es weitere definierte Populationen (BLEED, SURG), die sich nicht über die eingeschlossene Patientenzahl, sondern über die aufgetretenen Ereignisse definieren.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen stellt Abbildung 23 Patientenfluss so dar, dass sich die verschiedenen, im Rahmen dieses Dossiers zur Auswertung herangezogenen

Patientenpopulationen transparent ableiten lassen. Die folgende Abbildung 24 stellt den Patientenfluss so wie nach CONSORT üblich dar, der Patientenfluss ist an dieser Stelle jedoch ohne Berücksichtigung der besonderen Populationen BLEED und SURG dargestellt.

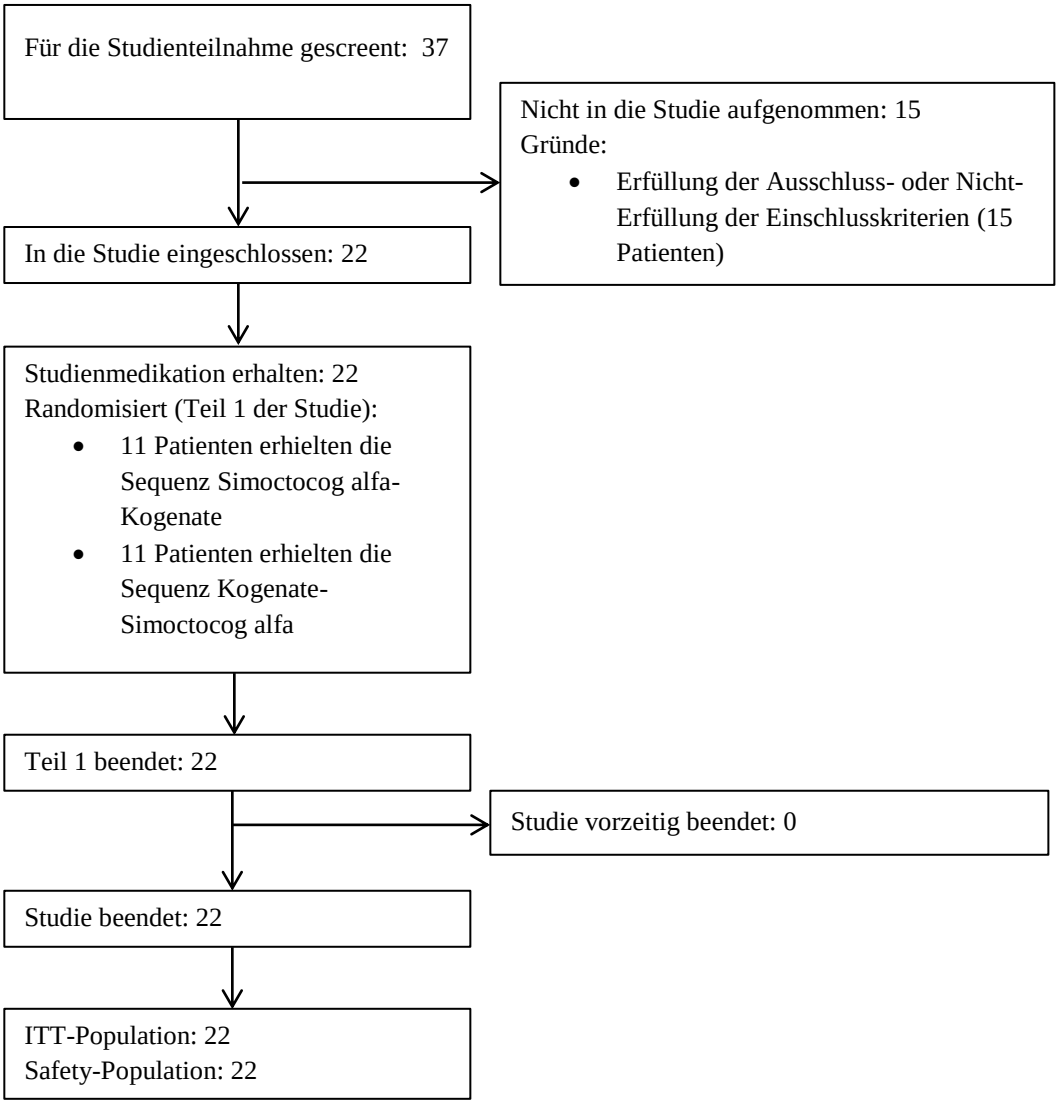


Abbildung 24: Patientenfluss der Studie GENA-09 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT)

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GENA-04

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielkriterien** • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII über einen längeren Zeitraum. • Untersuchung der Verträglichkeit von Human-cl rhFVIII über einen längeren Zeitraum **Sekundäre Zielkriterien** • Bestimmung der Langzeitwirksamkeit von Human-cl rhFVIII während prophylaktischer Behandlung, bei der Behandlung von Blutungsepisoden und bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen. • Berechnung der IVR von FVIII:C für Human-cl rhFVIII
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, nicht kontrollierte, offene (open-label) Studie mit Patienten, die an der Studie GENA-09 teilgenommen haben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (relevante Änderungen)** • Nach dem Review aller Daten aus der Interimanalyse, die für die initiale Studie GENA-09 durchgeführt worden war, empfahl das IDMC (independent data monitoring committee) eine Anpassung der für die Behandlung von auftretenden Blutungsereignissen empfohlenen Dosierung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Teilnahme an der Studie GENA-09 2. Freiwillig gegebene schriftliche Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** 1. Andere Gerinnungsstörungen als Hämophilie A 2. FVIII-Inhibitor Aktivität (≥0,6 Bethesda Units [BU]), aktuell oder in der Vergangenheit 3. Schwere Leber- oder Nierenerkrankung (Alanin-Aminotransferase- [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]-Level >5fache des oberen Limits des Normwertes, Kreatinin >120 µmol/L) 4. Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel erhalten oder bei denen eine entsprechende Behandlung geplant war (ausgenommen antiretrovirale Therapie), z. B. Interferon α, Prednison (entsprechend >10 mg/Tag) oder ähnliche Wirkstoffe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (derzeit oder im vergangenen Monat), ausgenommen GENA-09
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Das teilnehmende Studienzentrum ist das Haematological Research Centre of RAMS in Moskau, Russland. Koordinierender Prüfarzt war Prof. Olga Pavlovna Plyushch, bzw. Professor Vladimir Yureyevich Zorenko Es gab ein zentrales Labor (Esoterix Inc. Laboratory Services (today LabCorp Clinical Trials), 8490 Upland Dr, Ste 100, Englewood, CO 80112, USA) für • die Messung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C) im Plasma und in den Konzentraten [durchgeführt mit chromogenem [CHR] Test und Einstufentest (one-stage [OS])], • die Messung der FVIII-Inhibitor-Konzentration (anti-recombinant FVIII (rFVIII)-Antikörper-Tests. Alle anderen Tests wurden durch lokale Laboratorien durchgeführt. Auch bei chirurgischen Eingriffen konnte die FVIII:C-Messung lokal durchgeführt werden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Bestimmung der IVR</u>** Für die Bestimmung der IVR wurde Human-cl rhFVIII in einer Dosis von 50 IU/kg Körpergewicht verabreicht. **<u>Prophylaktische Therapie</u>** Patienten wurden mit dem folgenden Therapieregime behandelt: 30+X IU FVIII/kg jeden zweiten Tag bis zum Studienende. (Da nur gesamte Vials verabreicht wurden, konnte es vorkommen, dass Patienten leicht mehr als 30 IU/kg Körpergewicht erhalten haben, das „X“ steht für die entsprechende Differenz.) Zwei Dosiseskalationen (+5 IU/kg) waren im Fall eines nicht ausreichenden Ansprechens (≥2 spontane Blutungsepisoden pro Monat) erlaubt. **<u>Behandlung von Blutungsepisoden</u>** Die Dosierung (und Dauer) bei der Behandlung spontaner oder traumatischer Blutungsepisoden während der Prophylaxe hing von dem Ort und dem Ausmaß der Blutung ab, außerdem von der klinischen Situation des Patienten. Die benötigte Dosis wurde mit der folgenden Formel bestimmt: Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg)*gewünschter FVIII-Anstieg (%) (IU/dL)*0.5 (unter der Annahme, dass die Wiederfindungsrate von FVIII 2%/(IU/kg) beträgt) Die Erforderlichen Zielspitzenspiegel waren ungefähr: • 40 % bis 60 % im Fall von milden Blutungen • 60 % bis 80 % bei moderaten bis schweren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blutungen • 100 % bis 120 % im Fall von schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen Dosierungsempfehlungen waren wie folgt: • Milde Blutungen (frühe Hämarthrose, oberflächliche Blutungen in Muskel oder Weichteilgewebe und Mundblutungen): 20-30 IU FVIII/kg alle 12-24 Stunden bis die Blutung gestillt ist • Moderate bis schwere Blutung (Blutungen in Muskel, in die Mundhöhle, bestätigte Hämarthrose, bekanntes Trauma): 30-40 IU FVIII/kg, alle 12-24 Stunden wiederholt, bis die Blutung gestillt ist. • Schwere bis lebensbedrohliche Blutungen (intrakranial, intraabdomial, gastrointestinal oder intrathorakale Blutungen, Blutungen im ZNS, Blutungen im hinteren Rachenraum oder „Iliopsoas sheath“, Augen/Retina, Frakturen oder Kopftrauma): Initialdosis 50–60 IU FVIII/kg und eine Dosis von 20–25 IU FVIII/kg alle 8 – 12 Stunden bis die Blutung gestillt ist. **<u>Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen</u>** Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Human-cl rhVIII war abhängig von Art des Eingriffs und der individuellen inkrementellen Wiederfindungsrate bei dem speziellen Patienten. Die benötigte Dosis wurde über die folgende Formel bestimmt: Dosis = Angestrebte Erhöhung von FVIII (IU/dL)*Körpergewicht/tatsächliche IVR (IU/dL)/(IU/kg). Zusätzlich wurden folgende Dosierungsempfehlungen gegeben: • Kleinere Eingriffe inklusive Zahnextraktion: 25–30 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff um einen angestrebten Spitzenspiegel von ca. 50 – 60 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 12-24 h noch eine weitere Dosis gegeben werden. Der Talspiegel soll auf ca. 30 % gehalten werden (Probenahme vor der nächsten Gabe der Studienmedikation). • Größere Eingriffe: 50 IU FVIII/kg innerhalb von 3 Studnen vor der Operation, um einen angestrepten Zielspitzenspiegel von ca. 100 % zu erreichen. Wenn nötig, kann nach 6-12 Stunden eine weitere Dosis gegeben werden und dann über ≥6 Tage bis die Heilung abgeschlossen ist. Die Talspiegel

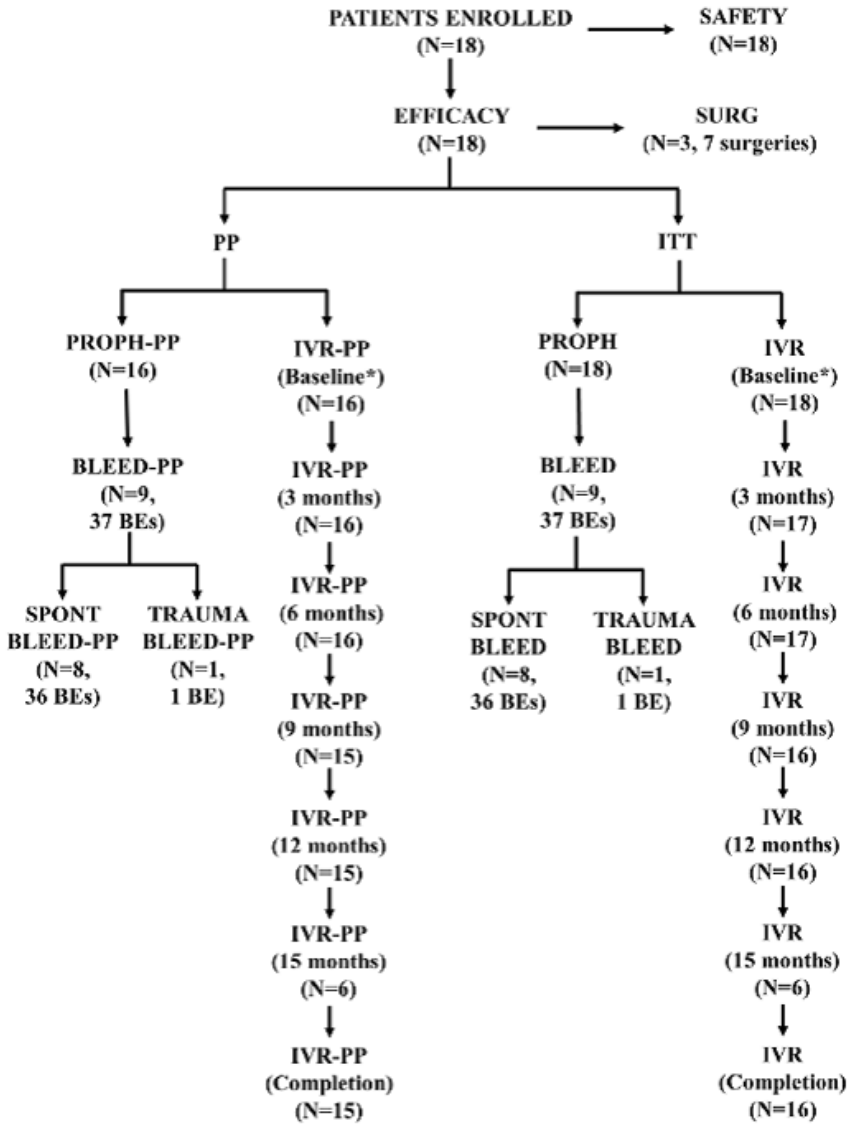
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sollten auf ca. 50 % gehalten werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäre Zielkriterien</u>** • Untersuchung des immunogenen Potentials von Human-cl rhFVIII über einen längeren Zeitraum. • Untersuchung der Verträglichkeit von Human-cl rhFVIII über einen längeren Zeitraum **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** • Bestimmung der Langzeitwirksamkeit von Human-cl rhFVIII während prophylaktischer Behandlung, bei der Behandlung von Blutungsepisoden und bei der Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen. • Berechnung der IVR von FVIII:C für Human-cl rhFVIII Sicherheit und Verträglichkeit wurden über die gesamte Studiendauer überwacht. Die Bildung inhibitorischer Antikörper (Immunogenität) wurde mit dem modifizierten Bethesda Assay in 3-Monats-Intervallen bestimmt, sowie bei der abschließenden Visite. Die Wirksamkeit wurde während der Prophylaxe, bei der Behandlung auftretender Blutungsereignisse und im Fall von chirurgischen Interventionen bewertet. Die IVR wurde in 3-Monats-Intervallen bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht mehr geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Entfällt (18 Patienten der Studie GENA-09 wurden eingeschlossen, maximal 22 Patienten hätten eingeschlossen werden können)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Angaben zur Randomisierung entfallen daher.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Es handelt sich um eine einarmige, offene (open-label) Studie, keiner der Studienteilnehmer war verblindet.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Analyse der primären, sekundären und Verträglichkeitsendpunkte sind im exploratorischen Sinne zu verstehen. Kein konfirmatorisches Hypothesentesten war geplant. Unerwünschte Ereignisse und die Bildung inhibitorischer Antikörper wurden über den gesamten Zeitraum der Studie dokumentiert. Die Wirksamkeit wird mit Hilfe deskriptiver Statistik bewertet, beschrieben werden Raten der Blutungsepisoden, Beschreibung der auftretenden Blutungen (inklusive Schweregrad, Ort und Art), Vergleich des mittleren und maximalen erwarteten Blutverlustes während Operationen mit dem tatsächlich geschätzten Blutverlust, Auftreten von Wundhämatomen, Gebrauch an Blut- und Blutprodukt-transfusionen und Behandlungsdetails. Die Bewertung der Wirksamkeit wird in zusammen-fassenden Tabellen dargestellt. Die Häufigkeit an Blutungen, die Anzahl für die Behandlung einer BE benötigter Infusionen, die Anzahl an EDs und Daten zum Verbrauch an Studienmedikation (FVIII IU/kg pro infusion, pro BE, pro Monat, pro Jahr) werden pro Patient und insgesamt dokumentiert. Auch ein erhöhter oder ein erniedrigter Verbrauch an Human-cl rhFVIII, der für die Behandlung der BEs eines Patienten benötigt wird (Häufigkeit und relative Höhe der Dosisänderung), wird bewertet, sowie Änderungen in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungen pro Infusion und Änderungen der Gesamtdosis, die für die Behandlung von Folgeblutungen der gleichen Art (z. B. Ellbogen, Knie, etc.) in dem gleichen Patienten benötigt wird (Häufigkeit und relative Höhe der Dosisänderungen). Patienten, die während die Studie läuft permanent auf ein anderes FVIII-Produkt wechseln, werden als Versagen der Behandlung bewertet werden, d. h. für die Wirksamkeit der Behandlung wird „none“ (keine) eingesetzt und zwar für jede Wirksamkeitsbewertung nachdem der Wechsel vorgenommen wurde. Es gibt zwei Ausnahmen, bei denen ein Wechsel nicht als Versagen der Therapie gewertet wird: • die Infusion eines anderen FVIII-Präparates wurde im Rahmen einer Notfallbehandlung vorgenommen • es war für den Patienten nicht rechtzeitig Studienmedikation vorhanden Die Wiederfindungsrate [In vivo incremental recovery (IVR)] von FVIII:C wird berechnet als: Wiederfindungsrate = (C_{max}-C_{base}) * Körpergewicht/Dosis. Die Berechnungen werden auf Basis der tatsächlichen Wirkstärken vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden keine Stratifizierungen nach Subgruppenanalysen geplant.
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	a) 18 Patienten wurden in die Studie aufgenommen b) 18 Patienten haben tatsächlich die geplante Intervention erhalten c) 18 Patienten wurden in die Bewertung des primären Zielkriteriums aufgenommen (SAFETY-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Schwere („major“) Protokollverletzungen wurden für 2 Patienten dokumentiert: • 1 Patient hat seine Einverständniserklärung nach einem Monat zurückgezogen • 1 Patient hatte mehr als eine Behandlungslücke (definiert als ≥5 Tage ohne Behandlung) In den ITT-Auswertungen sind diese Patienten berücksichtigt, in den PP-Auswertungen jedoch nicht.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	11/2009-07/2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Evaluations at end of study GENA-09 were used as baseline evaluation for GENA-04.
BE = Bleeding episode; BLEED = Bleeding; PROPH = Prophylaxis; IVR = In vivo recovery; SPONT = Spontaneous; ITT = Intent-to-treat; PP = Per-protocol; SURG = Surgery.
Source: Sections 14.1-1, 14.2.1.3-1, 14.2.2.1-1, 14.2.1.2-3, 14.2.1.1-1, 14.2.2.1-3, 14.2.2.3-1, 14.2.1.1-3, 14.2.1.2-1, 14.2.2.2-1 and 14.2.3-1.

Abbildung 25: Patientenfluss der Studie GENA-04 (Darstellung der verschiedenen Patientenpopulationen)

Die Darstellung des Patientenflusses in der Studie weicht leicht von den üblichen Angaben nach CONSORT ab (ein einheitliches Format ist nicht vorgegeben). Die Angaben nach CONSORT sind für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert und visualisieren den Patientenfluss innerhalb der parallelen Gruppen, um die Vergleichbarkeit der Gruppen und aus dem Patientenfluss resultierende mögliche Verzerrungen besser identifizieren zu können.

Dieses Vorgehen lässt sich nur eingeschränkt auf die Studie GENA-04 übertragen. In der Studie GENA-04 gibt es mehrere Besonderheiten:

- Es handelt sich um eine unkontrollierte Studie ohne parallele Vergleichsarme.
- Es handelt sich um die Extension von GENA-09
- In der Studie gibt es weitere definierte Populationen (BLEED, SURG), die sich nicht über die eingeschlossene Patientenzahl, sondern über die aufgetretenen Ereignisse definieren.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen, stellt Abbildung 25 den Patientenfluss so dar, dass sich die verschiedenen, im Rahmen dieses Dossiers zur Auswertung herangezogenen Patientenpopulationen transparent ableiten lassen. Die folgende Abbildung 26 stellt den Patientenfluss so wie nach CONSORT üblich dar, der Patientenfluss ist an dieser Stelle jedoch ohne Berücksichtigung der besonderen Populationen BLEED und SURG dargestellt.

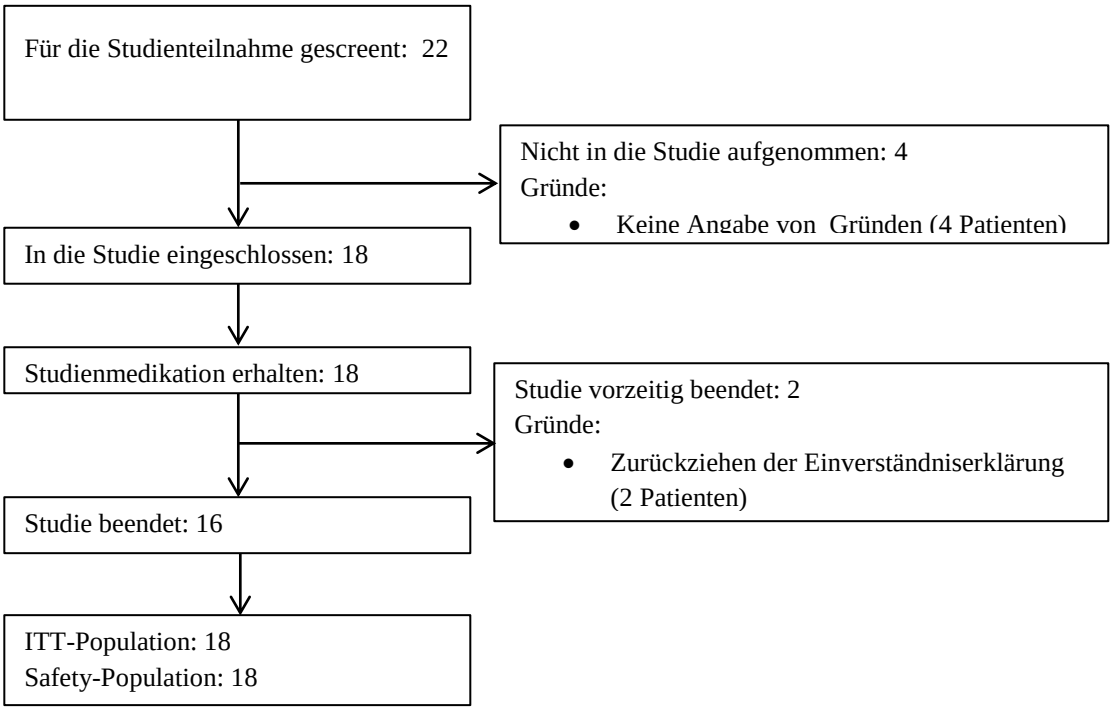


Abbildung 26: Patientenfluss der Studie GENA-04 (Darstellung in Analogie zu den Angaben nach CONSORT)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-01, Teil 1

Studie: GENA-01, Teil 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Title of Study: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A	Studienbericht der Studie GENA-01 [26]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund: Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund: Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte konnten nicht festgestellt werden. Lediglich die fehlende Verblindung könnte ein hohes Verzerrungspotential begründen (auf Endpunktebene). Die Rationale für den Verzicht auf eine Verblindung ist nachvollziehbar, auf Studienebene wird die fehlende Verblindung nicht als ein Aspekt eingestuft, der ein hohes Verzerrungspotential begründen würde.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund: Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Ersetzen von fehlenden Werten war nicht vorgesehen. In Teil 1 der Studie GENA-01 gab es keine Studienabbrecher, die ITT-Population und die PK-PP-Population waren für den Endpunkt identisch.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der primäre Endpunkt der Studie GENA-01 (AUCnorm von FVIII:C) und andere PK-Parameter wurden objektiv nach angemessenen PK-Methoden erhoben. Die Berechnungen erfolgen nach vorgegebenen Berechnungsverfahren, Basis sind die gemessenen Laborwerte (Plasmaspiegel). Die fehlende Verblindung von Prüfarzt und Patient hat dementsprechend keinen Einfluss auf das Ergebnis und das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-01, Teil 2

Studie: GENA-01, Teil 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Title of Study: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A	Studienbericht der Studie GENA-01 [26]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne differenzierte Gruppen, die miteinander verglichen werden, so dass hier keine Angabe gemacht werden kann.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne differenzierte Gruppen, die miteinander verglichen werden, so dass hier keine Angabe gemacht werden kann.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Blutungsereignisse (Anzahl und Beschreibung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Wirksamkeit der Prophylaxe von Blutungsereignissen (monatliche Rate an BEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Chirurgische Prophylaxe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten und Nebenwirkungen

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Immunogenität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde verzichtet, aus folgendem Grund:
Teil 1 der Studie GENA-01 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind vorgeschrieben.
Teil 2 der Studie war eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

-Entfällt, Endpunkt wurde nicht erhoben-

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-03

Studie: GENA-03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Title of Study: Prospective Clinical Study in Children with Severe Haemophilia A to Investigate Clinical Efficacy, Immunogenicity, Pharmacokinetics, And Safety of Human-cl rhFVIII	Studienbericht der Studie GENA-03 [27]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne differenzierte Gruppen, die miteinander verglichen werden, so dass hier keine Angabe gemacht werden kann.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne differenzierte Gruppen, die miteinander verglichen werden, so dass hier keine Angabe gemacht werden kann.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige unkontrollierte Studie. Eine Verblindung ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige unkontrollierte Studie. Eine Verblindung ist somit nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzial vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Blutungsereignisse (Anzahl und Beschreibung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Chirurgische Prophylaxe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten und Nebenwirkungen

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Immunogenität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

-Entfällt; Endpunkt wurde nicht erhoben-

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-08

Studie: GENA-08

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Study Title: Clinical Study To Investigate The Efficacy, Safety, And Immunogenicity Of Human-cl rhFVIII In Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A	Studienbericht der Studie GENA-08 [25]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angabe gemacht werden kann.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angabe gemacht werden kann.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Blutungsereignisse (Anzahl und Beschreibung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Chirurgische Prophylaxe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten und Nebenwirkungen

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich

berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Immunogenität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

-Entfällt; Endpunkt wurde nicht erhoben-

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-09, Teil 1

Studie: GENA-09, Teil 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (Final analysis) Title of Study: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A	Studienbericht zu GENA-09 [23]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde aus dem folgenden Grund verzichtet: Teil 1 der Studie GENA-09 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind klar vorgeschrieben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde aus dem folgenden Grund verzichtet: Teil 1 der Studie GENA-09 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind klar vorgeschrieben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte konnten nicht festgestellt werden. Lediglich die fehlende Verblindung könnte ein hohes Verzerrungspotential begründen (auf Endpunktebene). Die Rationale für den Verzicht auf eine Verblindung ist nachvollziehbar, auf Studienebene wird die fehlende Verblindung nicht als ein hohes Verzerrungspotential begründend eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte unverblindet. Auf eine Verblindung wurde aus dem folgenden Grund verzichtet: Teil 1 der Studie GENA-09 berücksichtigt als Wirksamkeitsendpunkte lediglich Pharmakokinetik-Endpunkte. Die zugrunde liegenden Werte entstammen aus einem Labortest, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht beeinflusst werden. Die weiteren Berechnungen sind klar vorgeschrieben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der primäre Endpunkt der Studie GENA-09 (AUC_{norm} von FVIII:C) und andere PK-Parameter wurden objektiv anch angemessenen PK-Methoden erhoben. Die Berechnungen erfolgen nach vorgegebenen Berechnungsverfahren, Basis sind die gemessenen Laborwerte (Plasmaspiegel). Die fehlende Verblindung von Prüfarzt und Patient hat dementsprechend keinen Einfluss auf das Ergebnis und das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-09, Teil 2

Studie: GENA-09, Teil 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (Final analysis) Title of Study: Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A	Studienbericht zu GENA-09 [23]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angaben gemacht werden können.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angaben gemacht werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie, so dass an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Blutungsereignisse (Anzahl und Beschreibung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Chirurgische Prophylaxe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten und Nebenwirkungen

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich

berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Immunogenität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

-Entfällt; Endpunkt wurde nicht erhoben-

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GENA-04

Studie: GENA-04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Study Title: Clinical Study to Investigate The Long-Term Safety and Efficacy of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A	Studienbericht der Studie GENA-04 [24]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angaben gemacht werden können.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, so dass an dieser Stelle keine Angaben gemacht werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie, so dass an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Pharmakokinetik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Blutungsereignisse (Anzahl und Beschreibung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Wirksamkeit der Prophylaxe (monatliche Rate an BEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Endpunkt: Chirurgische Prophylaxe

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten und Nebenwirkungen

Alle Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs, Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen) werden in Bezug auf eine mögliche Verzerrung gemeinsam bewertet. Den in diesem Bereich

berichteten Daten liegen allesamt die in der Studie erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zugrunde, dementsprechend werden sie von den gleichen potentiell verzerrenden Faktoren beeinflusst.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Immunogenität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, eine Verblindung ist demnach nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Deswegen wird an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotenzials durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

-Entfällt; Endpunkt wurde nicht erhoben-

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: